

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

2018/TOU3/2002

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après la soutenance du

Mémoire du DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE

Présenté et soutenu publiquement le 2 février 2018
par

Marie-Céline CASAURANCQ-MINVIELLE

**CONSOMMATION AMBULATOIRE DES ANTIBIOTIQUES
EN FRANCE ET RISQUE DE RESISTANCE :
APPROCHE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Agnès SOMMET

JURY

Président :

1^{er} assesseur :

2^{ème} assesseur :

3^{ème} assesseur :

4^{ème} assesseur :

5^{ème} assesseur :

Madame le Professeur Anne ROUSSIN

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

Madame le Docteur Véronique DUHALDE

Madame le Professeur Christine ROQUES-CESCHIN

Madame le Docteur Catherine DUMARTIN

Madame le Docteur Agnès SOMMET

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJAILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VMIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OUCHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

REMERCIEMENTS

Au président du jury

Madame le Professeur Anne Roussin,

Professeur des Universités, Praticien hospitalier,

Pour vos enseignements à la faculté de pharmacie et votre disponibilité, un grand merci. Vous aviez accepté de me recevoir alors que je venais juste d'apprendre ma réussite au concours. Merci de m'avoir ouvert les portes de la pharmaco-épidémiologie.

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury

A ma directrice de thèse,

Madame le Dr Agnès Sommet,

Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier,

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de cette belle aventure, à la fois professionnelle et humaine. La passion avec laquelle vous avez dirigé ce travail m'a énormément touchée. Pour votre écoute, vos sages conseils, votre humanité, votre rigueur et votre esprit scientifique : un grand merci ! J'ai énormément appris à vos côtés et je vous en serai éternellement reconnaissante.

A Monsieur le Pr Pierre Delobel,

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Infectiologue, CHU de Toulouse

L'enthousiasme avec lequel vous avez accepté de siéger dans ce jury de thèse m'a sincèrement touchée. Je suis très honorée de vous compter parmi ses membres.

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements et mon profond respect.

A Madame le Dr Véronique Dualde,

Praticien hospitalier, Pharmacien en Digestif, CHU de Toulouse

Nous nous sommes rencontrées à la pharmacie de l'hôpital de Purpan alors que je débutais mon internat. Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble mais j'ai pu voir l'affection que vous portiez à la pharmacie clinique. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect. Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail.

A Madame le Dr Catherine Dumartin,

Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, CHU de Bordeaux

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de mettre à profit votre expertise pour évaluer ce travail. Soyez assurée de mon respect le plus sincère et de toute ma gratitude.

A Madame le Pr Christine Roques-Ceschin,

Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Biologiste, CHU de Toulouse

Je suis ravie de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse.

Permettez-moi de vous témoigner toute ma considération et mes remerciements les plus sincères.

A toutes les personnes qui ont participé à ce projet

A l'**Agence Régionale de Santé** et à la **commission d'Année Recherche**, merci d'avoir accepté de financer mon année de master, point de départ à l'élaboration de ce projet.

Au **Pr Jean-Louis Montastruc** pour m'avoir accueillie dans son service pendant plus d'un an. Merci pour votre apprentissage, votre rigueur et votre passion pour la pharmacologie. C'est avec un grand plaisir que j'applique vos conseils au quotidien.

Au **Pr Olivier Rascol** qui m'a permis d'inaugurer l'axe de pharmaco-épidémiologie du CIC1436.

Au **Dr Maryse Lapeyre-Mestre**, merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe de pharmaco-épidémiologie dans le cadre de mon stage de master. Merci pour vos conseils avisés.

Aux membres de l'aquarium, sans qui cette expérience n'aurait pas été la même. A **Aurore**, pour nos longs échanges de mails et ta disponibilité H24. A **Emilie P**, pour ton implication dans ce travail, de SAS à la relecture de l'article, ton aide à toujours été très précieuse. A **Bérengère**, toujours présente pour mes nombreuses questions. A **Camille P**, tes articles ont tous trouvé leur place dans ce travail, merci d'avoir pensé à moi, même à distance. A **Emilie J**, pour l'intérêt que tu as porté à ce projet et ta gentillesse. A **Cécile, Ha** et aux 2 jeunes, **JB et Soline**, qui ont contribué à la bonne humeur de l'aquarium. Et enfin, à **Manuela**, pour ton investissement dans ce projet. Tu as été d'une grande ressource et ce travail n'aurait pas été le même sans toi. Tu m'as spontanément et simplement apporté ton aide. Merci pour ta rigueur et ta gentillesse. Merci pour nos nombreux fous rires et nos soirées : ce fut un plaisir !

A **Vanessa, Mélanie** et **Caro**, toujours présentes pour des questions de stats ! Merci pour votre sourire et votre gentillesse.

A tous les membres des services de pharmacovigilance / CEIP

Haleh, Delphine, Geneviève, Emmanuelle, François, Christine, Isabelle, Fabien, Pascale, Mathilde, Guillaume, Gaëlle, Florence, Muriel, Gigi, Mireille, Leïla, Sophie, Julien... Merci pour votre chaleureux accueil et votre gentillesse. J'ai beaucoup appris au sein de vos services.

A tous les membres du Centre Hospitalier de Pau

A l'équipe pharmaceutique, **Jean-Yves**, pour votre humour chambreur, votre passion et vos cours sur ce vaste domaine que sont les DM, **Véronique**, pour ta gentillesse, la passion et la rigueur avec laquelle tu pratiques ton métier et ton incroyable clairvoyance, **Brigitte**, pour ta vitalité, ta bonne humeur et tes défis sportifs, **Audrey**, pour toutes nos discussions et tous ces proverbes que tu retiens malgré toi, **Cécile**, pour veiller sur nous en soirée, **Vincent**, tu n'as peut être jamais eu d'interne « à toi », mais ma formation n'aurait pas été la même sans toi. Et pour terminer, **Sylvie**, j'ai énormément appris à tes côtés, autant humainement que professionnellement. Merci de m'avoir donné la possibilité de participer à tous tes déplacements. C'était un réel plaisir de travailler avec toi.

A l'ensemble de l'équipe des préparateurs, cadres, administratifs et magasiniers. Je remercie tout particulièrement les PPH de l'UPO, **Carole, Laurianne, Sonia, Sandra, Marie-Anaïs, Marie-Christine, Martine, Florence et Stéphanie** avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant une année. Un grand merci pour votre professionnalisme et votre gentillesse.

A l'ensemble de l'équipe de la stérilisation. Merci de m'avoir si bien intégrée au sein de votre équipe et de m'avoir accompagnée tout au long de mon stage, et au-delà. Vos petits plats du samedi ont été très appréciés... Et ont contribué au bon déroulement de ce travail !

L'internat n'aurait pas été le même sans vous tous ! Merci pour votre formation de qualité et votre bonne humeur pendant 1 an et demi. A très vite pour d'autres Bakara, Coné, canyoning, escape game, triathlons ou courses des Pères Noël.

A tous les pharmaciens et préparateurs que j'ai eu la chance de rencontrer, du CHU de Toulouse au CH de Bayonne

A ma famille, mes amis et co-internes...

A mes parents,

Maman, Papa

Il est difficile de résumer en quelques mots toute la reconnaissance et l'admiration que je vous porte. Je suis honorée, aujourd'hui, de vous présenter la finalité de mon 1^{er} projet. Merci pour cette force que vous m'avez transmise, votre éternel soutien qui m'est si cher, votre écoute, vos encouragements, vos sages conseils, votre présence, les sourires et bons plats de maman, l'humour et les pas de danse de papa... Sans oublier les nombreux déménagements. Vous m'avez accompagnée durant ces longues années d'étude, et j'ai conscience que ce n'était pas de tout repos. Même si vous n'avez pas toujours compris mes choix, je vous remercie de m'avoir fait confiance. Vous avez très largement contribué à l'élaboration de ce projet, et je suis émue et fière de partager aujourd'hui ce moment avec vous.

A mon petit frère,

A Vincent,

Malgré nos 5 ans d'écart et nos petites chamailleries, je suis fière d'avoir un petit frère comme toi. J'ai toujours apprécié nos discussions et nos moments de complicités. Tu as les mots justes et j'apprécie ta franchise. Je serai toujours là pour toi Vinvin.

A mamie **Josette,**

Tes bons et précieux petits plats m'ont accompagnée tout au long de ces belles années d'étude, me donnant des conditions de travail optimales. Merci pour ton énergie, ta vitalité et toutes tes petites attentions qui me sont si chères. Ta gaieté et ta bonne humeur me réjouissent chaque jour.

A mamie **Simone,**

L'intérêt que tu portes à ma profession me touche sincèrement. Merci d'être toujours là pour me soutenir et m'apporter ton aide. J'apprécie énormément ta curiosité et toutes tes petites anecdotes. Merci pour tous tes encouragements qui me donnent beaucoup de courage pour avancer.

A mes papis,

Papi **Gaby**, merci de continuer à suivre mon parcours et m'encourager malgré une communication difficile,

Papi **André**, merci de veiller sur moi de là-haut, je sais que tu es toujours là...

A mes cousin(e)s et vos compagnons,

Didi, Sophie et Cédric, je suis très contente de partager ce moment avec vous.

A mes ami(e)s du collège/lycée,

Les années passent, mais notre amitié reste intacte... Merci à **Mélanie**, d'être toujours présente, quel que soit le moment de ma vie. Ta bienveillance, ton écoute et tes sages conseils sont très précieux pour moi. A **Nadia**, pour tous nos fous rires et tous ces moments de complicité partagés depuis le collège. Ton amitié compte beaucoup pour moi. A **Sandy**, pour notre passion commune pour la danse et cette belle amitié qui perdure depuis la maternelle. J'apprécie énormément ton sens de l'amitié et ton petit grain de folie. A **Cécile**, pour ce côté réconfortant et apaisant que tu dégages. A **Laura**, pour ta bonne humeur et nos super soirées paloises. A **Amandin**, pour ta pêche et ton énergie débordante. A **Noémie**, pour ton écoute et ta lucidité. A **Alice**, pour ta détermination et mes 1^{ers} voyages de collège/lycée que j'ai partagés avec toi. A **Aymeric**, pour ta générosité, ta droiture et ta grande motivation. A **Bastien**, pour tous ces bons moments, de la spé math aux soirées camping. A **Lolo**, pour toutes nos heures de covoiturage dans la 206 génération et ton célèbre porto. A **Etienne**, pour cette 1^{ère} année difficile que nous avons réussi à surmonter.

A **Cédric**, pour ton soutien pendant toutes ces années.

A mes ami(e)s de Fac,

A ma binôme de fac, à **Agathe**,

Pour tous ces moments inoubliables au sein de la série B et à la fac,
Pour cette belle amitié qui perdure malgré la distance,
Pour tous nos fous rires (y compris tes messages sur mon répondeur les matins de TP), ton précieux soutien, nos longues discussions, nos passions communes, nos voyages... Tu comptes beaucoup pour moi et je serais très heureuse si l'on réalisait un jour « le » projet. Merci à toi et **Alex** pour votre générosité et votre joie de vivre.

A ma bi(bi...)nôme d'internat, à **Emilie**,

Pour cette année de préparation au concours que tu as réussi à rendre agréable,
Pour ta gentillesse et ton sourire,
Pour ces « boulettes » qui rendent nos aventures si uniques. Merci !
Merci pour ta simplicité et ta joie de vivre qui rendent les choses si faciles.

A **Marion**,

Pour nos 4 années de voisinage (pas de tout repos) chez Pelizzari,
Pour ta sensibilité, ta bonne humeur, ta motivation et ce petit grain de folie.
Merci de répondre toujours présente !

A ma fou..., à **Fanny**,

Pour tous ces bons moments partagés à Toulouse, Paris, Lyon et ailleurs,
Pour nos fous rires interminables et notre complicité,
Ces années d'études n'auraient pas été les mêmes sans toi.

A la paloïse, à **Claire**,

Pour tous les bons repas que tu nous as préparé,
Pour avoir négocié des cocktails et conduit le métro en rentrant de soirée,
Pour ton grand cœur et tous ces moments inoubliables passés ensemble,
Merci d'être présente depuis le début de l'aventure pharma.

A **Vanessa**,

Pour toutes les étapes de l'internat que nous avons traversées ensemble,
Pour ton écoute, ton soutien et nos éclats de rire, pour toutes ces valeurs que l'on partage. Merci !

A **Mathieu**,

Pour tous les repas de série B, soirées chez tonton/Shangai, férias...
Pour ton sens de l'amitié et ta générosité, pour ton break danse,
Merci d'avoir toujours été là et de l'être encore aujourd'hui.

A **Vincent C**,

Pour toutes nos parties de franche rigolade et notre cocktail le Gin Pau,
Pour ton côté aigri qui te rend si attachant, merci à toi et **July** pour votre écoute et vos bons conseils.

A **Nico C et Sophie**, merci pour vos gentilles attentions et ce petit groupe si soudé que nous formions.
A **Sabine**, pour nos folles soirées, ton ouverture d'esprit et ton assiduité aux fêtes d'Abos. A **Auréli**, pour ta joie de vivre et ta bonne humeur. A **Nico N**, pour toutes nos discussions, ta franchise et ta personnalité attachante : je n'oublie pas ta promesse et tu seras toujours le bienvenu chez moi. A **Ben**, pour tous nos débats philosophiques, nos après-midi à la BU de médecine et ton pas de danse entraînant. A **Ade**, pour ton enthousiasme et ton énergie débordante. A **Marie D et Julie Z**, pour votre côté déjanté si attachant. A **Sarah et Caro Fondere**, pour cette incroyable expérience canadienne, Cookie Dingler, les speakeasy et le bloody caesar. A **Vincent E**, pour ces origines béarnaises que nous partageons et tous ces bons moments au sein de la série B. A **Caro Foch et Lulu**, pour votre gentillesse, toutes nos discussions et votre soutien durant cette année de préparation au concours de l'internat. A **Lisa et Melissa**, pour cette belle rencontre au cœur de l'océan indien. A **Julia**, pour ton sourire et ta jovialité. A **France**, pour les bons souvenirs dans notre coloc. A **JB**, pour ton éternelle bonne humeur. A **Camille, Léa, Coco et tous les autres...**

Aux internes,

A **Alice Anne**,

Pour tous ces agréables moments partagés, de la soirée mousse aux férias de Bayonne,
Pour ta gentillesse et ta sincérité, pour nos longues discussions : merci !
J'ai eu beaucoup de plaisir à passer ces 5 années d'internat à tes côtés.

A **M&M**,

Pour ce duo de choc que vous formez,
Pour votre humour et tous nos éclats de rire,
Pour toutes ces soirées et repas partagés, de Toulouse à l'île de la réunion,
Je vous remercie d'avoir apporté votre petite touche à ce projet et d'avoir partagé cette belle aventure qu'est l'internat avec moi.

A **Ann lise**,

Une belle amitié qui s'est étoffée au fil de l'internat et qui perdure malgré la distance,
Pour ta sociabilité, ta lucidité et ta spontanéité,
Merci Ann Lise d'être toujours là pour moi.

A **Justine**,

Pour cette année de master passée à tes côtés,
Pour ta spontanéité et ton humour qui rendent toutes les situations agréables,
Merci pour ton soutien et ton grand cœur.

A **Anne Lise**,

Pour ton optimisme et ta sagesse,
Pour ton écoute et tes conseils avisés,
Je suis très heureuse d'avoir fait ta connaissance au cours de l'internat et j'espère que cette amitié perdurera bien au-delà

A **Laura**,

Pour cet excellent semestre que nous avons passé ensemble à Pau,
Pour toutes nos escapades et nos longues discussions,
Merci à toi et à ta coloc **Emmanuelle** pour votre gaieté et ces parties de franches rigolades. Merci à **Emmanuelle** pour l'intérêt que tu as porté à ce projet et tes clins d'œil biblio.

A **Marion**, pour cette belle amitié qui a commencé en 1^{ère} année de fac, pour tes nombreux encouragements, merci d'être toujours présente. A **Carole**, pour tous ces agréables moments passés pendant notre 1^{ère} année de fac et après. A **Serri**, pour cette bonne humeur et cet optimisme dont tu as le secret, merci d'avoir cette capacité à tout positiver. A **Pierre**, pour ce semestre que nous avons partagé à Pau, pour ton côté taquin. A **Margaux**, pour nos longues discussions sur le perron de la PV, pour nos fous rires. A **Léa**, pour avoir été un super binôme sportif. A **Alissia**, pour m'avoir coachée et motivée pour le master. A **Sonia Caroline**, pour avoir partagé un très bon semestre avec toi en neuro. A **Audrey A**, pour ton accueil sur Bayonne et tous les bons moments à venir. A **Gulgui**, pour avoir été mon co-interne pendant 1 an, de la PV à Pau. A **Maud et Anne So**, pour ces soirées d'échanges et de décompression durant les semaines de DU. A **Anne Laure, Damien, Julien, Marine D** et tous les internes que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mes années d'études : merci !

Aux « Palois »,

A **Caro**, pour ton sourire, ton précieux soutien et ta générosité. **Fanny et P2**, pour votre bonne humeur, nos soirées Barakuba/Coné, les fêtes de Monein chez mamie Yvette et tous ces bons moments passés ensembles. **Manivan et Damien**, pour votre accueil chaleureux sur la côte basque, vos précieux conseils, votre appétit et votre joie de vivre. **Celia, Mathieu, Cléa, Toto, Juju et Elo et tous les autres** pour les nombreuses soirées piscines/belotes, les spectacles de danse, la via ferrata... et les nombreuses autres soirées à venir.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX	13
TABLE DES FIGURES.....	14
TABLE DES ANNEXES	15
I. INTRODUCTION.....	18
I.A PRINCIPAUX MECANISMES DE RESISTANCES BACTERIENNES	19
I.A.1 Acquisition de gènes de résistance	20
I.A.1.a Par mutation	20
I.A.1.b Par transfert	21
I.A.1.c Conséquences.....	22
I.A.2 Pression de sélection.....	23
I.A.3 Synthèse	24
I.B PRINCIPALES CAUSES D'ANTIBIORESISTANCE	25
I.B.1 Forte consommation et mésusages.....	25
I.B.2 Mondialisation et environnement.....	27
I.B.2.a Tourisme.....	27
I.B.2.b Industrie pharmaceutique.....	28
I.B.3 Usages agricoles et vétérinaires	28
I.B.4 Peu de nouveaux médicaments.....	31
I.C ANTIBIOTIQUES PARTICULIEREMENT GENERATEURS DE RESISTANCES	32
I.C.1 Prévalence	33
I.C.2 Caractéristiques	33
I.C.3 Propriétés pharmacodynamiques	34
I.C.3.a L'association amoxicilline/acide clavulanique.....	34
I.C.3.b Les céphalosporines de 3 ^{ème} génération	36
I.C.3.c Les fluoroquinolones	36
I.C.4 Mécanismes de résistances bactériennes	37
I.C.4.a Les β -lactamines	37
I.C.4.b Les fluoroquinolones.....	40
I.C.5 Conséquences.....	41
I.C.5.a Emergence des BMR.....	41
I.C.5.b Echecs thérapeutiques et mortalités	42
I.C.5.c Surcoûts	42
I.D HYPOTHESES ET OBJECTIFS	43

II. CONSOMMATION AMBULATOIRE DES ATB PARTICULIEREMENT GENERATEURS DE RESISTANCES BACTERIENNES EN FRANCE	44
II.A. JUSTIFICATION	45
II.B. MATERIELS ET METHODES.....	46
II.B.1 Schéma d'étude	46
II.B.2 Cadre et population étudiée.....	46
II.B.3 Source de données	46
II.B.4 Critères de jugement	47
II.B.4.a Définition des indicateurs	47
II.B.4.b Outils de mesure des indicateurs.....	48
II.B.5 Gestion des données manquantes	48
II.B.6 Analyse statistique.....	48
II.B.6.a Calcul de la DID	49
II.B.6.b Méthode de standardisation.....	49
II.C RESULTATS.....	51
II.C.1 Population étudiée	51
II.C.1.a Sélection de l'échantillon	51
II.C.1.b Données manquantes	51
II.C.2 Description des remboursements d'antibiotiques systémiques en France en 2014.....	52
II.C.3 Cartographie de la consommation des antibiotiques systémiques, en DID et en pourcentage, standardisée sur l'âge et le genre, en France en 2014	52
II.C.3.a Consommation d'antibiotiques à usage systémique (J01)	52
II.C.3.b Consommation globale de pénicillines (J01C)	53
II.C.3.c Consommation de pénicillines seules (J01C-J01CR)	53
II.C.3.d Consommation de pénicillines associées à un inhibiteur de β -lactamases (J01CR).....	53
II.C.3.e Consommation de céphalosporines (J01D)	55
II.C.3.f Consommation de céphalosporines de 3ème génération (J01DD).....	55
II.C.3.g Consommation de fluoroquinolones (J01MA)	56
II.C.4 Répartition de la consommation de pénicillines seules et d'ATB critiques par région française	56
II.D DISCUSSION.....	58
II.D.1 Interprétation des résultats	58
II.D.2 Facteurs environnementaux et socio-économiques susceptibles d'influencer les variations de la consommation d'ATB critiques entre les régions françaises	60
II.D.3 Points forts et limites de l'étude	61

III. FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPION AMBULATOIRE D'ATB PARTICULIEREMENT GENERATEURS DE RESISTANCES BACTERIENNES EN FRANCE.....	63
III.A JUSTIFICATION	64
III.B MATERIELS ET METHODES.....	65
III.B.1 Schéma d'étude	65
III.B.2 Cadre et population étudiée.....	65
III.B.2.a Critères d'inclusion des prescriptions d'amoxicilline seule (J01CA04) ou d'amoxicilline/acide clavulanique(J01CR02)	65
III.B.2.b Critères d'inclusion des prescriptions de FQ (J01MA).....	66
III.B.3 Source de données	66
III.B.4 Critères d'évaluation	66
III.B.4.a Définition	66
III.B.4.b Codage	67
III.B.5 Variables explicatives	69
III.B.5.a Variables relatives aux prescriptions.....	69
III.B.5.b Variables relatives aux patients	69
III.B.5.c Variables relatives aux prescripteurs.....	70
III.B.5.d Variables relatives aux départements.....	71
III.B.6 Analyse statistique.....	71
III.B.6.a Analyse descriptive.....	71
III.B.6.b Modélisation par une régression logistique.....	72
III.B.6.c Stratégie d'analyse statistique	72
III.C RESULTATS.....	73
III.C.1 Etude des prescriptions ambulatoires de pénicillines à risque de résistances entre 2012-2015	73
III.C.1.a Sélection des prescriptions et données manquantes	73
III.C.1.b Description globale des prescriptions de pénicillines à risque de résistances	74
III.C.1.c Facteurs associés aux prescriptions de pénicillines à haut risque de résistances	74
III.C.2 Etude des prescriptions ambulatoires de fluoroquinolones à risque de résistances entre 2012-2015 .	77
III.C.2.a Sélection des prescriptions et données manquantes	77
III.C.2.b Description globale des prescriptions ambulatoires de FQ à risque de résistances (3 mois)	78
III.C.2.c Facteurs associés à des prescriptions de FQ à haut risque de résistances (3 mois)	78
I.D DISCUSSION.....	82
I.D.1 Pénicillines à risque de résistances	82
I.D.2 FQ à risque de résistances.....	85
I.D.3 Validité des résultats	87

IV. CONCLUSION GENERALE	88
REFERENCES	91
ANNEXES	99

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) en fonction du risque de résistances bactériennes en 2015 (n=108 280)	76
Tableau 2. Prescriptions ambulatoires de FQ en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) en 2015 (n= 27 271).....	81

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Chronologie de la découverte des β -lactamines et de la survenue de résistance aux β -lactamines	19
Figure 2. Morphologie bactérienne	20
Figure 3. Modalités de transfert d'un gène de résistance aux ATB	21
Figure 4. Mécanismes de résistance aux ATB	22
Figure 5. Modification de la cible de l'ATB dans la résistance aux antibactériens	23
Figure 6. Apparition des bactéries résistantes aux ATB.....	24
Figure 7. Evolution de la consommation globale d'ATB en ville, France, 2000-2015, données ANSM	25
Figure 8. Liste des ATB critiques vétérinaires au 18/03/2016	29
Figure 9. Liste des ATB critiques de l'ANSM, actualisation 2015	32
Figure 10. Part des différentes classes d'ATB dans la consommation de ville, France, comparaisons 2000-2015, ANSM	33
Figure 11. Représentation schématique du peptidoglycane bactérien.....	34
Figure 12. Représentation schématique de la cible bactérienne des β -lactamines	35
Figure 13. Représentation schématique de la cible bactérienne des FQ	37
Figure 14. Classification des β -lactamines	37
Figure 15. Proportion de SARM en France entre 2002-2016 - Réseau EARS-Net France	41
Figure 16. Proportion de <i>E. Coli</i> et <i>K. Pneumoniae</i> producteur de BLSE et résistance aux C3G en France entre 2002-2016 - Réseau EARS-Net France	42
Figure 17. Organigramme de la sélection des prescriptions ambulatoires d'ATB systémiques (J01) chez l'adulte en France en 2014.....	51
Figure 18. Consommation d'ATB systémiques en DID standardisée sur l'âge et le genre	53
Figure 19. Consommation de pénicillines seules ou associées aux inhibiteurs de β -lactamases exprimée en DID et en pourcentage standardisée sur l'âge et le genre.....	54
Figure 20. Consommation de C3G exprimée en DID et en pourcentage standardisée sur l'âge et le genre	55
Figure 21. Consommation de FQ exprimée en DID et en pourcentage standardisée sur l'âge et le genre	56
Figure 22. Carte de chaleur des indicateurs de Pénicillines seules et d'ATB critiques en fonction des régions de France chez l'adulte en 2014.....	57
Figure 23. Comparaison du taux de pauvreté selon l'âge en France en 2013 par rapport à la consommation d'ATB systémiques en DID en France en 2014.....	61
Figure 24. Représentation schématique des critères d'inclusion des prescriptions d'amoxicilline (J01CA04) ou d'amoxicilline/acide clavulanique (J01CR02)	68
Figure 25. Représentation schématique des critères d'inclusion des prescriptions de FQ (J01MA)....	68
Figure 26. Organigramme des prescriptions d'amoxicilline (J01CA04) ou d'amoxicilline/acide clavulanique (J01CR02) retenues entre 2012 et 2015	73
Figure 27. Organigramme des prescriptions de FQ (J01MA) retenues entre 2012 et 2015	77

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Description des remboursements ambulatoires d'ATB systémiques (J01) chez l'adulte en France en 2014 (n = 35 150 725)	99
Annexe 2. Description de la répartition des remboursements ambulatoires d'ATB systémiques (J01) chez l'adulte en France (n=35 150 725 pour 49 788 712 habitants et 214 590 médecins) en 2014 ..	100
Annexe 3. Classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10), utilisée pour l'identification des infections bactériennes sévères durant l'hospitalisation.....	101
Annexe 4. Description des prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) entre 2012-2015 en fonction du risque de résistances bactériennes (n=408 287).....	102
Annexe 5. Prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) en 2012 en fonction du risque de résistances bactériennes (n= 96 169)	103
Annexe 6. Prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) en 2013 en fonction du risque de résistances bactériennes (n= 102 024)	104
Annexe 7. Prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) en 2014 en fonction du risque de résistances bactériennes (n= 101 815)	105
Annexe 8. Description des prescriptions ambulatoires de FQ entre 2012-2015 en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) (n=114 933).....	106
Annexe 9. Description des prescriptions ambulatoires de FQ entre 2012-2015 en fonction du risque de résistances bactériennes (6 mois) (n=114 933).....	107
Annexe 10. Prescriptions ambulatoires de FQ en 2012 en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) (n= 29 961).....	108
Annexe 11. Prescriptions ambulatoires de FQ en 2013 en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) (n= 29 387).....	109
Annexe 12. Prescriptions ambulatoires de FQ en 2014 en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) (n=28 374)	110
Annexe 13. Prescriptions ambulatoires de FQ en 2015 en fonction du risque de résistances bactériennes (6 mois) (n=27 271)	111

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALD	Affection de longue durée
ATB	Antibiotique
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
AR	Antibiorésistance
BLSE	β -lactamases à spectre étendu
BMR	Bactéries multirésistantes
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
C4G	Céphalosporine de 4 ^{ème} génération
CIM-10	Classification internationale des maladies, version 10
CIP	Code Identifiant de Présentation
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDD	Daily defined dose
DID	DDD per 1000 inhabitants per day
DOM-TOM	Départements et territoires d'outre-mer
EGB	Echantillon général des bénéficiaires
ESAC	European surveillance of antimicrobial consumption
FQ	Fluoroquinolone
HAS	Haute autorité de santé
IAS	Infections associées aux soins
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
NAG	N-acétyl-glucosamine
NAM	Acide N-acétyl-muramique
NMD-1	New Delhi Metallo-Béta-Lactamase
OMAP	Otite moyenne aiguë purulente
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd-Ratio
ORL	Oto-rhino-laryngologie

PLP	Protéine de lésion aux pénicillines
PSDP	Pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines
RA	Régime agricole
RG	Régime général
RSI	Régime social des indépendants
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SAS	Statistical Analysis Software
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
SNIIR-AM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
TDR	Test de diagnostic rapide

I. INTRODUCTION

I.A PRINCIPAUX MECANISMES DE RESISTANCES BACTERIENNES

La résistance bactérienne aux antibiotiques (ATB) est un problème majeur et préoccupant depuis de nombreuses années (1). L'antibiorésistance (AR) survient lorsqu'une bactérie survit à l'exposition d'un ATB. Ce phénomène existe depuis les années 40, date à laquelle les premiers ATB ont été utilisés chez l'homme. L'AR survient généralement dans les années suivant la découverte de l'ATB. La **figure 1** illustre ce propos en prenant pour exemple l'histoire des premiers ATB : les β -lactamines.

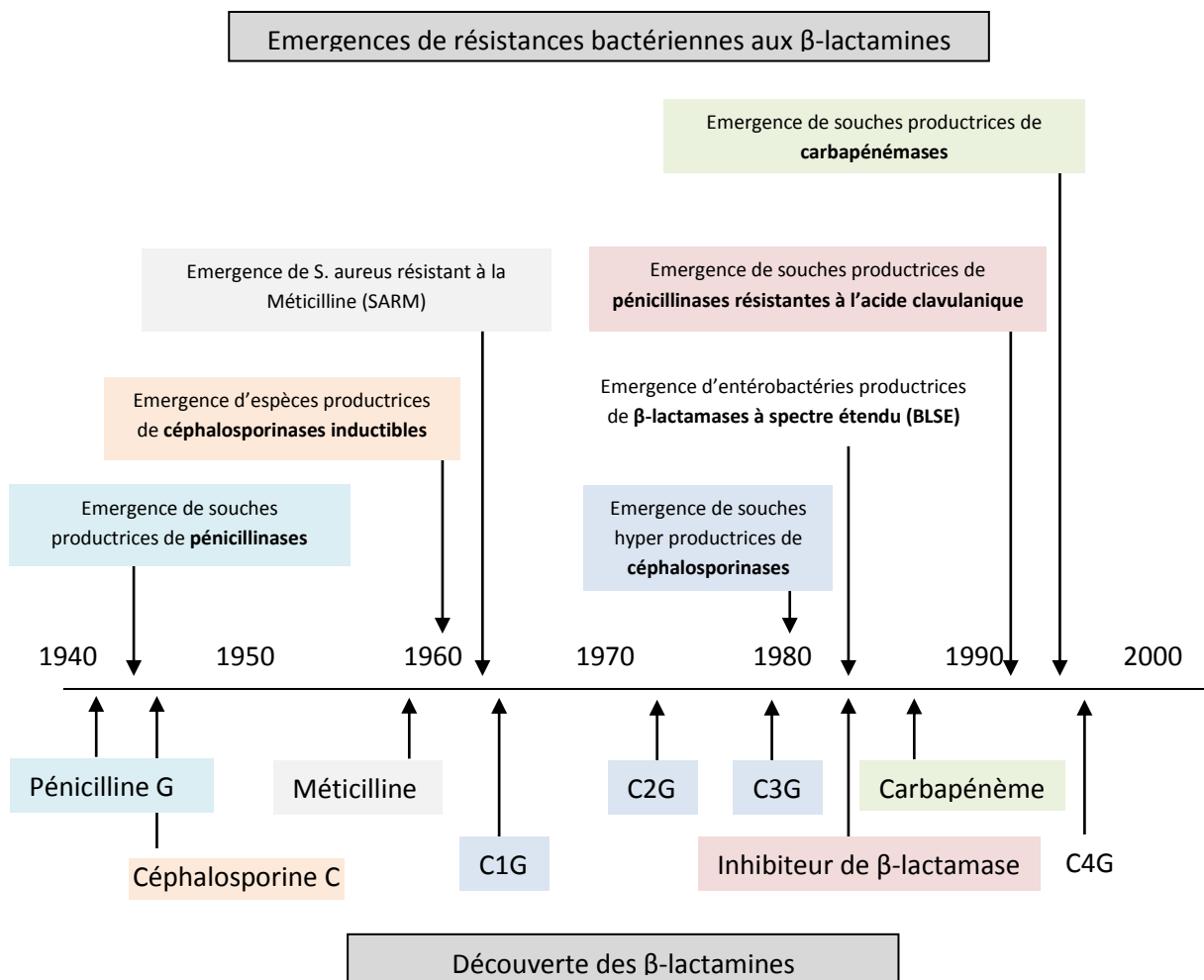


Figure 1. Chronologie de la découverte des β -lactamines et de la survenue de résistance aux β -lactamines

Il existe deux types de résistance aux ATB ; la résistance innée et la résistance acquise (2). Dans le 1^{er} cas, les bactéries sont naturellement résistantes aux ATB. Dans le second cas, les bactéries initialement sensibles à l'ATB deviennent secondairement résistantes par acquisition de gènes de résistance. Seulement ce 2nd mécanisme sera détaillé.

I.A.1 Acquisition de gènes de résistance

Pour rappel, le génome bactérien est constitué de chromosomes et/ou de plasmides. Le plasmide est un acide désoxyribonucléique (ADN) extra chromosomique, circulaire et cytoplasmique se répliquant indépendamment du chromosome et régulant sa propre réplication (**figure 2**).

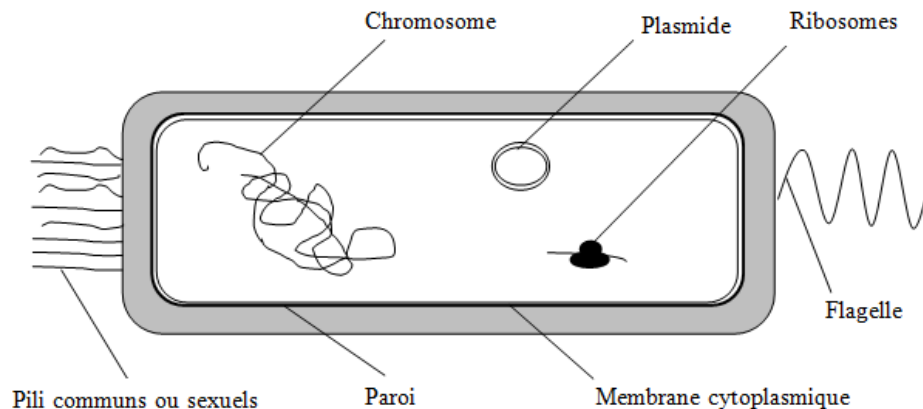


Figure 2. Morphologie bactérienne

Pour devenir résistante à un ATB donné, la bactérie doit acquérir un gène de résistance par mutation (transmission verticale via le chromosome bactérien) ou par contact avec une autre bactérie (transmission horizontale) (3) (4).

I.A.1.a Par mutation (2)

Classiquement, les mutations du chromosome bactérien se produisent au cours de la réplication de l'ADN. Il s'agit d'un phénomène indépendant, lent, rare et sporadique, donnant lieu à la formation d'une souche mutante. Elle est généralement unique et plus fragile que les souches sauvages (5).

Des études ont montré que les mutations du chromosome bactérien peuvent également se produire en dehors du processus de division cellulaire (3). Il s'agit de mutations adaptatives induites notamment par le stress bactérien.

Une mutation rend généralement les bactéries résistantes à un ATB donné. Si une souche est résistante à plusieurs ATB, le mécanisme de résistance impliqué a une origine extra-chromosomique.

1.A.1.b Par transfert

Le gène de résistance peut être transféré d'une bactérie à l'autre (2) par des phénomènes de conjugaison, de transduction ou de transformation (6) comme l'illustre la **figure 3**.

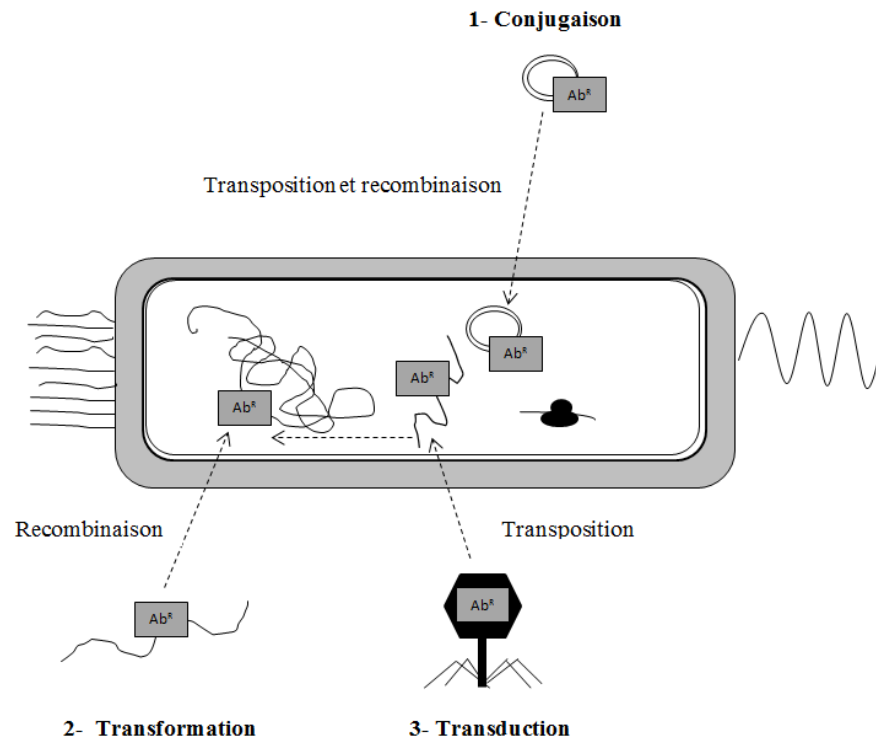


Figure 3. Modalités de transfert d'un gène de résistance aux ATB

Au cours de la conjugaison, les bactéries résistantes transfèrent un plasmide contenant le gène de résistance à la bactérie sensible. Durant la transformation, la bactérie sensible acquiert et incorpore des segments d'ADN d'une autre bactérie qui a libéré son ADN dans l'environnement à la suite d'une lyse cellulaire. Finalement la transduction est un processus plus rare selon lequel les gènes de résistance sont transférés d'une bactérie à une autre via le bactériophage. Il s'agit d'un virus de bactéries capable de s'intégrer dans le chromosome bactérien pour être répliqué en même temps que lui.

Les gènes de résistance peuvent être incorporés au génome de la bactérie sensible par transposition ou recombinaison. La transposition est l'intégration directe d'une séquence de gènes au sein du génome chromosomique ou plasmidique. Les gènes qui s'additionnent de cette manière s'organisent en transposon. La recombinaison désigne le processus permettant d'obtenir un nouvel assemblage d'informations génétiques à partir de 2 génomes bactériens différents.

I.A.1.c Conséquences (7)

Les gènes de résistance acquis par la bactérie, par mutation ou par l'intermédiaire d'une autre bactérie, codent pour des protéines intervenant dans le cheminement de l'ATB jusqu'à sa cible bactérienne. Ces protéines peuvent être responsables d'un défaut de pénétration de l'ATB dans la cellule bactérienne, d'une accélération de la sortie de l'ATB à l'extérieur de la bactérie, d'une modification de la cible de l'ATB dans la bactérie ou de l'inactivation de l'ATB. Ces différents mécanismes sont représentés sur la **figure 4**.

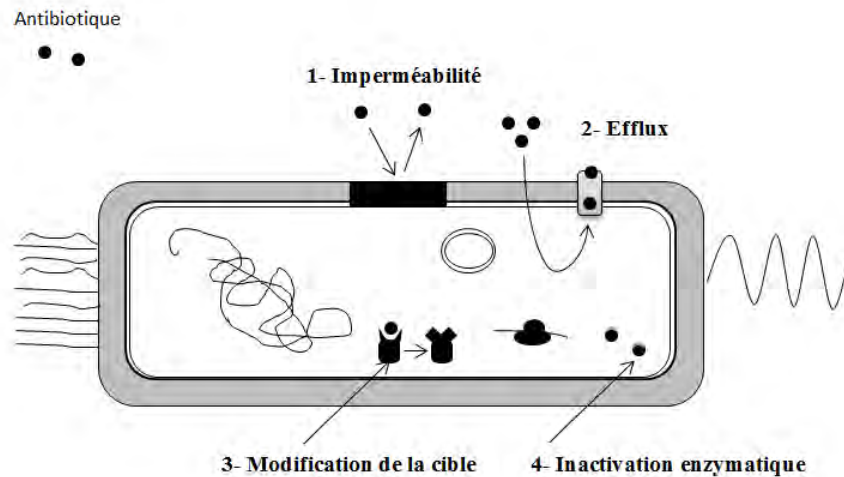


Figure 4. Mécanismes de résistance aux ATB

- **Imperméabilité**

Certains ATB doivent traverser la paroi bactérienne pour être activés par les enzymes bactériennes. L'imperméabilité de la paroi bactérienne (2) empêche la pénétration de l'ATB dans la bactérie.

- **Efflux**

Certains gènes de résistance exprimés par la bactérie vont coder pour des protéines d'efflux (8), responsables d'une sortie active de l'ATB à l'extérieur de la bactérie. L'ATB ne pourra pas rejoindre sa cible bactérienne.

- **Modification de la cible**

Certains gènes de résistance exprimés par la bactérie peuvent entraîner une modification de la structure de la cible de l'ATB. L'ATB ne pourra plus se fixer sur sa cible et inhiber la prolifération bactérienne. Les cibles peuvent concerner la paroi bactérienne (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine), la membrane cytoplasmique (colimycine,

daptomycine), la synthèse protéique (aminosides, macrolides, lincosamides, streptogramines, tétracyclines, oxazolidinones, acide fusidique, chloramphénicol), la synthèse de l'ADN (quinolones, rifampicine), ou l'inhibition des voies métaboliques (trimethoprine, sulfamide). Les cibles potentielles sont résumées dans la **figure 5**.

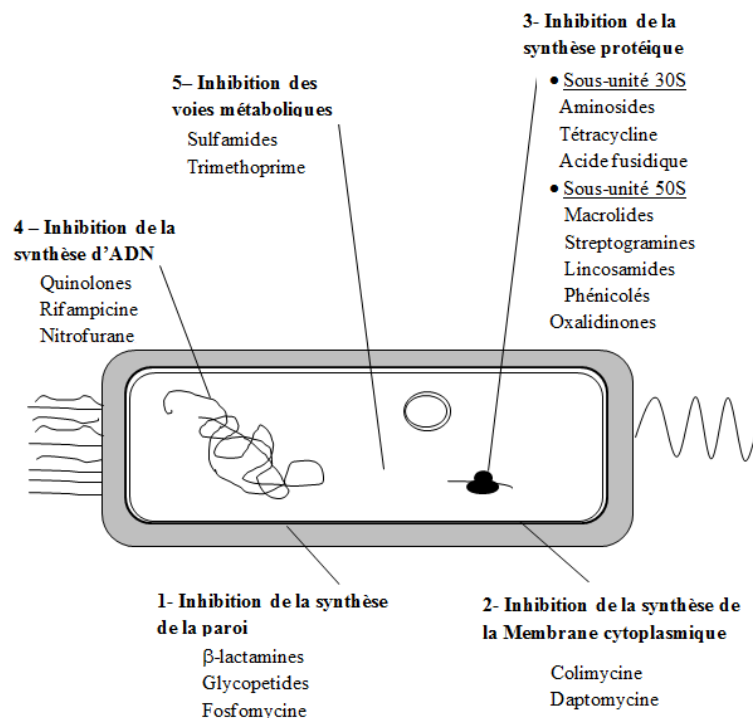


Figure 5. Modification de la cible de l'ATB dans la résistance aux antibactériens

• Inactivation enzymatique

La bactérie va produire des enzymes capables d'inactiver l'ATB.

I.A.2 Pression de sélection

D'après la théorie de l'évolution, la pression de sélection désigne « l'évolution des espèces vivantes soumises à certaines contraintes environnementales ». On peut voir le terme « contraintes environnementales » comme une force qui « pousse » l'espèce à se transformer. Ainsi, l'ATB joue un rôle de sélecteur. Il permet l'émergence de souches résistantes au sein du biotope (5).

Si la résistance est due à une mutation, le biotope est colonisé par des souches spontanément résistantes à un ATB donné. Elles ne se révèlent qu'après contact avec l'ATB. L'ATB n'est pas mutagène : il détruit les bactéries sensibles et favorise la multiplication des bactéries résistantes qui transmettent la mutation à leur descendance. En l'absence d'ATB;

les souches mutées sont contre-sélectionnées. Le biotope est à nouveau colonisé uniquement par des souches sensibles.

Si la résistance est liée à un mécanisme extra-chromosomique, le biotope est colonisé par des souches sensibles qui vont secondairement devenir résistantes. Lors de l'exposition à un ou plusieurs ATB, les bactéries vont chercher à s'adapter et acquérir des mécanismes de résistance pour se défendre contre l'ATB. Des bactéries résistantes vont transférer aux bactéries sensibles des gènes de résistance. Les souches mutantes persistent après l'arrêt de l'ATB. Lors d'une nouvelle introduction de l'ATB, les bactéries qui ont acquis un gène de résistance vont être insensibles à l'action de l'ATB et continuer de proliférer.

I.A.3 Synthèse

La pression de sélection exercée par un ATB sur une bactérie, couplée à la possibilité d'acquérir des gènes de résistance à ce même ATB, permettent aux espèces bactériennes de s'adapter à l'introduction d'un ATB dans leur environnement. Bien qu'une simple mutation peut réduire la susceptibilité d'une bactérie à un ATB, cela peut être suffisant pour permettre sa survie initiale jusqu'à ce qu'elle acquiert des mécanismes de résistance supplémentaire entraînant la résistance totale à l'ATB. L'ATB a donc un rôle essentiel dans l'apparition et la multiplication des bactéries résistantes (9).

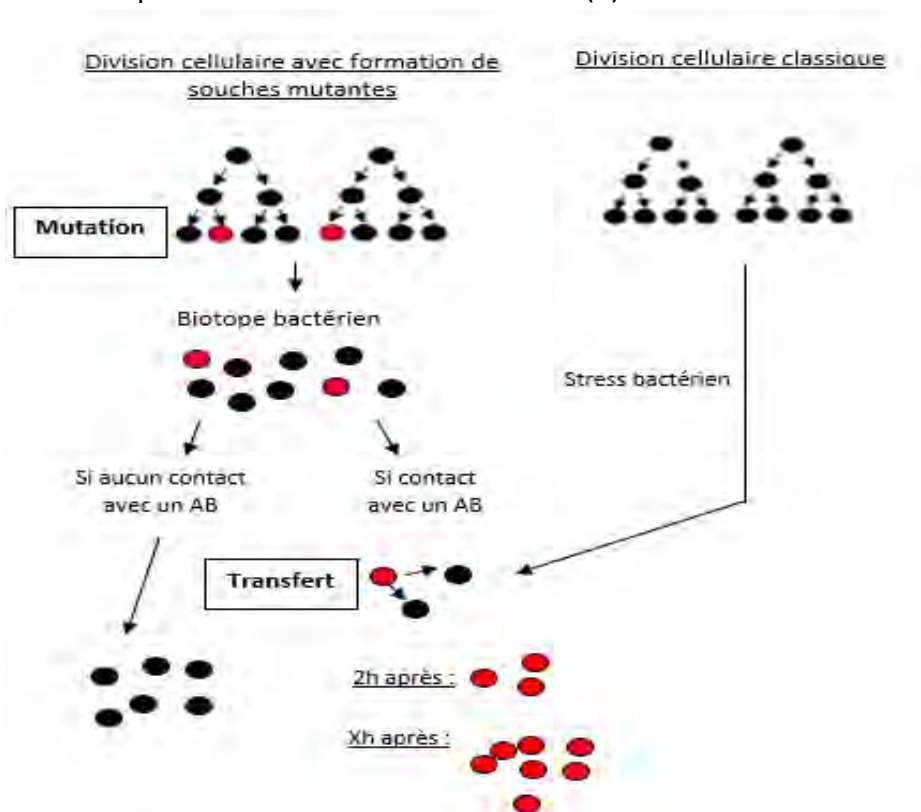


Figure 6. Apparition des bactéries résistantes aux ATB

I.B PRINCIPALES CAUSES D'AR

L'AR est un phénomène complexe car multifactoriel (10). L'identification des facteurs impliqués dans l'AR permet de la prévenir et de réduire l'incidence des bactéries résistantes aux ATB (11).

I.B.1 Forte consommation et mésusages

La consommation des ATB est de plus en plus reconnue comme étant l'une des principales causes d'émergence de résistances bactériennes (12) (11). La consommation ambulatoire d'ATB représente 93% de la consommation totale d'ATB en France (12).

Au sein de l'union européenne, la France est le quatrième pays consommateur d'ATB en ambulatoire (29,9 DID, *Daily Defined Dose (DDD) per 1000 inhabitants per Day*) derrière la Grèce (36,1 DID), la Roumanie (33,3 DID) et Chypre (31,1 DID) en 2015. La moyenne européenne est de 22,4 DID en 2015 (13). La consommation de la France reste donc très supérieure à la moyenne européenne.

Au niveau national, la consommation ambulatoire des ATB (**figure 7**) a diminué entre 2000 et 2004, avec un passage de 33,4 DID à 27,1 DID. Cette évolution coïncide avec la mise en place du premier plan ATB 2001-2005. Entre 2005 et 2011, la consommation était relativement stable. Elle restait toutefois plus élevée qu'en 2004, avec un pic à 29,6 DID en 2009. Depuis 2010, la tendance est à la hausse avec un taux qui s'élève à 29,7 DID en 2012 et 29,9 DID en 2015 (14).

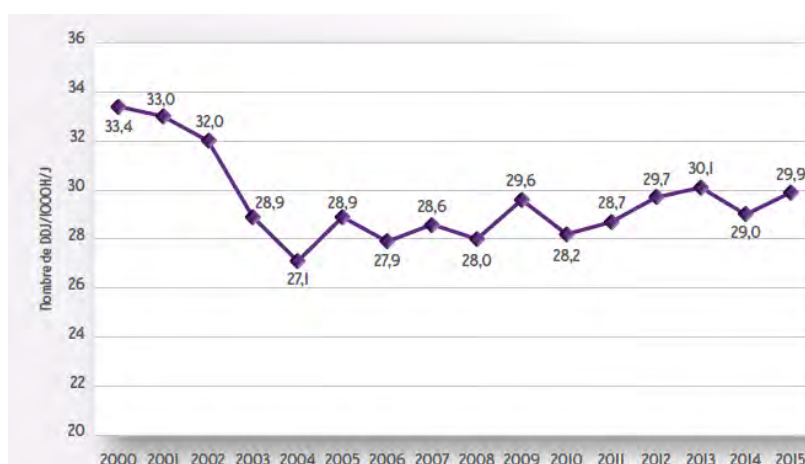


Figure 7. Evolution de la consommation globale d'ATB en ville, France, 2000-2015, données ANSM

Le mésusage peut également contribuer à l'émergence de résistances bactériennes.

Il peut être dû à (15) :

- L'utilisation inutile d'un ATB (16)
- L'utilisation fréquente d'ATB à spectre large
- Une mauvaise utilisation des ATB à spectre étroit
- Une mauvaise posologie d'ATB (trop faible ou trop élevée)
- Une durée d'ATB trop courte ou trop longue (16)
- L'absence de réévaluation du traitement en fonction de la microbiologie

Afin d'éviter cela, il est important d'informer les professionnels de santé et d'éduquer les patients.

Les autorités sanitaires et sociétés savantes établissent fréquemment des recommandations officielles à destination des professionnels de santé, en se basant notamment sur l'état actuel des connaissances et les données épidémiologiques microbiennes en France (16).

Malgré l'existence de campagnes d'information à destination des patients comme « Les ATB, c'est pas automatique », de nombreuses idées reçues persistent dans leurs esprits. Généralement, ils ne différencient pas une infection virale d'une infection bactérienne (17). Une enquête multi-pays réalisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2015 (18) a révélé « une large incompréhension de l'opinion publique à l'égard de la résistance aux ATB ». En effet, 66% des personnes interrogées pensent qu'il n'y a aucun risque de survenue de résistance chez les individus qui prennent correctement les ATB, 44% pensent que la résistance aux ATB n'est un problème que pour les personnes qui prennent régulièrement des ATB, et 57% pensent qu'elles ne peuvent pas faire grand-chose pour mettre un terme à la résistance aux ATB. De plus, 64% des personnes interrogées pensent que les ATB peuvent être utilisés pour soigner les rhumes et la grippe, et environ un tiers (32%) des personnes pensent qu'elles doivent cesser de prendre les ATB quand elles vont mieux. Ces croyances contribuent à l'augmentation du mésusage.

La relation médecin-malade peut également influencer le mésusage.

De nombreuses études ont montré l'impact de la relation médecin-malade dans l'acte de prescription (17). La relation « affective » que le médecin entretient avec son

patient peut l'amener à rechercher en priorité la satisfaction du patient. Certains travaux ont montré qu'il existe un décalage entre les « vraies » attentes du patient et la perception que le médecin a de ces attentes. Une enquête réalisée en 2006 sur 27 cabinets de médecine générale a montré que 9 patients sur 10 affirmaient ne pas attendre de médicament à chaque consultation (19). Ces résultats étaient semblables à ceux de l'enquête IPSOS réalisée par l'assurance maladie en 2005 (20). Une autre enquête réalisée en 2012 sur 2 cabinets de médecine générale a montré que seulement 4% des patients interrogés étaient demandeurs d'un traitement ATB (17). Un sondage téléphonique réalisé auprès d'habitants de la région Midi-Pyrénées en 2003 a montré que 94% des patients étaient en accord avec le choix de prise en charge de leur médecin (21). Les patients demandant à modifier leur prescription s'instruisaient davantage auprès des journaux et des médias. Les patients cherchent donc à être écoutés et obtenir des explications sur leur maladie. La prescription d'un traitement ATB semble finalement secondaire (22).

Ces résultats sous-entendent qu'une partie des prescriptions d'ATB en ville semble ne pas être attendue, mais influencée par les attentes perçues par les médecins (23). Il existerait donc un décalage entre les attentes des patients et les prescriptions des médecins (24), avec une surestimation des attentes de la part des prescripteurs. Ces résultats sont toutefois nuancés car ils sont basés sur l'analyse de sondages ou questionnaires patients, dont les réponses peuvent être biaisées. Dans ce cas de figure, les patients ont connaissance des campagnes autour des ATB (18) et savent que leur utilisation doit être limitée. Ils peuvent donc craindre de dire qu'ils « voulaient » un ATB lorsqu'ils sont interrogés. De manière générale, les prescriptions d'ATB ne semblent pas toujours justifiées, ce qui est problématique avec ces médicaments.

I.B.2 Mondialisation et environnement

I.B.2.a Tourisme

Les déplacements humains ou de marchandises participent à la propagation de bactéries résistantes dans le monde. Un voyageur visitant un pays où l'AR est importante peut rentrer porteur voire infecté par des bactéries résistantes et initier un processus de contamination. L'AR est donc un problème commun quel que soit le lieu où elle se déclare (11).

I.B.2.b Industrie pharmaceutique

La pollution pharmaceutique se définit comme le rejet de médicaments dans l'environnement suite à de mauvaises pratiques de traitement des déchets dans les usines de production. La plupart des industries pharmaceutiques américaines et occidentales sous traitent la production d'ATB en Chine et en Inde. Plusieurs études ont tenté d'objectiver la pollution industrielle en Inde en réalisant des mesures dans les cours d'eau à proximité d'une usine de production. En 2007, la concentration en ciprofloxacine, ATB à spectre large, était 1 million fois plus élevée que la concentration résiduelle retrouvée normalement dans les eaux traitées (25). Les bactéries pathogènes ou inoffensives exposées à l'ATB sont susceptibles de se transformer en bactérie résistante (26). Les scientifiques ont conclu que pour chaque bactérie entrant dans le système de traitement des effluents, 4 à 5 bactéries résistantes en sortaient (27). Les eaux usées domestiques contaminées participent ensuite à la dissémination des bactéries résistantes par l'exposition des populations et des animaux (28), (29), (30).

En 2014, 31 gènes de résistance contre la plupart des principales classes d'ATB ont été identifiés en Inde, dans un lac proche d'une usine de production (31). Cette même année, un gène de résistance dit New Delhi Metallo-Béta-Lactamase (NDM-1) a été découvert dans plusieurs sites de traitement des eaux usées dans le nord de la Chine (32). Il rend les bactéries résistantes à la plupart des ATB. Depuis sa découverte en 2008, le NDM-1 a été recensé dans plus de 70 pays, montrant l'impact de la mondialisation sur la rapidité de transmission de la résistance (33).

I.B.3 Usages agricoles et vétérinaires

Les Hommes et les animaux consomment les mêmes familles d'ATB dans des proportions différentes. Chez l'animal, ce sont les Tétracyclines, les Sulfamides, les Pénicillines, les Aminoglycosides et les Macrolides qui représentent près de 86 % du total des ventes d'ATB (34). Toutefois, les ATB critiques identifiés chez l'animal appartiennent aux mêmes familles que celles listées chez l'Homme (**figure 8**).

En 2015, 21 vétérinaires du Royaume-Uni ont identifiés 8 facteurs susceptibles d'influencer la prescription d'un ATB chez les cochons (35). Il s'agissait de facteurs relatifs au médicament, au milieu agricole, à l'économie, à la pression extérieure, à la relation client-vétérinaire, à la connaissance scientifique du prescripteur, à sa responsabilité, et à l'épidémiologie des maladies. En outre, la plupart des ATB à usage vétérinaire ne sont pas

prescrits pour traiter les animaux mais de manière préventive ou comme facteur de croissance, afin de compenser les conditions malsaines d'élevage (11).

Liste des substances antibiotiques d'importance critique (Arrêté ministériel du 18/03/2016 – Article 1 ^{er})		
Famille d'appartenance	Antibiotique critique	Voie d'administration Espèces cibles
Céphalosporines de troisième génération	Céfopérazone	Intramammaires pour vaches en lactation
	Ceftiofur	Formes injectables pour bovins, porcins et équidés
	Céfovécine	Formes injectables pour chiens et chats
Céphalosporines de quatrième génération	Cefquinome	Formes injectables pour bovins, porcins et équidés Intramammaires pour vaches en lactation ou au tarissement
Fluoroquinolones	Danofloxacin	Formes injectables pour bovins et porcins
	Enrofloxacin	Formes injectables ou orales pour chiens, chats, bovins, porcins, volailles et lapins
	Marbofloxacin	Formes injectables ou orales pour chiens, chats, bovins, et porcins Forme auriculaire pour chiens
	Orbifloxacin	Forme auriculaire pour chiens
	Pradofloxacin	Formes orales pour chiens et chats

L'arrêté ministériel du 18 mars 2016 comprend 3 listes : les antibiotiques critiques vétérinaires utilisables sous conditions (article 1^{er} : tableau ci-dessus), les antibiotiques critiques humains interdits en médecine vétérinaire (article 2 : environ 50 antibiotiques) et les antibiotiques critiques humains utilisables sous conditions pour des usages limités (article 3 : ophtalmologie des animaux de compagnie et des équidés).

Figure 8. Liste des ATB critiques vétérinaires au 18/03/2016

Les outils d'aide à la prescription d'ATB sont peu développés en médecine vétérinaire. Au Royaume-Uni, les vétérinaires utilisent leurs propres guides (36), ciblant des infections spécifiques et des bactéries pathogènes particulières (37). Il est donc primordial que les vétérinaires soient fortement sensibilisés aux risques liés à l'usage des ATB (35). Dans ce contexte, la France a lancé le 2^{ème} plan national de réduction des risques d'AR en médecine vétérinaire (2017-2021). Ce plan suit les recommandations internationales de l'Organisation mondiale de la santé animale, de l'OMS et de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Les enjeux principaux sont le changement durable des pratiques de prescription des ATB, et l'amélioration des conditions de vie des animaux (38).

Quatre-vingt-seize pour cent des ATB utilisés en médecine vétérinaire concernent des animaux destinés à la consommation humaine (12). Les mécanismes de résistance développés par les bactéries animales ressemblent à ceux des bactéries humaines (39) (40). Il y a possiblement un risque de transmission des bactéries résistantes de l'animal à l'homme par consommation de viande contaminée, ou par contact avec l'animal (39).

Plusieurs études ont montré que les souches bactériennes retrouvées chez l'homme étaient présentes dans la viande destinée à la consommation humaine (39) (40) (41). Certaines opérations d'abattage peuvent entraîner le transfert de bactéries digestives vers la masse musculaire de l'animal (39). Les bactéries impliquées sont notamment *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* ou *Salmonella enterica* (39). Des souches de *Clostridium difficile* (41) ont également été mises en évidence dans des viandes de porc et de bœuf. Des travaux menés au Nigeria ont montré la présence de souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) (40) dans des viandes de porc (52% des isolats de porc), de bœuf (28% des isolats de bœuf), et de poulet (20% des isolats de poulet). Tous les isolats d'échantillon de bœuf et de poulet étudié exprimaient le gène *mecA*. Le nombre de souches résistantes augmentait avec le nombre d'isolats, suggérant une dissémination de la résistance entre les souches bactériennes. Les viandes crues étaient donc possiblement contaminées par des souches de SARM pathogènes et multirésistantes. Les produits issus des volailles constituent toutefois le facteur de risque principal (39). La voie alimentaire semble donc être une source d'exposition humaine à l'AR animale (39).

Une autre voie d'exposition est le contact Homme-animal (39). L'une des bactéries impliquées est *S. aureus*. Le mécanisme de résistance, identique chez l'Homme et chez l'animal, est l'acquisition du gène *mecA*. En 2004, 2 membres d'une famille néerlandaise, sans facteur de risque particulier, ont développé une infection à SARM. Après investigation, 3 membres de la famille néerlandaise, 3 de leurs collègues et 8 des 10 porcs de la famille ont été retrouvés porteurs de SARM (42). Le contact est donc une voie possible de transmission des bactéries résistantes entre les hommes et les porcs (42).

Il est difficile de quantifier la contribution de la prise d'ATB chez l'animal dans la survenue d'AR chez l'homme (39) (35) (43) (44). Les avis sont controversés (35). Le transfert de gène de résistance entre les bactéries des animaux et celles de l'homme est un phénomène accepté dans la littérature (35). Toutefois, la fréquence à laquelle cela se produit et le niveau de menace restent inconnus à ce jour.

I.B.4 Peu de nouveaux médicaments

Cela fait environ 30 ans que les dernières générations d'ATB ont été développées et seulement 3 ATB sur les 41 en cours de développement en 2015 sont efficaces sur les principales souches résistantes (11). Entre 2000 et 2015, 12 nouveaux ATB ont été commercialisés alors que 34 ont été retirés du marché. Parmi les 12 ATB mis sur le marché, 6 appartiennent aux β -lactamines, 1 aux Fluoroquinolones (FQ), 1 aux macrolides, 2 aux tétracyclines et 2 sont classés dans « autres-antibactériens ». A l'heure actuelle, seulement 9% des spécialités ATB commercialisées ne sont pas génériques (14). Peu d'ATB dits de « réserves » restent disponibles pour la prise en charge des infections réfractaires aux ATB couramment utilisés. Comme les autorités sanitaires s'efforcent de restreindre l'utilisation des ATB, peu d'industriels initient des recherches dans ce secteur, craignant de ne pas réussir à avoir un retour sur investissement (14). Comme peu de nouveaux ATB sont commercialisés, les mêmes ATB sont fréquemment utilisés, ce qui augmente le risque de survenue de résistance pour ces familles d'ATB.

I.C ATB PARTICULIEREMENT GENERATEURS DE RESISTANCES BACTERIENNES

Les ATB peuvent exercer une pression de sélection sur les bactéries d'un foyer infectieux ou sur les bactéries de la flore commensale humaine. Dans le premier cas, les bactéries résistantes émergentes concernent uniquement les patients infectés. Dans le second cas, elles concernent l'ensemble des personnes exposées à l'ATB (45). Les ATB ayant un impact sur la flore commensale humaine sont donc davantage préoccupants (9).

L'association **amoxicilline/acide clavulanique**, les **céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)** et les **FQ** font partie des ATB ayant un impact sur la flore commensale humaine (45). Ils sont notamment mentionnés dans la liste des ATB critiques (**figure 9**) publiée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en 2013, dans la catégorie « ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes ». Ils apparaissent également dans la liste actualisée de 2015 (45).

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- témocilline*

** Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie*

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides**
- linézolide, tédizolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

***Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

Figure 9. Liste des ATB critiques de l'ANSM, actualisation 2015

I.C.1 Prévalence

Une comparaison de la consommation ambulatoire des différentes classes d'ATB entre 2000 et 2015 (**figure 10**) a montré que les β -lactamines représentaient environ 2/3 des consommations totales d'ATB en 2015. Parmi elles, les pénicillines demeuraient les ATB les plus utilisés. Toutefois, la part des associations de pénicillines a fortement progressé, passant de 13,9% à 24,1%. La progression des C3G est très faible, avec un passage de 4,8% à 5,3%. La France demeure toutefois l'un des pays où la consommation des C3G est la plus importante en Europe (14)(45). Concernant les quinolones, il y avait une légère diminution de leur usage qui est passé de 6,4% à 5,3%.

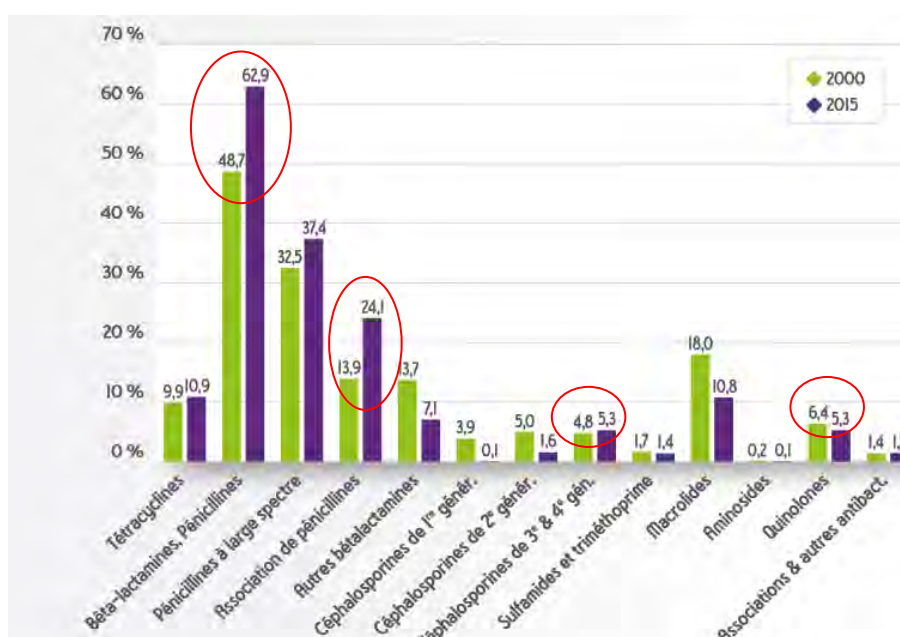


Figure 10. Part des différentes classes d'ATB dans la consommation de ville, France, comparaisons 2000-2015, ANSM

L'augmentation des résistances est à mettre en parallèle avec l'augmentation de la consommation de ces 3 classes d'ATB (14) (46).

I.C.2 Caractéristiques

Deux éléments importants caractérisent les ATB ayant un impact sur la flore commensale humaine : **un spectre large** (47) (48) et/ou une **activité anti-anaérobie** (45).

Un ATB à spectre large agit sur différents types de souches bactériennes.

Un ATB ayant une activité anti-anaérobie va agir à la fois sur les bactéries d'un foyer infectieux (action recherchée) et celles de la flore commensale normale de l'homme (peau,

tube digestif, vagin, sphère ORL). En effet, cette dernière est principalement constituée par des bactéries anaérobies (49).

Dans les deux cas, l'ATB va exercer une pression de sélection sur des bactéries non pathogènes, augmentant le risque d'émergence de souches résistantes.

I.C.3 Propriétés pharmacodynamiques

I.C.3.a L'association amoxicilline/acide clavulanique

L'amoxicilline est une pénicilline, appartenant à la famille des β -lactamines. Elle inhibe la synthèse du peptidoglycane, constituant principal de la paroi bactérienne.

Le peptidoglycane est composé d'une partie glucidique, le polysaccharide, et d'une partie peptidique. Le polysaccharide est formé par une succession de N-acétyl-glucosamine (NAG) et d'acide N-acétyl-muramique (NAM), liés par des liaisons osidiques (50). Deux chaînes de polysaccharides sont reliées entre-elles par des ponts peptidiques formés par 5 acides aminés appendues sur chaque NAM : D-alanine, L-alanine, acide glutamique, L-lysine et l'acide diaminopimélique. L'ultime étape de formation du peptidoglycane et sa réticulation ou transpeptidation. Les enzymes catalysant cette étape sont des transpeptidases, classées parmi les protéines de lésions aux pénicillines (PLP). Elles permettent, après la rupture du motif D-alanyl-D-alanine terminal du pentapeptide, d'établir un pont inter peptidique afin de raccorder « l'ancien » peptidoglycane avec la nouvelle chaîne polysaccharidique formée (**figure 11**).

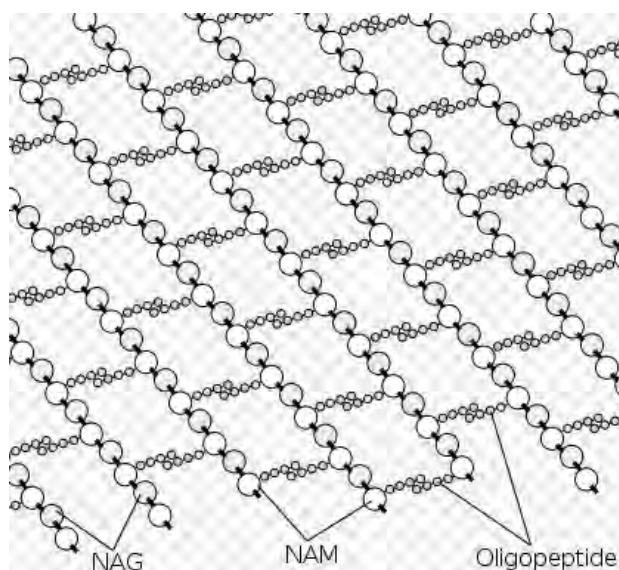


Figure 11. Représentation schématique du peptidoglycane bactérien

Les β -lactamines ont une analogie de structure avec le dipeptide D-alanyl-D-alanine terminal du pentapeptide. Pour agir sur les bactéries gram+, les β -lactamines doivent traverser le peptidoglycane bactérien avant de se fixer sur la PLP. Pour pénétrer à l'intérieur des bactéries gram-, elles doivent d'abord traverser la membrane externe via les porines, puis le peptidoglycane, avant d'aller se fixer sur les PLP à proximité de la membrane cytoplasmique (**figure 12**). Les β -lactamines vont ensuite rentrer en compétition avec le dipeptide D-alanyl-D-alanine naturel au niveau de son site de fixation sur la PLP. En se fixant de manière covalente à la PLP, les β -lactamines vont bloquer la réticulation du peptidoglycane. La paroi bactérienne va s'affaiblir. La libération d'autolyse bactérienne va entraîner la lyse puis la mort de la bactérie.

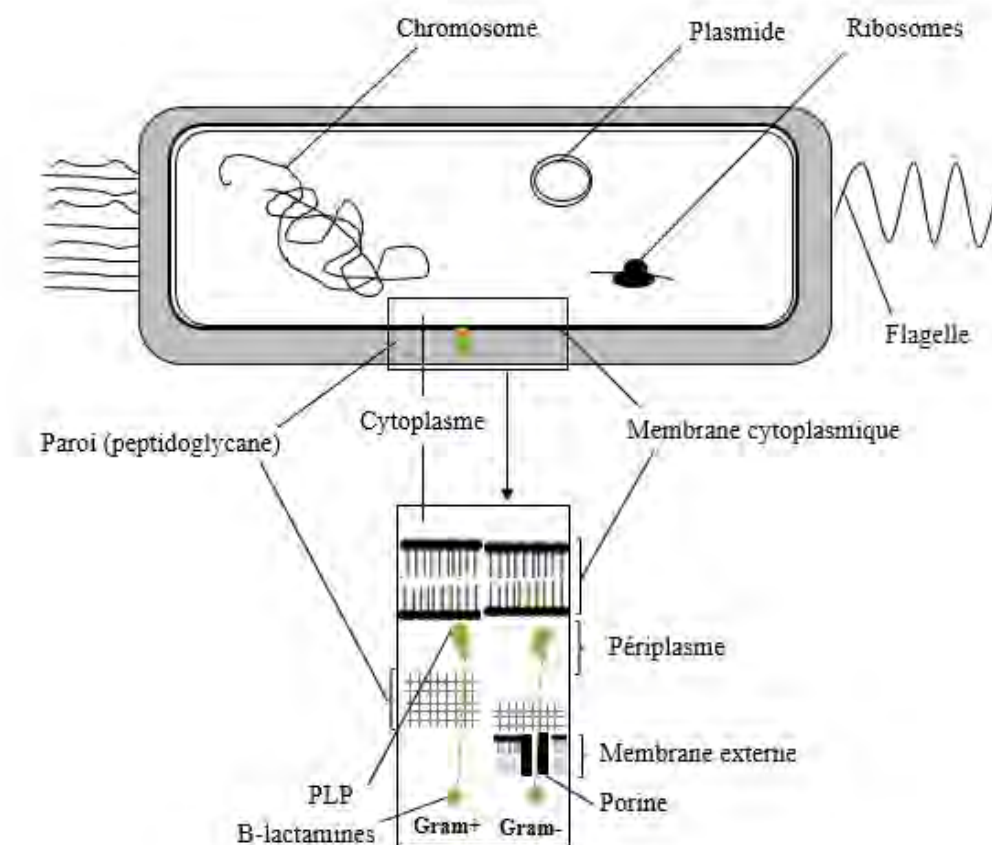


Figure 12. Représentation schématique de la cible bactérienne des β -lactamines

L'acide clavulanique inhibe les β -lactamases, enzymes sécrétées par la bactérie. Les β -lactamases sont responsables de l'inactivation de l'ATB par hydrolyse.

Les 1^{ères} générations de pénicillines étaient actives sur les bactéries gram +. L'ajout de radicaux libres sur le noyau β -lactame a permis un élargissement du spectre d'activité des β -lactamines vers les bactéries gram -.

Soumis à la pression de sélection des β -lactamines depuis 50 ans, un grand nombre de micro-organismes de notre flore commensale a acquis des gènes codant pour des β -lactamases. Afin de restaurer la sensibilité de l'amoxicilline sur les bactéries productrices de β -lactamases, un inhibiteur des β -lactamases est associé à l'amoxicilline. Il permet l'élargissement de son spectre d'activité. L'association amoxicilline/acide clavulanique est actif à la fois sur les bactéries aérobies et anaérobies (49).

I.C.3.b Les C3G

Les céphalosporines appartiennent aux β -lactamines. Elles ont le même mécanisme d'action que l'amoxicilline.

Les C3G ont le même spectre d'activité que les pénicillines, avec une moindre activité sur les bactéries gram + et élargi aux bactéries gram -. Elles ont également une meilleure résistance aux β -lactamases.

Elles sont inefficaces sur la plupart des bacilles anaérobies gram - (51) .

Certaines céphalosporines présentent plus de risques que d'autres sur la flore commensale humaine en raison de leur diffusion biliaire : il s'agit par exemple de la ceftriaxone (45) (52) (53).

I.C.3.c Les FQ

Les FQ appartiennent aux quinolones de 2^{ème} génération. Elles inhibent l'ADN gyrase (ou topoisomérase II) et/ou la topoisomérase IV bactérienne (**figure 13**).

Les topoisomérases sont des enzymes responsables du surenroulement et du déroulement de la molécule d'ADN. L'ADN gyrase crée des surenroulements de l'ADN, favorisant le déroulement local de la double hélice nécessaire à la réplication et à la transcription de l'ADN. Elle est préférentiellement ciblée chez les bactéries gram-. La topoisomérase IV participe au déroulement de la molécule d'ADN après sa réplication : elle rompt la connexion entre les 2 brins nouvellement synthétisés. Elle est préférentiellement ciblée chez les bactéries gram+.

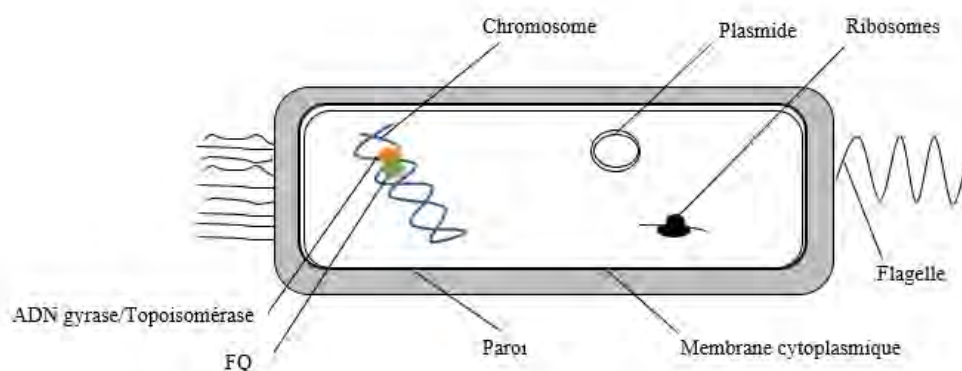


Figure 13. Représentation schématique de la cible bactérienne des FQ

Les FQ inhibent l'activité des topoisomérases II et IV en interagissant avec le complexe enzyme-ADN. Elles vont perturber la réplication et la transcription de l'ADN bactérien, empêchant la multiplication des bactéries.

Les 1^{ères} générations de quinolones étaient uniquement actives sur les entérobactéries. Le spectre d'activité des FQ s'est ensuite élargi aux bactéries gram + et aux intracellulaires.

Les FQ sont généralement peu actives sur les anaérobies (49).

I.C.4 Mécanismes de résistances bactériennes

I.C.4.a Les β -lactamines

Les β -lactamines sont composées par 4 grandes familles : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes (**figure 14**)

Famille		Exemples de Dénomination Commune Internationale (DCI)
Pénicillines	Pénicillines du groupe G	benzylpenicilline
	Pénicillines du groupe V	phénoxyéthylpenicilline
	Pénicillines du groupe M (mécilline)	oxacilline, cloxacilline
	Pénicilline du groupe A	amoxicilline
	Pénicilline A + Inhibiteur de β-lactamases	amoxicilline + acide clavulanique
	Aminidopénicillines	pivmécillinam
	Carboxypénicillines	ticarcilline
	Carboxypénicillines + Inhibiteur de β -lactamases	ticarcilline + acide clavulanique
	Urédopénicillines	pipéracilline
	Urédopénicillines + Inhibiteur de β -lactamases	pipéracilline + tazobactam
Céphalosporines	Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	céfazoline, céfalexine
	Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	cefuroxime
	Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)	ceftriaxone
	Céphalosporines de 4 ^{ème} génération (C4G)	Céfépime, cefpirome
Monobactames		aztréonam
Carbapénèmes		imipénème, méropénème

Figure 14. Classification des β -lactamines

• Imperméabilité

Les pénicillines doivent traverser la membrane externe (bactérie gram-) et/ou la paroi bactérienne (le peptidoglycane) (2) avant d'aller se fixer sur la PLP. Une modification de la structure de la membrane externe (porine) empêche la pénétration de l'ATB chez les bactéries gram-.

Par exemple, la perte de la porine D2 de *Pseudomonas aeruginosa* confère une résistance de haut niveau à l'imipénème (54).

• Modification de la cible

Chez les bactéries gram +, 3 grands types de modification des PLP expliquent la résistance aux β -lactamines (50):

- Une modification de la structure de la PLP et donc une diminution de son affinité pour les β -lactamines (ex : PLP1 chez *Clostridium perfringens* et PLP1a et PLP2 chez les pneumocoques, on parle de pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP)). Il s'agit d'une résistance acquise par transformation.
- Une hyperproduction des PLP (ex : PLP5 chez les entérocoques)
- L'apparition d'une nouvelle PLP ayant une affinité plus faible pour les β -lactamines (ex : PLP2a chez les SARM). Il s'agit d'une résistance mutationnelle impliquant le gène *mecA*. Les SARM sont qualifiés de bactéries multirésistantes (BMR).

Chez les bactéries gram-, des modifications de la PLP ont été rapportées in vitro et plus rarement in vivo.

• Inactivation enzymatique

La production de β -lactamases par la bactérie entraîne l'hydrolyse du noyau β -lactame et l'inactivation de l'ATB. Les β -lactamases peuvent être classées en 2 catégories : les pénicillinases et les céphalosporinases.

Les pénicillinases ont une origine plasmidique ou chromosomique et sont présentes chez les bactéries gram + et gram -.

Chez les gram +, elles sont plasmidiques, inducibles et produites notamment par *S. aureus* pour lequel elles inactivent les Pénicillines G, V, A, les Carboxypénicillines et les Uréidopénicillines. Elles sont inactives sur les Pénicillines M. L'ajout d'un inhibiteur de β -

lactamases permet de rétablir l'activité de l'ATB. Comme elles sont inductibles, leur production est accrue lorsque la bactérie est en contact avec l'ATB.

Chez les bacilles gram -, elles sont constitutives et produites par les entérobactéries. Leur production s'est toutefois propagée à d'autres genres comme *Haemophilus* et *Pseudomonas*. Leur effet dépend de la quantité d'enzyme élaborée. Si le niveau de production de β -lactamases est bas, l'ajout d'un inhibiteur de β -lactamases rétablit totalement l'activité de l'ATB sur la bactérie. Si le niveau de production est élevé, il ne le rétablit que partiellement, ainsi seuls les C3G, les C4G, les Monobactames et les Carbapénèmes restent actifs sur les bactéries.

Les céphalosporinases sont d'origine chromosomique et produites uniquement par les bactéries gram -. Les genres en cause sont notamment *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter* et *Pseudomonas*. Les β -lactamases représentent le support essentiel de la résistance aux β -lactamines chez les bactéries gram -. Il existe différents types de céphalosporinase :

- Les céphalosporinases inductibles : le gène bactérien qui code pour l'enzyme est soumis au contrôle d'un répresseur dont l'action peut être levée par des « inducteurs ». Les inducteurs sont les β -lactamines. Après contact avec l'ATB, le gène est activement transcrit et la production de l'enzyme augmentée. Seuls les Carboxypénicillines, les Uréidopénicillines, les C3G, C4G, les Monobactames et les Carbapénèmes restent actifs.
- Les céphalosporinases dérégulées : suite à une mutation, la bactérie perd le contrôle de la production de céphalosporinase qui est alors dérégulée. Les enzymes sont produites plus abondamment. Les souches ainsi modifiées deviennent résistantes à toutes les β -lactamines sauf les C4G et les Carbapénèmes. La mutation peut survenir inopinément au cours d'un traitement ATB.

Il existe également les β -lactamases à spectre étendu (BLSE), d'origine plasmidique, produites principalement par *Klebsiella pneumoniae*, et plus rarement par *E. coli* et par les genres *Enterobacter* et *Citrobacter*. Seuls les Carbapénèmes restent actifs sur les bactéries productrices de BLSE. In vitro, les C4G et les pénicillines couplées aux inhibiteurs de β -lactamases sont également actives sur ces bactéries. Cependant, ils ne sont utilisés que dans de rares cas en pratique.

I.C.4.b Les FQ

Les mécanismes de résistance sont exclusivement chromosomiques. Leur propagation est lente et se fait par mutation successive, autrement dit par « palier ». Le gène muté ne peut pas être transmis entre des espèces bactériennes différentes.

Les mécanismes décrits ci-dessous apparaissent généralement au cours de l'exposition des bactéries aux FQ.

- **Imperméabilité**

Les FQ doivent traverser la membrane externe (bactérie gram -) et/ou la paroi bactérienne (le peptidoglycane) avant d'aller se fixer sur leur cible. Une modification de la structure de la membrane externe (porine) empêche la pénétration de l'ATB chez les bactéries gram -.

Par exemple, une diminution de l'expression du gène codant pour les porines OmpF des entérobactéries comme *E. coli* leur confère une résistance au FQ (55).

- **Efflux**

L'acquisition ou la surexpression d'une pompe à efflux est responsable de la sortie de l'ATB de la bactérie.

- **Modification de la cible**

La mutation du gène codant pour les sous-unités de l'ADN gyrase (gram -) ou de la topoisomérase IV (gram +) entraîne une réduction de l'affinité des FQ pour leur cible. C'est notamment le mécanisme de résistance de *S. aureus*. Parmi les Staphylocoques Méricilline-Résistants isolés en France, seuls les staphylocoques à coagulase négative ont une sensibilité parfois conservée aux FQ ; le pourcentage de souches sensibles chez les SARM est de moins de 10% (56). Il existe donc des résistances croisées.

L'émergence de souches résistantes sous traitement a également été démontrée en monothérapie (56).

I.C.5 Conséquences

I.C.5.a Emergence des BMR

Une bactérie est dite multirésistante lorsqu'elle a accumulé des résistances acquises à plusieurs familles d'ATB (57).

Les BMR sont responsables d'infections communautaires et d'infections associées aux soins (IAS). Les IAS concernent les infections qui surviennent au cours ou au décours de la prise en charge d'un patient, dès lors qu'elles n'étaient ni présentes, ni en incubation au début de la prise en charge. Elles comprennent l'infection nosocomiale, contractée au sein d'un établissement de santé, et les infections se manifestant suite à des soins délivrés en dehors des établissements de santé (58). Le délai minimal entre une hospitalisation et la survenue d'une infection nosocomiale est de 48h.

Au vu de leur potentiel pathogène et de leur fréquence élevée, les SARM, *K. pneumoniae* et *E. coli* producteurs de BLSE font partie des BMR. Ces bactéries font l'objet d'un programme national (57) et européen (59) de surveillance. La proportion de SARM a considérablement diminué en France entre 2002 et 2016 (**figure 15**), passant de 33% à 14%. La proportion de *K. pneumoniae* et de *E. coli* producteurs BLSE a considérablement augmenté sur cette même période (**figure 16**), passant respectivement de 4,1% à 28,9% et de 0,8% à 11,2%.

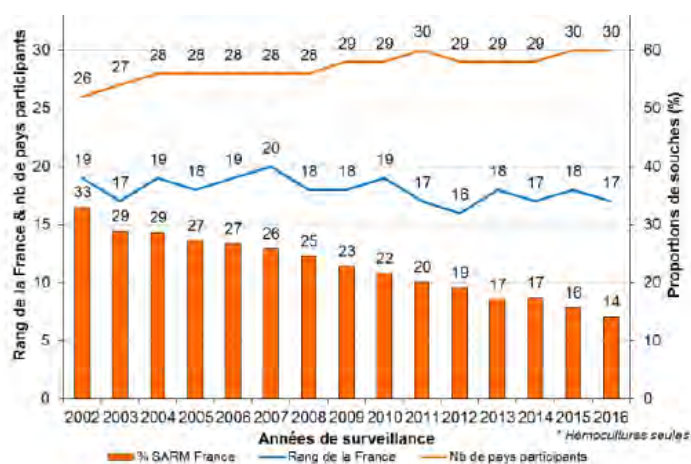


Figure 15. Proportion de SARM en France entre 2002-2016 - Réseau EARS-Net France



Figure 16. Proportion de *E. coli* et *K. pneumoniae* producteur de BLSE et résistance aux C3G en France entre 2002-2016 - Réseau EARS-Net France

Ces bactéries appartiennent à la flore commensale humaine. Les ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes participent donc à l'émergence des BMR. Peu d'ATB restent actifs sur ce type de bactérie.

I.C.5.b Echecs thérapeutiques et mortalités

L'AR peut conduire à des situations d'échec thérapeutique. Comme les bactéries résistantes sont capables de diffuser dans l'environnement, il s'agit à la fois d'une problématique individuelle et populationnelle (12). Le nombre de patients qui décèdent chaque année d'une infection qui ne peut être traitée est de 12 500 en France (14), 25 000 en Europe et 700 000 dans le monde. Les modélisations suggèrent que d'ici 2050, 10 millions de patient décèderont d'infections non traitables chaque année. Il s'agira alors de la 1^{ère} cause de mortalité dans le monde devant le cancer.

I.C.5.c Surcoûts

Le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies présente l'AR comme une **source de coûts médicaux supplémentaires**. Les infections réfractaires aux ATB communautaires nécessitent une hospitalisation du patient, et donc une augmentation des dépenses de l'assurance maladie (11). Les 25 000 décès répertoriés au sein de l'Union Européenne coûtent plus de 1,5 milliard de dollars en dépenses de santé (60).

I.D HYPOTHESES ET OBJECTIFS

Les autorités sanitaires se mobilisent pour lutter contre l'émergence et la diffusion des résistances bactériennes aux ATB. Elles ont mis en place plusieurs plans nationaux d'alerte depuis 2001. L'objectif principal du 3^{ème} plan national (2011-2016) était de réduire de 25% la consommation française d'ATB sur cinq ans. Il comporte 3 axes :

- Améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients.
- Préserver l'efficacité des ATB en **encadrant notamment leur utilisation**. La baisse de la consommation humaine et agricole des ATB devrait notamment permettre de réduire la pression de sélection.
- Promouvoir la recherche.

Afin d'encadrer l'utilisation des ATB, il est nécessaire **d'identifier les causes de surconsommation**.

L'ESAC (European surveillance of antimicrobial consumption) a montré qu'il existait une **grande variabilité entre les modes de consommations d'ATB** à travers l'Europe : les pays du Nord ont une faible consommation, tandis que les pays du Sud (dont la France) ont une forte consommation. L'ANSM a mis l'accent sur des **disparités entre les individus, les départements et les régions de France** (14). Ces observations mettent l'accent sur l'impact des déterminants socio-culturels dans l'usage des ATB (61).

L'association amoxicilline/acide clavulanique, les FQ et les C3G sont des ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes. Leur prescription et/ou leur dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques (45). **La consommation ambulatoire d'ATB représente 93%** de la consommation totale d'ATB en France (12). Dans ce contexte de lutte contre l'AR, nous proposons de cibler notre travail sur l'analyse des causes de consommation ambulatoire de ces ATB par :

- Une étude de la consommation ambulatoire des ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes en France
- Une identification des facteurs associés à la prescription ambulatoire des ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes en France

II. CONSOMMATION AMBULATOIRE DES ATB PARTICULIEREMENT GENERATEURS DE RESISTANCES BACTERIENNES EN FRANCE

II.A. JUSTIFICATION

Entre 2000 et 2015, la consommation d'ATB a baissé de 11,4% (14) mais la tendance est de nouveau à la hausse depuis 2010, avec **une augmentation préoccupante de l'utilisation d'amoxicilline/acide clavulanique** et une **trop légère baisse de la prescription de FQ**. Cette hausse est corrélée à une augmentation des résistances bactériennes et un risque d'inefficacité de l'antibiothérapie (62).

Une analyse rétrospective des données ambulatoires de l'assurance maladie de la région Midi-Pyrénées réalisée entre 2013-2015 chez l'adulte nous a permis de mettre l'accent sur certaines **disparités géographiques dans la consommation globale d'ATB**. Les variations entre les départements de la région allaient de moins de 26 DID dans le Tarn et le Lot à 30,7 DID en Haute Garonne (l'Ariège, le Tarn et Garonne, le Gers et l'Aveyron avaient une consommation comprise entre 26 et 28 DID tandis que les Hautes Pyrénées atteignaient 28,9 DID). A l'échelle nationale, l'ANSM a également mis l'accent sur des disparités géographiques (entre les départements et les régions) via des rapports d'évolution des consommations d'ATB entre 2000 et 2015 (14).

Comme l'association amoxicilline/acide clavulanique, les C3G et les FQ présentent un spectre large et/ou une activité anti-anaérobie, ils exercent une forte pression de sélection sur la flore commensale humaine. Nous avons choisi de les qualifier **d'ATB critiques** tout au long de l'étude.

Dans ce contexte, on peut supposer que des déterminants socioculturels communautaires sont à l'origine des variations de consommation au sein de la population française et qu'ils pourraient également expliquer les disparités observées entre les départements et régions de France. Le profil de répartition des ATB critiques entre les régions de France peut aider à définir les priorités dans la lutte contre l'AR.

II.B. MATERIELS ET METHODES

II.B.1 Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive proposant une cartographie de la consommation ambulatoire des ATB critiques chez l'adulte en France en 2014.

II.B.2 Cadre et population étudiée

Les médicaments éligibles étaient tous les ATB systémiques (J01) remboursés chez l'adulte de 20 ans ou plus en 2014 en France et disponibles sur la base Open Medic (63). Notre analyse portant sur les ATB systémiques, nous avons choisi d'exclure les ATB administrés sous forme de poudre inhalée et/ou de solution inhalée. La problématique autour des ATB étant différente chez l'enfant et chez l'adulte (infections, indications, type d'ATB prescrits...), nous avons choisi de nous intéresser seulement aux ATB utilisés chez l'adulte (14).

A partir des prescriptions d'ATB systémiques sélectionnées précédemment, nous avons conservé toutes les prescriptions de pénicillines (J01C), de pénicillines associées aux inhibiteurs de β -lactamases (J01CR), de céphalosporines (J01D), de quinolones (J01M) et de FQ (J01MA).

II.B.3 Source de données

La population de notre étude a été obtenue à partir de l'offre de données Open Medic disponible en libre accès sur le site data.gouv.fr qui est une plateforme ouverte des données publiques françaises. La base Open Medic (63), extraite du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIR-AM) (64) (65), fournit des données agrégées sur l'ensemble des médicaments remboursés en pharmacie de ville en 2014, restituées via leurs Codes Identifiants de Prestation (CIP) et la classification Anatomique thérapeutique et chimique (ATC) (66). Les variables disponibles concernaient les dépenses de médicaments, le nombre de boîtes délivrées et des éléments descriptifs sur le bénéficiaire (tranche d'âge, genre et région de résidence selon la nomenclature de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE)).

II.B.4 Critères de jugement

II.B.4.a Définition des indicateurs

Pour établir le profil de consommation ambulatoire des ATB critiques, nous avons retenu certains indicateurs populationnels de consommation définis par l'ESAC (67). Les données de remboursements ont fourni les variables nécessaires aux calculs des indicateurs populationnels en DID et en pourcentages, tels que le nombre de patient, le nombre d'unités par boîte et le nombre de boîtes vendus. Les pourcentages ont été calculés au regard de la consommation totale d'ATB systémiques par région.

Parmi l'ensemble des indicateurs définis par l'ESAC, nous avons retenu :

- 1) Consommation des ATB à usage systémique (J01) exprimée en DID
- 2) Consommation de pénicillines (J01C) exprimée en DID
- 3) Consommation de céphalosporines (J01D) exprimée en DID
- 4) Consommation des quinolones (J01M) exprimée en DID
- 5) Consommation de pénicillines (J01C) en pourcentage (%)
- 6) Consommation des combinaisons de pénicillines, incluant l'association aux inhibiteurs de β -lactamases (J01CR), exprimée en %
- 7) Consommation de céphalosporines (J01D) exprimée en %
- 8) Consommation de quinolones (J01M) exprimée en %
- 9) Consommation de FQ (J01M) exprimée en %

Au vu des recommandations émises par la Haute autorité de santé (HAS) sur les ATB critiques (68), nous avons ajouté 6 indicateurs supplémentaires. Il s'agissait de :

- 1) Consommation de pénicillines seules (J01C-J01CR) en DID
- 2) Consommation de pénicillines seules (J01C-J01CR) en %
- 3) Consommation des combinaisons de pénicillines (J01CR) en DID
- 4) Consommation de C3G en DID
- 5) Consommation de C3G en %
- 6) Consommation de FQ en DID.

En fonction de leur distribution au sein des régions françaises, certains indicateurs (en DID) cités ci-dessus ont permis de définir un volume de consommation « satisfaisant » ou

« peu satisfaisant » en ATB. Concernant le volume de consommation de pénicillines seules, les 4 DID les plus élevés ont désigné un volume de consommation « satisfaisant », les 4 suivants un volume de consommation « modéré » et les 4 DID les moins élevés un volume de consommation « peu satisfaisant » (**figure 22.a**). Concernant le volume de consommation en ATB critiques, les 4 DID les plus faibles ont désigné un volume de consommation « satisfaisant », les 4 suivants un volume de consommation « modéré » et les 4 DID les plus élevés un volume de consommation « peu satisfaisant » (**figure 22.a**).

Certains autres indicateurs (en %) cités ci-dessus nous ont permis de définir une consommation « satisfaisante » ou « peu satisfaisante » en ATB. Concernant la consommation de pénicillines seules, les 4 pourcentages les plus élevés ont désigné une consommation « satisfaisante », les 4 suivants une consommation « neutre » et les 4 pourcentages les moins élevés une consommation « peu satisfaisante » (**figure 22.b**). Concernant la consommation en ATB critiques, les 4 pourcentages les plus faibles ont désigné une consommation « satisfaisante », les 4 suivants une consommation « neutre » et les 4 pourcentages les plus élevés une consommation « peu satisfaisante » (**figure 22.b**).

II.B.4.b Outils de mesure des indicateurs

En DID, les indicateurs permettent de standardiser la mesure de volume de consommation en ATB. Le recours aux pourcentages a permis d'observer la part de la consommation de chaque ATB d'intérêt par région française.

II.B.5 Gestion des données manquantes

Au vu des critères d'éligibilité choisis pour la sélection de notre population, nous avons décidé d'exclure les données de remboursements pour lesquelles l'âge n'était pas renseigné. Les données de remboursements ayant des données manquantes sur le genre ou la région ont été conservées pour l'analyse descriptive mais exclues lors du calcul des DID et des pourcentages.

Nous n'avons pas inclus les cartographies des départements et territoires d'outre-mer (DOM-TOM) car nous avons considéré que la problématique de l'AR était différente de celle de la France métropolitaine.

II.B.6 Analyse statistique

Le traitement des données a été réalisé à l'aide du logiciel SAS (v 9.4, USA).

II.B.6.a Calcul de la DID

Le recours à la DID a permis de calculer les indicateurs cités précédemment. Il s'agit de la « DDD per 1000 inhabitants per day ». La DDD ou « Daily Defined Dose» est la dose moyenne d'entretien journalière théorique d'un médicament par rapport à son utilisation dans son indication principale chez l'adulte. Elle est définie par l'OMS pour une substance active. De manière à l'utiliser comme un indicateur de consommation standardisé, elle est souvent rapportée à 1000 habitants par jour: on parle alors de DID (66). Il s'agit d'une mesure statistique utilisée pour comparer la consommation des médicaments entre les différentes régions. L'indication principale choisie pour définir la DDD est quant à elle déterminée par la classification ATC (69).

La formule utilisée pour le calcul des DDD relatives à un groupe de prescriptions identiques remboursées pour plusieurs patients est :

$$DDDs = \frac{\text{nbre de boites vendues} \times \text{nbre d'unités par boite} \times \text{dosage} \times \text{nbre de patient}}{DDD}$$

La formule utilisée pour le calcul de la DID est :

$$DID = \frac{DDDs \times 1000}{365 \times \text{taille de la population}}$$

II.B.6.b Méthode de standardisation

Au vu de l'importance de l'effectif et des données disponibles, une standardisation par la méthode directe a été retenue (70) (71) (72). L'objectif était de rendre comparable chacune des populations « spécifiques » en leur donnant une structure d'âge et de genre identique à celle de la population « type ». Les populations « spécifiques » étaient celles des régions tandis que la population « type » correspondait à la population française. Les tranches d'âge étudiées étaient [20-59] et ≥ 60 ans. La standardisation directe a été mise en œuvre pour le calcul des DID et des pourcentages.

Ces processus ont été réitérés pour chaque classe d'ATB étudiée (J01, J01C, J01CR, J01C-J01CR, J01D, J01M, J01MA).

• **Etapes de standardisation directe pour le calcul de la DID**

- Remplissage du tableau suivant pour chaque population spécifique (région) :

	Population spécifique				Population type	
	DDD's		Effectif Population régionale en 2014		Effectif Population française en 2014	
	H	F	H	F	H	F
	$e_{i(m)}$	$e_{i(f)}$	$p_{i(m)}$	$p_{i(f)}$	$P_{i(m)}$	$P_{i(f)}$
Groupes d'âge						
20-59						
60 +						
Total						

- Calcul de la DID attendue pour chaque tranche d'âge par la formule suivante :

$$E_i = [(e_{i(m)} * 1000) / (p_{i(m)} * 365) * P_{i(m)}] + [(e_{i(f)} * 1000) / (p_{i(f)} * 365) * P_{i(f)}]$$

- Calcul du taux standardisé sur l'âge et le genre par le rapport de la somme des DID attendues par tranche d'âge E_i sur la somme de l'effectif de la population française P_i :

$$\text{Taux standardisé sur l'âge et le sexe} = \sum E_i / \sum P_i$$

• **Etapes de standardisation directe pour le calcul des pourcentages**

- Remplissage du tableau suivant pour chaque population spécifique (région) :

	Population spécifique				Population type	
	DDD's		DDD's par régions en 2014		DDD's en France en 2014	
	H	F	H	F	H	F
	$e_{i(m)}$	$e_{i(f)}$	$q_{i(m)}$	$q_{i(f)}$	$Q_{i(m)}$	$Q_{i(f)}$
Groupes d'âge						
20-59						
60 +						
Total						

- Calcul de la DID attendue pour chaque tranche d'âge par la formule suivante :

$$E_i = [(e_{i(m)} / q_{i(m)}) * Q_{i(m)}] + [(e_{i(f)} / q_{i(f)}) * Q_{i(f)}]$$

- Calcul du taux standardisé sur l'âge et le genre par le rapport du pourcentage attendue E_i sur la somme des DDD's de la population française Q_i :

$$\text{Taux standardisé sur l'âge et le sexe} = (\sum E_i / \sum Q_i) \times 100$$

II.C RESULTATS

II.C.1 Population étudiée

II.C.1.a Sélection de l'échantillon

Parmi les médicaments éligibles sur la base Open Medic, nous avons identifié 35 152 154 remboursements correspondant à 776 CIP. Après exclusion des remboursements de poudre et solution inhalée, 35 150 725 remboursements d'ATB ont été sélectionnés (Figure 17).

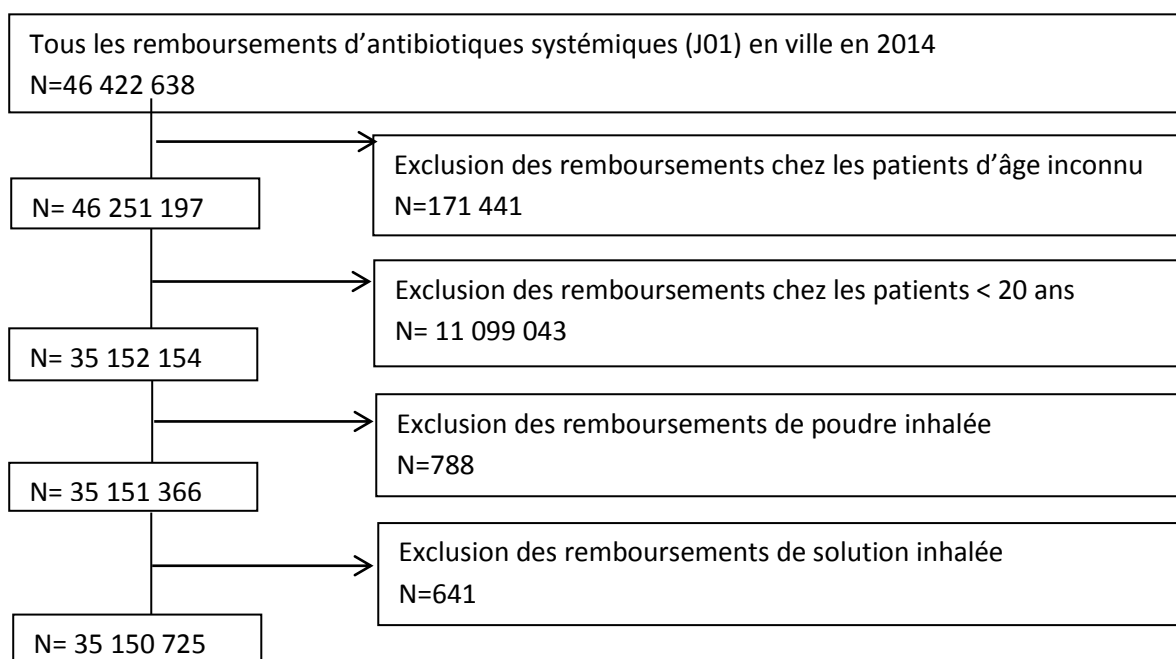


Figure 17. Organigramme de la sélection des prescriptions ambulatoires d'ATB systémiques (J01) chez l'adulte en France en 2014

II.C.1.b Données manquantes

Il existait des données manquantes pour les variables âge, genre et région. L'âge des bénéficiaires n'a pas été renseigné pour 171 441 remboursements (0,4%). Concernant les remboursements d'ATB chez l'adulte, le genre des bénéficiaires était manquant pour 405 remboursements et la région du bénéficiaire était inconnue pour 78 081 remboursements (0,2%).

II.C.2 Description des remboursements d'ATB systémiques en France en 2014

Dans la population française des plus de 20 ans en 2014, les remboursements d'ATB systémiques concernaient davantage les femmes que les hommes (61,7% VS 38,3%). Par tranche d'âge, les remboursements étaient plus importants chez les patients entre 20 et 59 ans par rapport à ceux de plus de 60 ans (65,8% VS 34,2%). D'après l'INSEE, la France comptait 32 769 174 habitants entre 20 et 59 ans et 15 623 858 de plus de 60 ans en 2014. La voie d'administration était quasi-exclusivement la voie orale (Annexe 1). Au regard de l'ensemble des ATB remboursés chez l'adulte en France en 2014, les pénicillines, les céphalosporines et les quinolones correspondaient à 2/3 des remboursements. Parmi eux, 1/3 des remboursements concernés les ATB critiques. Concernant les remboursements d'ATB critiques, les combinaisons de pénicillines (amoxicilline, ampicilline, pipéracilline et ticarcilline, couplés à un inhibiteur enzymatique) concernaient 17,0% de l'ensemble des remboursements, les FQ (ofloxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, énoxacine et péfloxacine) concernaient 10,8% de l'ensemble des remboursements et les C3G (ceftazidime, cefpodoxime, cefixime et ceftriaxone) concernaient 9,5% de l'ensemble des remboursements. Le nombre de remboursements d'ATB par région française était proportionnel au nombre d'habitants et à l'effectif des médecins. Par exemple, l'Ile-de-France, région la plus peuplée, comptait le plus de remboursements d'ATB systémiques (18,5%) et la région la moins peuplée, le Centre-Val de Loire, en comptait le moins (3,5%) (Annexe 2).

II.C.3 Cartographie de la consommation des ATB systémiques, en DID et en pourcentage, standardisée sur l'âge et le genre, en France en 2014

II.C.3.a Consommation d'ATB à usage systémique (J01)

Les régions les plus consommatrices d'ATB systémiques étaient l'Ile-de-France (36,3 DID) et le Nord-Pas-de-Calais-Picardie (36,1 DID), suivies par les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (34,4 DID) et Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (33,5 DID). La région Pays de la Loire était la moins consommatrice avec 26,7 DID (**figure 18**).

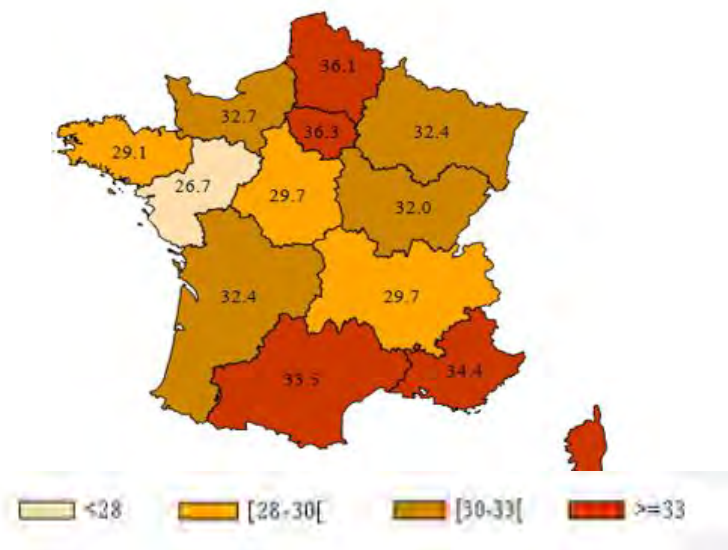


Figure 18. Consommation d'ATB systémiques en DID standardisée sur l'âge et le genre

II.C.3.b Consommation globale de pénicillines (J01C)

La région la plus consommatrice de pénicillines était l'Île-de-France (20,6 DID). Elle était suivie par le Nord-Pas-de-Calais-Picardie (19,8 DID), la région Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (18,7 DID), la Normandie (18,6 DID) puis la région Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (18,3 DID). La région Pays de la Loire était la moins consommatrice avec 15,8 DID. Au regard de la consommation totale d'ATB systémiques par région, les Pays de la Loire (59,1%) et la Bretagne (58,7%) consommaient le plus de pénicillines. Les régions Nord-Pas-de-Calais-Picardie (54,7%), Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (54,6%) et Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (54,4%) étaient les moins consommatrices.

II.C.3.c Consommation de pénicillines seules (J01C-J01CR)

La région la plus consommatrice de pénicillines non associées à un inhibiteur de β -lactamases était l'Île-de-France (12,2 DID). Les régions Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (10,0 DID), Centre-Val de Loire (9,9 DID) et Pays de la Loire (9,8 DID) étaient les moins consommatrices (**figure 19.a**). Au regard de la consommation totale d'ATB systémiques par région, les régions Pays de la Loire (36,9%), Bretagne (35,9%) et Rhône-Alpes-Auvergne (34,0%) étaient les plus consommatrices de pénicillines seules et Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (29,8%) la moins consommatrice (**figure 19.b**).

II.C.3.d Consommation de pénicillines associées à un inhibiteur de β -lactamases (J01CR)

Les régions les plus consommatrices de pénicillines associées à un inhibiteur de β -lactamases étaient le Nord-Pas-de-Calais-Picardie (8,9 DID), l'Île-de-France (8,4 DID) et la région Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (8,3 DID). La région Pays de la Loire était la moins consommatrice avec 6,0 DID (**figure 19.c**). Au regard de la consommation totale d'ATB systémiques par région, les régions Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (24,8%) et Nord-

Pas-de-Calais-Picardie (24,7%) étaient également les plus consommatrices. Le Centre-Val de Loire (21,9%), la Bourgogne-Franche-Comté (21,5%) et la Champagne-Ardenne-Alsace-Lorraine (21,4%) étaient les moins consommatrices (**figure 19.d**). Etant donné que l'association amoxicilline/acide clavulanique représente 99,9% des remboursements de combinaisons de pénicillines, l'association amoxicilline/acide clavulanique sera utilisée pour désigner les combinaisons de pénicillines par la suite.

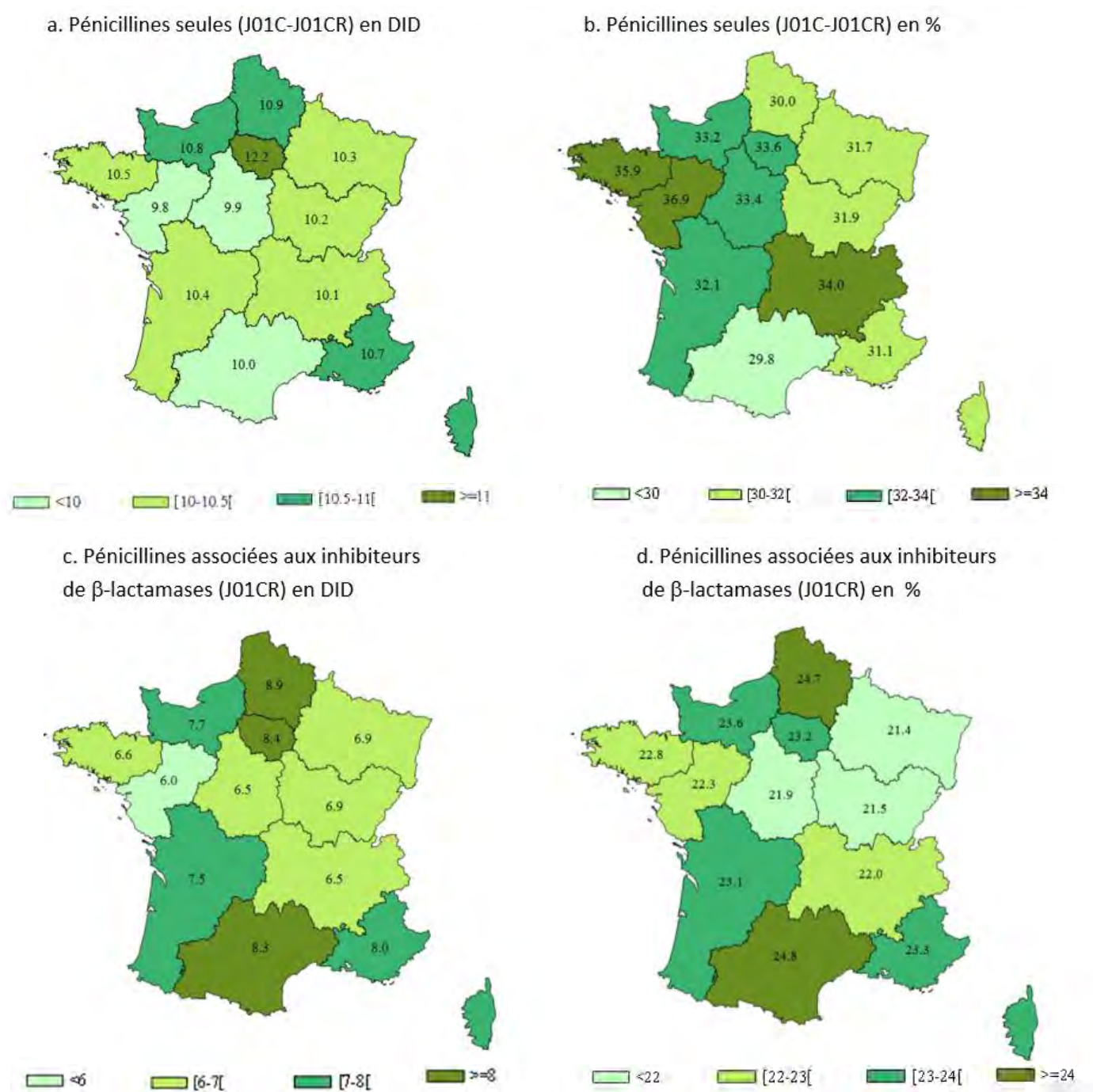


Figure 19. Consommation de pénicillines seules ou associées aux inhibiteurs de β -lactamases exprimée en DID et en pourcentage standardisée sur l'âge et le genre

II.C.3.e Consommation de céphalosporines (J01D)

La région la plus consommatrice de céphalosporines était le Nord-Pas-de-Calais-Picardie (2,6 DID). La région la moins consommatrice était la région Pays de la Loire (1,4 DID). Au regard de la consommation totale en ATB systémiques, le Nord-Pas-de-Calais-Picardie (7,4%), la Bourgogne-Franche-Comté et la Champagne-Ardenne-Alsace-Lorraine (7,2%) étaient les plus consommatrices.

II.C.3.f Consommation de C3G (J01DD)

Les régions les plus consommatrices de C3G étaient l'Aquitaine-Limousin-Poitou-Charente (1,77 DID), le Nord-Pas-de-Calais-Picardie (1,75 DID), la Bourgogne-Franche-Comté (1,69 DID), Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (1,63 DID), la Champagne-Ardenne-Alsace-Lorraine (1,63 DID) et la Normandie (1,62 DID) (**figure 20.a**). La région la moins consommatrice était la région Pays de la Loire (1,07 DID). Au regard de la consommation totale d'ATB systémiques par région, l'Aquitaine-Limousin-Poitou-Charente (5,5%), la Bourgogne-Franche-Comté (5,3%), la Champagne-Ardenne-Alsace-Lorraine (5,1%) et la Normandie (5%) étaient les plus consommatrices alors que l'Île-de-France était la moins consommatrice (3,6%) (**figure 20.b**).

a. Céphalosporine de 3ème génération (J01DD)
en DID

b. Céphalosporines de 3ème génération (J01DD)
en %

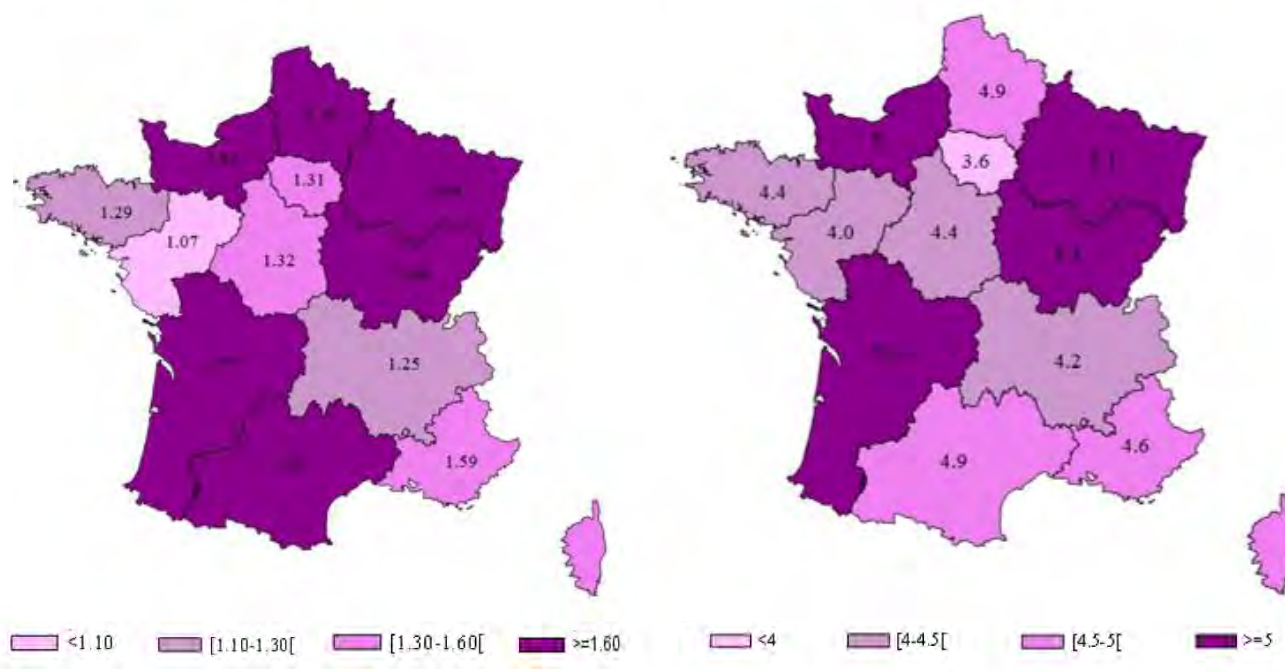


Figure 20. Consommation de C3G exprimée en DID et en pourcentage standardisée sur l'âge et le genre

II.C.3.g Consommation de FQ (J01MA)

La répartition géographique de la consommation en FQ était similaire à celle des quinolones. Les régions les plus consommatrices de FQ étaient la Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (2,49 DID) et Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (2,48 DID). Les régions les moins consommatrices étaient la Bourgogne-Franche-Comté (1,96 DID), le Centre-Val de Loire (1,92 DID), la Bretagne (1,74 DID) et les Pays de la Loire (1,73 DID) (**figure 21.a**). Au regard de la consommation totale d'ATB systémiques par région, Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (7,4%), la Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (7,3%), et la Champagne-Ardenne-Alsace-Lorraine (7,1%) étaient les plus consommatrices tandis que l'Ile-de-France (5,8%) était la moins consommatrice (**figure 21.b**).

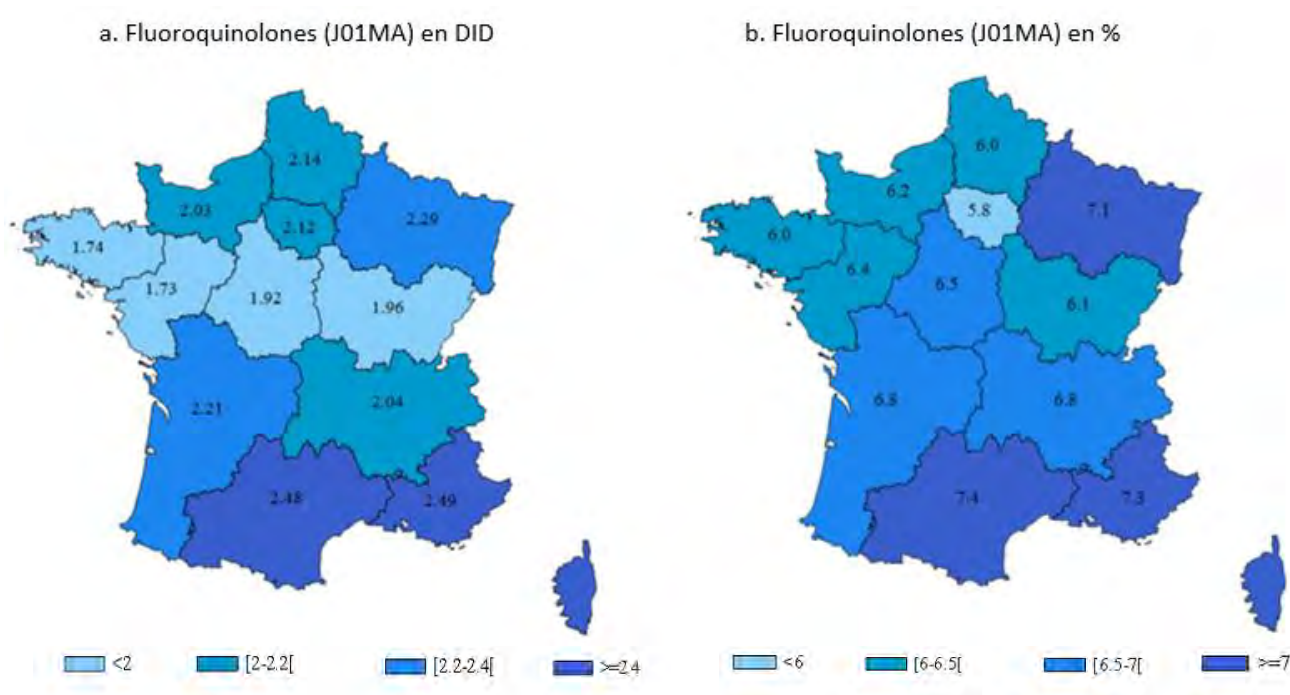


Figure 21. Consommation de FQ exprimée en DID et en pourcentage standardisée sur l'âge et le genre

II.C.4 Répartition de la consommation de pénicillines seules et d'ATB critiques par région française

Le nombre d'indicateurs révélant une consommation « peu satisfaisante » en ATB était principalement élevé pour les régions Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon et Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse, avec un pourcentage élevé d'amoxicilline/acide clavulanique et de FQ et un pourcentage faible de pénicillines seules. Le nombre d'indicateurs révélant une consommation « peu satisfaisante » en ATB était modérément élevé pour les régions Champagne-Ardenne-Alsace-Lorraine, Normandie et Aquitaine-

Limousin-Poitou-Charente avec un pourcentage élevé de C3G pour les 3 régions. Le nombre d'indicateurs révélant une consommation « peu satisfaisante » en ATB était faible pour les régions Nord-Pas-de-Calais-Picardie et Bourgogne-Franche-Comté (**figure 22**). Le nombre d'indicateurs révélant une consommation « peu satisfaisante » en ATB était très faible pour les régions Bretagne, Pays de la Loire, Centre-Val de Loire, Rhône-Alpes-Auvergne et Ile de France qui présentaient un pourcentage d'amoxicilline/acide clavulanique et de C3G faible et un pourcentage de pénicillines seules élevé. Excepté en Rhône-Alpes-Auvergne, leur consommation de FQ étaient également faibles (**figure 22**).

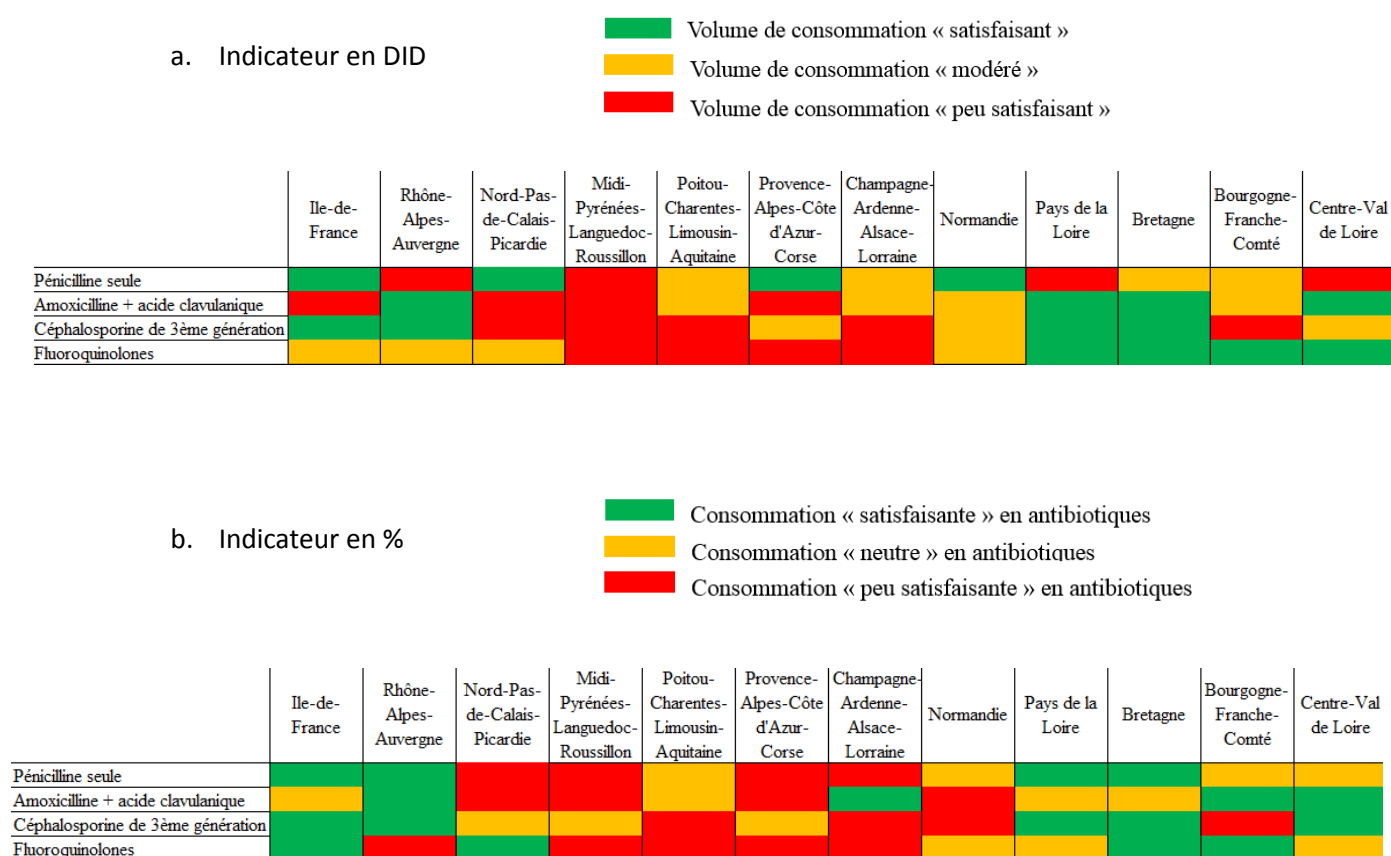


Figure 22. Carte de chaleur des indicateurs de Pénicillines seules et d'ATB critiques en fonction des régions de France chez l'adulte en 2014

II.D DISCUSSION

Cette étude nous a permis de décrire, en France métropolitaine, la consommation des ATB critiques (amoxicilline/acide clavulanique, FQ, C3G) via l'utilisation d'indicateurs définis par l'ESAC. Nous avons qualifié la consommation de pénicillines seules « satisfaisante » dans les régions où les pourcentages en pénicillines seules étaient les plus élevés et la consommation en ATB critiques « satisfaisante » dans les régions où les pourcentages en ATB critiques étaient les plus faibles. L'identification de régions cibles permettra de mieux orienter les recommandations sanitaires. La consommation d'ATB systémiques est toujours préoccupante à l'heure actuelle avec l'existence de variabilités géographiques inter-pays et intra-pays. Concernant la répartition de la consommation globale en ATB systémiques en 2015, la France se situe au 4ème rang des pays européens les plus consommateurs d'ATB et cette étude met en évidence d'importantes disparités régionales au sein du territoire français. Ce constat a déjà été mis en évidence par le rapport d'expertise de janvier 2017 de l'ANSM (14). La répartition de 2015 semble similaire à celle de 2014 ; les régions du Nord et du Sud de la France sont celles où la consommation globale en ATB systémiques est la plus élevée, tandis que les pays de la Loire se caractérisent par un niveau de consommation plus faible (supérieur à la moyenne européenne). Cette étude a l'avantage de présenter également une répartition hétérogène de la consommation des ATB critiques entre les régions françaises.

II.D.I Interprétation des résultats

Les régions Ile-de-France, Nord-Pas-de-Calais-Picardie, Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse avaient le plus fort volume de consommation de pénicillines, globales et/ou associées ou non à un inhibiteur de β -lactamases. Ce volume de consommation était similaire à celui de leur consommation en ATB systémiques. Au regard de leurs consommations totales en ATB, ces régions sont celles qui consommaient le plus d'amoxicilline/acide clavulanique, indiquant une consommation « peu satisfaisante » en ATB, et le moins de pénicillines seules, confirmant une consommation « peu satisfaisante ». Ces observations sont à nuancer pour l'Ile-de-France qui avait une consommation élevée de pénicillines et de pénicillines seules au regard des autres ATB. Les régions Pays de la Loire, Bretagne, Auvergne-Rhône-Alpes et Centre-Val de Loire avaient le plus faible volume de consommations de pénicillines, globales et/ou associées ou non à un inhibiteur de β -lactamases. Ce volume de consommation était

similaire à celui de leur consommation en ATB systémiques. Au regard de leur consommation totale en ATB, ces 4 régions consommaient le plus de pénicillines et pénicillines seules, indiquant une consommation « satisfaisante » en ATB, et le moins d'amoxicilline/acide clavulanique, confirmant une consommation « satisfaisante ». La HAS rappelle en juillet 2014 qu'« il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline/acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante » (68). Même si de nombreux facteurs peuvent justifier un recours différent aux ATB entre les régions françaises, les régions dont le volume de consommation en ATB systémiques est le plus important sont les régions qui ne semblent pas en adéquation avec les recommandations autour des pénicillines.

Concernant les FQ, le constat est un peu différent. Le volume de consommation des FQ est le plus important dans les régions du Nord et du Sud de la France. En revanche, les pourcentages soulignent un usage « peu satisfaisant » principalement dans les régions du sud. Les campagnes autour des FQ opèrent depuis de nombreuses années et leur usage est en diminution. Certaines régions semblent avoir appliqué plus rapidement les recommandations que d'autres.

Les régions ayant le plus fort volume de consommation en C3G sont également celles qui ont un fort volume de consommation en ATB systémiques et en amoxicilline/acide clavulanique. Hormis pour l'Ile-de-France qui consomme le moins de C3G au regard de l'ensemble des ATB, les résultats en DID et en pourcentages sont similaires pour l'ensemble des régions. Même s'il n'est pas possible d'identifier les motifs de prescriptions des C3G, les régions utilisant le plus de C3G au regard des autres ATB semblent être celles qui utilisent le plus d'amoxicilline/acide clavulanique.

Les indicateurs de l'ESAC ne devraient pas être interprétés individuellement (67). Il est difficile de présager un profil de consommation régional en ATB critiques en se basant uniquement sur la présence d'une consommation ou d'un volume de consommation « satisfaisants » ou « peu satisfaisants » pour une classe donnée d'ATB. Ainsi, les régions Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon et Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse semblent cumuler le plus d'indicateurs révélant une consommation « peu satisfaisante » en ATB alors que les régions Bretagne, Pays de la Loire, Centre-Val de Loire et Rhône-Alpes-Auvergne semblent en cumuler le moins. De manière générale, les régions concernées par la présence d'un nombre élevé d'indicateurs révélant une consommation « peu satisfaisante » en ATB sont celles qui ont un volume de consommation en ATB systémiques le plus élevé en France en 2014, et

inversement. Seul exception pour l'Ile de France qui cumule très peu d'indicateurs illustrant une consommation « peu satisfaisante » malgré un volume de consommation en ATB systémiques très important.

II.D.2 Facteurs environnementaux et socio-économiques susceptibles d'influencer les variations de la consommation d'ATB critiques entre les régions françaises

De nombreux éléments tels que l'état de santé des populations, l'espérance de vie, l'offre de soins, les facteurs sociodémographiques et culturels, l'impact des actions de bon usage, la prévalence des maladies infectieuses, les inégalités régionales en matière de santé et certains facteurs individuels doivent être pris en compte pour interpréter correctement ces différences inter-régionales. Les facteurs environnementaux et socioéconomiques d'une population peuvent varier d'une région à l'autre et induire des inégalités sociales de santé et un accès différent au système de soins (14). Il est difficile d'opposer les régions dont le niveau de consommation est élevé à celles dont le niveau de consommation est plus modéré sans prendre en compte ces facteurs. Parmi les patients exposés aux ATB, des variations entre les classes d'âges et le genre ont notamment été constatées au niveau national dans le rapport d'expertise de janvier 2017 (14) et au niveau international au travers d'études portant sur des prescriptions d'ATB en ville (73). Un guide pour le suivi de l'usage des ATB en ville en France stipule également que l'âge a une influence sur l'exposition (74).

En 2014, l'espérance de vie (75) ne semblait pas liée à la consommation en ATB critiques. Elle était à la fois élevée dans les régions fortement et faiblement consommatrices d'ATB critiques, quel que soit le genre. La densité médicale (76) était importante (≥ 352 pour 100 000 habitants) en Ile-de-France, Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon et Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse et modérée (entre 293 et 316 médecins pour 100 000 habitants) en Bretagne et Nord-Pas-de-Calais-Picardie. Les régions ayant la densité la plus faible (≤ 293 pour 100 000 habitants) étaient les Pays de la Loire et la Normandie. La densité en professionnels de santé ne semblait donc pas corrélée à la consommation en ATB critiques.

En 2012, Nord-Pas-de-Calais-Picardie, Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse et Ile-de-France étaient les régions françaises les plus pauvres ($>15\%$) (77). Le taux de pauvreté le plus bas ($\leq 11\%$) était localisé en Bretagne et Pays de la Loire (78) (**figure 23**).

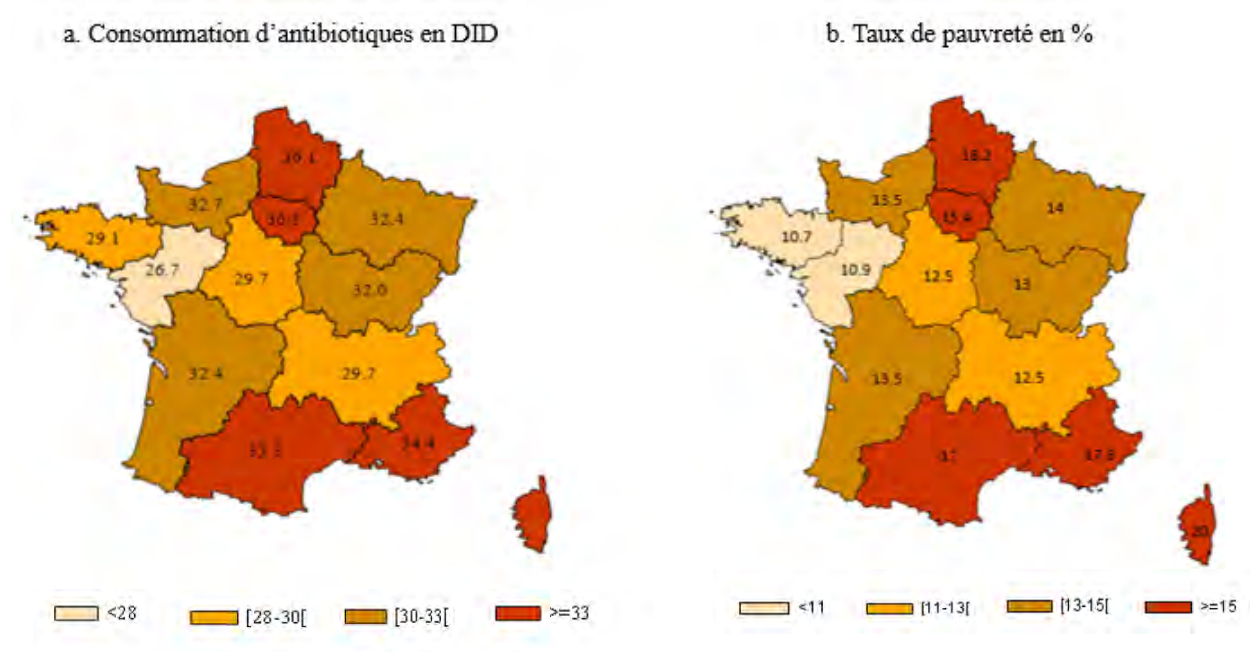


Figure 23. Comparaison du taux de pauvreté selon l'âge en France en 2013 par rapport à la consommation d'ATB systémiques en DID en France en 2014

En 2013, le revenu salarial net annuel par sexe et catégorie socio-professionnelle (78) était important en Ile-de-France et en Rhône-Alpes-Auvergne et faible en Bretagne, Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes et Bourgogne-Franche-Comté. D'après les résultats de notre étude, les régions avec un taux de pauvreté élevé semblaient consommer davantage d'ATB critiques et inversement. En revanche, le revenu salarial ne semblait pas corrélé à la consommation en ATB critiques. En 2012, le taux brut de mortalité pour les maladies infectieuses et parasitaires pour 100 000 habitants (79) était faible en Ile-de-France (<14,7), modéré en Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon, Normandie, Pays de la Loire et Bretagne (compris entre 14,7 et 18,4) et majeur en Nord-Pas-de-Calais-Picardie et Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (> 18,4). Il ne semblait donc pas lié à la consommation en ATB critiques.

II.D.3 Points forts et limites de l'étude

Même si certains facteurs environnementaux et socioéconomiques n'ont pas pu être pris en compte pour la comparaison de la consommation entre les régions françaises (prévalence des maladies bactériennes, répartition des résistances bactériennes), nous avons constaté que l'espérance de vie, la densité médicale, le revenu salarial et le taux brut de mortalité ne semblaient pas corrélés à la consommation en ATB critiques. L'utilisation des DID et la réalisation d'une standardisation sur l'âge et le genre ont également permis de

normaliser les résultats et rendre les régions davantage comparables entre elles. En effet, le dénombrement des remboursements n'était pas suffisant pour donner le volume de consommation des ATB systémiques en France (tableau II). Les résultats doivent toutefois être interprétés avec réserve car le recours à des données agrégées a uniquement permis de réaliser deux tranches d'âge distinctes pour la standardisation directe (80). L'absence de données cliniques et d'informations sur le motif de prescription des ATB limite également l'interprétation des résultats, de même que l'absence de données sur le caractère primo-prescription de l'amoxicilline/acide clavulanique. Néanmoins, les résultats ont permis de soulever des hypothèses en vue d'une analyse plus détaillée.

III. FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRITPION AMBULATOIRE D'ATB PARTICULIEREMENT GENERATEURS DE RESISTANCES BACTERIENNES EN FRANCE

III.A JUSTIFICATION

L'étude de consommation des ATB critiques (amoxicilline/acide clavulanique, FQ, C3G) a montré que les régions cumulant un nombre élevé d'indicateurs « peu satisfaisants » avaient un volume élevé de consommation en ATB systémique. **Il existe donc probablement un lien entre consommation élevée et mésusage.**

Une analyse rétrospective des données ambulatoires de l'assurance maladie de la région Midi-Pyrénées entre 2013-2015 chez l'adulte nous a permis de mettre l'accent sur l'existence de disparités :

- **Saisonniers** : la consommation hivernale d'ATB systémiques était en moyenne 30% plus élevée que la consommation estivale.

- **Individuelles** : les femmes ont en moyenne consommé plus d'ATB que les hommes (57,5% vs 42,3%), de même que les patients entre 20-45 ans (36,3% vs 33,6% pour les patients entre 45-65 ans et 30,1% pour les patients de 65 ans ou plus).

- **Géographiques** : Les variations entre les départements de la région allaient de moins de 26 DID dans le Tarn et le Lot à 30,7 DID en Haute Garonne.

Des variabilités en fonction des **saisons**, de **l'âge** et du **genre** des individus (81) (82), de la **perception du prescripteur** (83) et des **zones géographiques** (73) ont également été retrouvées dans la littérature.

En 2014, la HAS rappelle **certaines recommandations** (68) autour de ces ATB critiques:

- Il n'est pas recommandé de prescrire l'association amoxicilline/acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est souvent suffisante ;
- Il est conseillé de ne pas réitérer une prescription de FQ suivant une précédente utilisation de cette classe dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire;
- Il est recommandé de prescrire de façon modérée et dans le respect de leurs indications les C3G, orales ou injectables, notamment la ceftriaxone.

A notre connaissance, aucune étude n'a tenté de cibler les populations à risque de recevoir ces ATB. Face à une nouvelle augmentation de la consommation des ATB en France depuis 2010, nous avons formulé l'hypothèse **d'un défaut d'application des recommandations**. L'objectif principal de notre étude a été de cibler les facteurs associés à la prescription d'ATB critiques en tenant compte de l'influence des patients, des prescripteurs et des départements, afin de mieux orienter les recommandations sanitaires. Comme nous ne connaissions pas le motif de prescription des ATB via nos bases de données, nous nous sommes seulement intéressés aux prescriptions d'amoxicilline/acide clavulanique et de FQ.

III.B MATERIELS ET METHODES

III.B.1 Schéma d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale répétée entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2015, ajustée sur l'année, visant à identifier les facteurs associés aux prescriptions d'ATB critiques (amoxicilline/acide clavulanique, FQ) chez l'adulte de 18 ans et plus, en France, à partir des données de l'EGB (Echantillon généraliste des bénéficiaires).

III.B.2 Cadre et population étudiée

III.B.2.a Critères d'inclusion des prescriptions d'amoxicilline seule (J01CA04) ou d'amoxicilline/acide clavulanique (J01CR02)

Les prescriptions éligibles concernaient :

- Les prescriptions présentes dans l'EGB entre le 01/01/2012 et le 31/12/2015.
- Les patients de 18 ans et plus.
- Les patients résidants en France métropolitaine
- Les patients affiliés en continu au régime général (RG), au régime agricole (RA) ou au régime social des indépendants (RSI) entre le 01/12/2011 et le 14/01/2016.
- Les observations (prescriptions) ayant un délai inférieur à 14 jours entre la date de prescription et la date de début d'exécution des soins (date de délivrance).
- Les patients n'ayant pas eu d'hospitalisation pour une infection sévère dans les 3 jours précédant la date de prescription de l'ATB d'intérêt.

III.B.2.b Critères d'inclusion des prescriptions de FQ (J01MA)

Les prescriptions éligibles concernaient :

- Les prescriptions présentes dans l'EGB entre le 01/01/2012 et le 31/12/2015.
- Les patients de 18 ans et plus.
- Les patients résidants en France métropolitaine
- Les patients affiliés en continu au RG, au RA ou au RSI entre le 01/01/2012 et le 30/06/2016.
- Les observations (prescriptions) ayant un délai inférieur à 14 jours entre la date de prescription et la date de début d'exécution des soins (date de délivrance).

III.B.3 Source de données

L'EGB, représentatif à 85.8% en âge et en genre des assurés sociaux français, est un échantillon au 1/97ème du SNIIR-AM. Il a été créé en 2005 et regroupe 660 000 patients (64).

Le recours à cette base de données a été possible car la fréquence d'exposition aux ATB est importante en France.

Concernant les données démographiques, elles ont été extraites des sites *Eco Santé* et de *l'Institut national des statistiques et des études économiques (INSEE)*.

III.B.4 Critères d'évaluation

III.B.4.a Définition

A partir des avis émis par la HAS autour des ATB critiques, nous avons défini les 2 critères de jugement principaux suivants :

- La prescription d'amoxicilline/acide clavulanique (J01CR02) en 1ère intention.
- La prescription de FQ (J01MA) dans les 3 mois suivant une précédente prescription chez un même individu.

III.B.4.b Codage

- **Prescriptions de pénicillines à risque de résistances bactériennes**

Le 1^{er} critère de jugement correspondait à la probabilité d'avoir au moins une prescription d'amoxicilline/acide clavulanique (J01CR02) en 1^{ère} intention, désignées comme des prescriptions de pénicillines à haut risque de résistances bactériennes. Elles ont été opposées aux prescriptions d'amoxicilline (J01CA04) en 1^{ère} intention, définies comme des prescriptions de pénicillines à bas risque de résistances bactériennes. L'ensemble était désigné sous le terme de prescriptions de pénicillines à risque de résistances.

La date index correspondait à la date de prescription de l'amoxicilline/acide clavulanique ou de l'amoxicilline seule.

Afin que les prescriptions aient un statut de « 1^{ère} intention », seulement les prescriptions de pénicillines n'ayant pas été précédées par une autre prescription d'ATB systémiques dans le mois précédant la date index ont été conservées. N'ayant pas l'indication de prescription des ATB dans les bases de données administratives, ce critère d'inclusion a permis de rendre les groupes « à haut risque » et à « bas risque » davantage comparables, en ne gardant que les prescriptions où une pénicilline était probablement indiquée.

La **figure 24** présente un schéma des critères d'inclusions des prescriptions d'amoxicilline et d'amoxicilline/acide clavulanique

- **Prescriptions de FQ à risque de résistances bactériennes**

Le 2^{ème} critère de jugement correspondait à la probabilité d'avoir au moins une prescription de FQ (J01MA) dans les 3 mois suivant une précédente prescription chez un même individu, désignées comme des prescriptions de FQ à haut risque de résistances bactériennes. Elles ont été opposées aux prescriptions de FQ non suivi par une autre prescription de FQ dans les 3 mois, définies comme des prescriptions de FQ à bas risque de résistances bactériennes. L'ensemble était désigné sous le terme de prescriptions de FQ à risque de résistances.

La date index correspondait à la date de prescription de FQ.

Une analyse de sensibilité à 6 mois a également été réalisée.

La **figure 25** présente un schéma des critères d'inclusion des prescriptions de FQ.

Figure 24. Représentation schématique des critères d'inclusion des prescriptions d'amoxicilline (J01CA04) ou d'amoxicilline/acide clavulanique (J01CR02)

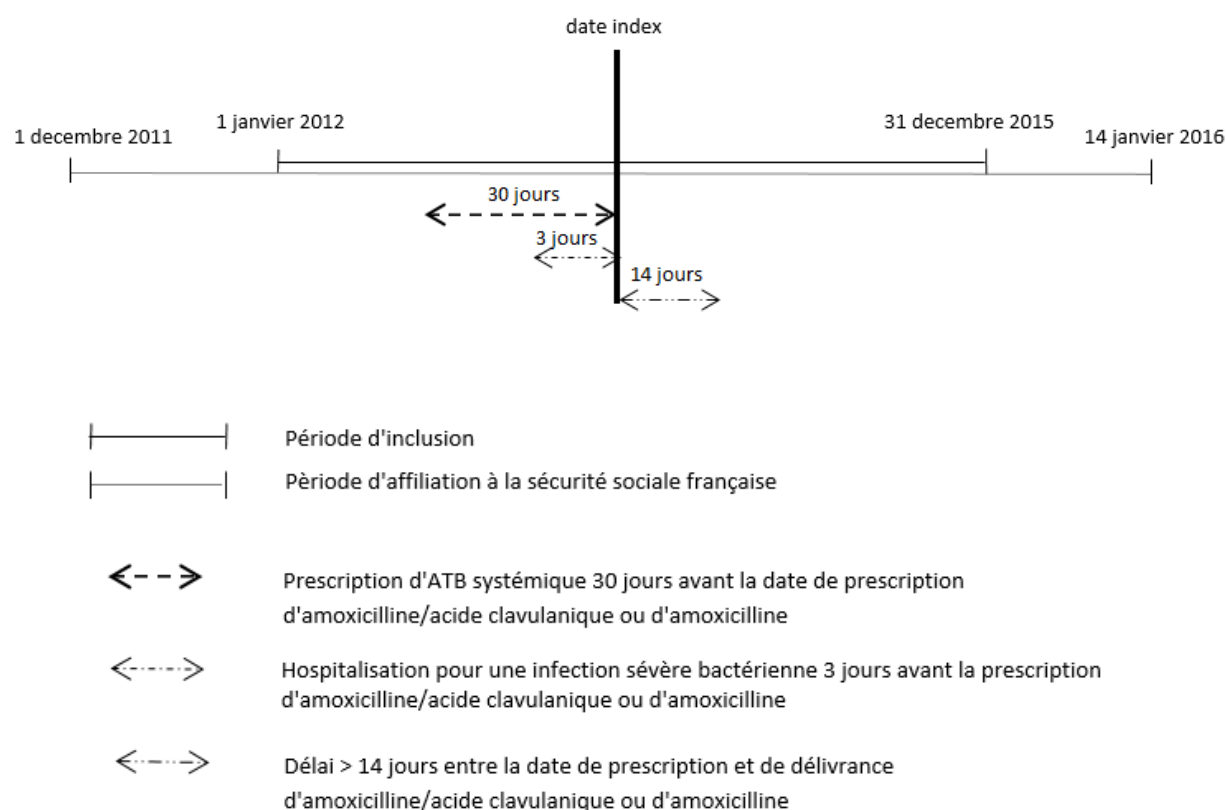
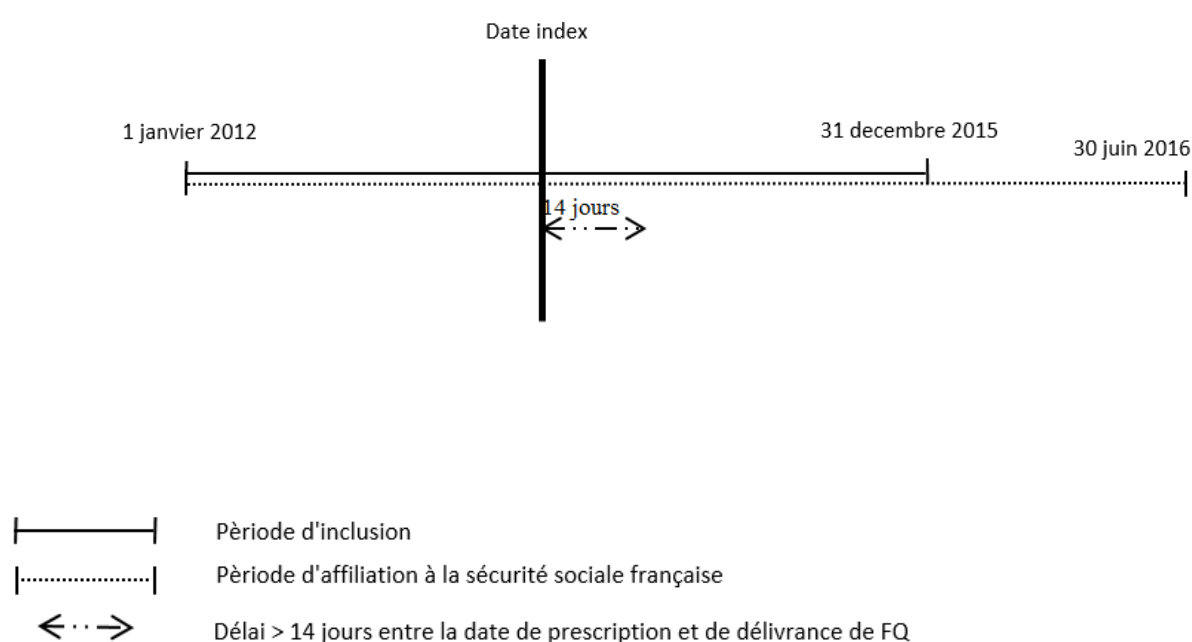


Figure 25. Représentation schématique des critères d'inclusion des prescriptions de FQ (J01MA)



III.B.5 Variables explicatives

III.B.5.a Variables relatives aux prescriptions

Nous avons considéré qu'une prescription équivalait à une prestation. Dans ces conditions, nous avons choisi d'étudier toutes les prescriptions, même si un bénéficiaire avait eu plusieurs prescriptions d'un même ATB un jour donné.

- **Saison**

La saison de prescription de l'ATB a été étudiée sous la forme d'une variable qualitative à deux modalités : « hiver » qui regroupait les 2 trimestres d'hivers selon la définition de l'ESAC, c'est-à-dire d'octobre à mars, et « été » pour la période d'avril à septembre.

- **Le type de FQ**

Cette variable, uniquement analysée pour les prescriptions de FQ à risque de résistances, était sous la forme une variable qualitative nominale à 6 modalités : « norfloxacine », « ofloxacine », « ciprofloxacine », « lévofloxacine », « loméfloxacine », et « autres ».

III.B.5.b Variables relatives aux patients

- **Age**

L'âge des patients a été catégorisé en 4 classes : « [18-35[ans », « [35-50[ans », « [50-65[ans » et « ≥ 65 ans ».

- **Genre**

Le genre des patients a été étudié sous la forme d'une variable qualitative dichotomique : « homme » et « femme ».

- **Affection de longue durée**

L'affection de longue durée (ALD) a été analysée sous la forme d'une variable binaire. Lorsque la date de début d'ALD était antérieure à la date index de la prescription, la prescription a été codée « oui ». Dans le cas contraire, elle a été codée « non ».

- **La consommation de soin**

Elle a été décomposée en 2 variables calculées par année de prescription :

- ✓ ***Les consultations et visites médicales***

L'ensemble des consultations en cabinet ont été énumérées (consultation cotée C pour conventionnel, consultation cotée CS pour conventionnel spécialiste, consultation cotée CNP pour consultation de neuropsychologie, consultation spécifique cardiologie, consultation bilan, consultation cotée C2 si elle était combinée à l'avis ponctuel d'un spécialiste, et C2,5 si elle était associée à l'avis ponctuel de neuropsychologie), ainsi que l'ensemble des visites (visite cotée V pour visite à domicile, visite cotée VS pour visite à domicile par un spécialiste qualifié en médecine générale, visite cotée VNP pour visite à domicile par un neuropsychiatre, visite longue et complexe, visite d'urgence).

Une seule consultation-visite médicale par jour par patient a été retenue.

Au vu de la distribution de la variable quantitative continue, nous avons analysé les consultations-visites médicales selon 4 classes : «[0-4[», «[4-8[», «[8-16[» et «≥12 ».

- ✓ ***La consommation de médicaments***

Le nombre de médicaments remboursés par patient a été répertorié (médicaments à vignettes oranges, vignettes bleues, vignettes blanches, vignettes barrées en noire). Au vu de la distribution de la variable quantitative continue, nous avons choisi de l'analyser selon 4 classes : «[0-8[», «[8-16[», «[16-24[» et «≥24 ».

III.B.5.c Variables relatives aux prescripteurs

- **La spécialité médicale**

Au vu du grand nombre de spécialités présentes dans l'EGB, nous avons choisi de réaliser 5 classes en fonction des spécialités médicales les plus à même de prescrire ces ATB.

Concernant les pénicillines, les différentes classes étaient « Médecine générale », « Chirurgie dentaire », « Oto-rhino-laryngologie », « Stomatologie ».

Concernant les FQ, les différentes classes étaient « Médecine générale », « Chirurgie urologique », « Ophtalmologie », « Gynécologie-obstétrique » et « Oto-rhino-Laryngologie (ORL) ». Pour les 2 critères de jugement principaux, les autres spécialités étaient classées dans « Autres » et les non connues dans « inconnues ».

- **L'exercice médical**

L'exercice médical a été analysé sous forme de 2 classes: les « prescripteurs libéraux » et les « prescripteurs salariés ».

Les prescripteurs salariés regroupaient les prescripteurs salariés des établissements de santé publics et privés.

III.B.5.d Variables relatives aux départements

- **La densité médicale**

Cette variable représentait le nombre de médecins généralistes et spécialistes au sein de chaque département.

Elle était rapportée au nombre de prescripteurs pour 100 000 habitants.

Les données ont été extraites du site Eco-Santé.

Nous avons choisi de catégoriser cette variable en 3 classes : « [180-260[», « [260-340[» et « ≥ 340 ».

Comme l'EGB n'est pas représentatif de la population des assurés sociaux français en terme de localisation géographique, nous n'avons pas pu exploiter la variable département dans cette étude.

III.B.6 Analyse statistique

III.B.6.a Analyse descriptive

L'analyse descriptive des variables explicatives qualitatives ordinales et nominales comprenait l'effectif et la proportion de chaque modalité, considérant la modalité « non spécifiée » comme une modalité à part entière en cas de données manquantes. Les variables quantitatives ont toutes été catégorisées en fonction de leur distribution et ont été présentées comme des variables qualitatives ordinales.

L'analyse descriptive des critères de jugement principaux a porté sur la prévalence des prescriptions à haut risque de résistances au regard de celles à bas risque de résistances. Ces prévalences ont été obtenues en rapportant le nombre total de prescriptions répondant au critère de jugement principal sur le nombre total de prescriptions incluses.

III.B.6.b Modélisation par une régression logistique

Les deux critères de jugement retenus étaient sous la forme de variables dichotomiques. Le recours à une régression logistique était donc adapté. Nous avons testé l'association entre la prescription d'ATB à haut risque de résistances bactériennes et chaque variable explicative. La force de chaque association a été estimée par des rapports de cotes (RC) ou odd-ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %).

III.B.6.c Stratégie d'analyse statistique

Les différentes étapes du processus de modélisation ont été inspirées par la méthode de Hosmer et Lemeshow (HL).

Nous avons tout d'abord réalisé une régression logistique univariée afin d'estimer le lien brut entre chaque facteur de risque et le critère de jugement principal (la prescription de pénicillines ou de FQ à haut risque de résistances bactériennes). Les variables sélectionnées en univariée avec un seuil de significativité égal à 0,25 ($p < 0,25$) ont été introduites dans un modèle multivarié. A partir du modèle multivarié initial, nous avons procédé à une stratégie de sélection manuelle pas à pas descendante pour ne conserver que les variables significatives au seuil 0,05 ($p < 0,05$). Les variables jugées importantes ont toutefois été conservées dans le modèle multivarié malgré un $p > 0,05$.

Les facteurs modificateurs d'effet ont été recherchés en introduisant les termes d'interactions dans le modèle final. Une procédure de sélection pas à pas descendante a été réalisée avec un seuil de 5%.

Le test d'HL a permis de tester l'adéquation du modèle sous l'hypothèse nulle « le modèle testé est adéquat », à savoir sa capacité à bien représenter les observations de l'étude. Un modèle est d'autant plus adéquat que la distance entre les valeurs observées de la variable à expliquer Y et les valeurs prédites de Y par le modèle sont faibles. Le test du χ^2 a été utilisé.

Une analyse de sensibilité à 6 mois été menée pour les prescriptions de FQ à haut risque de résistances bactériennes. Le même processus de modélisation a été appliqué.

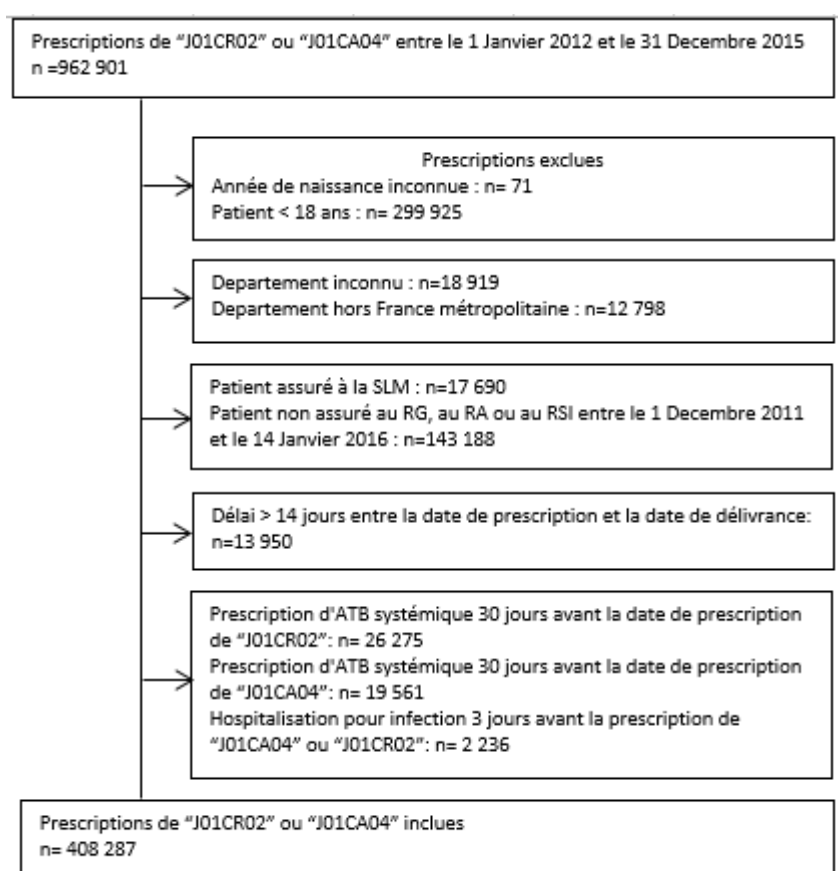
III.C RESULTATS

III.C.1 Etude des prescriptions ambulatoires de pénicillines à risque de résistances entre 2012-2015

III.C.1.a Sélection des prescriptions et données manquantes

Notre processus de sélection a abouti à 408 287 prescriptions, relatives à 182 612 patients et faites par 89 011 prescripteurs.

Figure 26. Organigramme des prescriptions d'amoxicilline (J01CA04) ou d'amoxicilline/acide clavulanique (J01CR02) retenues entre 2012 et 2015



En fin de sélection, 2 variables explicatives présentaient des données manquantes : la **spécialité médicale** et **l'exercice médical**. Pour l'exercice médical, les données manquantes (45 791, 11,2%) concernaient 2 903 prescriptions pour lesquelles le prescripteur était rattaché à un établissement de santé et 42 888 prescriptions où il ne l'était pas. Nous leur avons respectivement attribué le statut de « prescripteur salarié » et « prescripteur libéral ». Nous avons imputé les prescriptions de spécialité médicale inconnue (3182, 0.8%) en spécialité « inconnue » pour éviter la perte de données.

III.C.1.b Description globale des prescriptions de pénicillines à risque de résistances

Une hausse du nombre de prescriptions de pénicillines est notable entre 2012 et 2015 (96 196 versus 108 279). Le nombre de prescriptions de pénicillines à haut risque (24,2% versus 26%) et celui des prescriptions à bas risque (23,2% versus 26,8%) ont également augmenté sur cette période. Chaque année, les prescriptions de pénicillines à haut risque représentaient environ 1/3 des prescriptions de pénicillines à risque.

Entre 2012 et 2015, 58,5% des prescriptions de pénicillines ont été réalisées en **hiver**, 55,9 % pour des **femmes**, et 59,5 % pour des patients **sans affection de longue durée (ALD)**. Soixante-dix-sept virgule trois pour cent étaient effectuées par un **médecin généraliste** et 91,3% par des **prescripteurs libéraux**. Le pourcentage de prescriptions réalisées par des médecins généralistes était plus élevé pour les prescriptions à haut risque que pour celles à bas risque (83,8% versus 73,7%). Il en était de même pour celles faites par des oto-rhino-laryngologistes (1,8% versus 0,4%) mais c'était le contraire pour celles faites par des chirurgiens-dentistes (6,9% versus 21,6%). La proportion de prescripteurs libéraux était plus faible pour les prescriptions à haut risque que pour celles à bas risque (86,6% versus 93,8%).

Le nombre de consultations-visites médicales par patient était en moyenne de 9,4 ($\pm$ 8,3) par an. Le nombre de prescriptions de pénicillines augmentait avec le nombre de consultations-visites médicales, avec toutefois une diminution pour un nombre de consultations-visites médicales entre 8 et 12. La consommation moyenne de médicaments était de 20,9 ($\pm$ 21,2) par an. Le pourcentage de prescriptions de pénicillines augmentait également avec le nombre de médicaments consommés, avec une diminution pour un nombre de médicaments entre 16 et 24.

Les caractéristiques des prescriptions de pénicillines sur la période 2012-2015 sont présentées dans **l'annexe 4**. Celles des prescriptions de 2012, 2013, 2014 et 2015 sont respectivement présentées dans les **annexes 5, 6, 7** et le **tableau 1**.

III.C.1.c Facteurs associés aux prescriptions de pénicillines à haut risque de résistances

Les résultats des modèles univariés et multivariés visant à identifier la force de l'association entre une prescription de pénicillines à haut risque de résistances et les différentes covariables sont présentés dans le **tableau 1** pour 2015 et dans les **annexes 5, 6 et 7** pour les années de 2012 à 2014.

• Analyse univariée

Quelle que soit l'année, toutes les variables étudiées étaient significativement associées à la probabilité de prescriptions de pénicillines à haut risque avec $p < 0,0001$, excepté la densité médicale qui était non significative en 2013 ($p = 0,2$).

En 2015, la probabilité de prescriptions de pénicillines à haut risque augmentait significativement avec les **ORL** (OR=4,19; IC 95% [3,63-4,83]), avec les **prescripteurs salariés** (OR=2,45 ; IC 95% [2,35-2,56]), chez **les patients de 35 ans et plus** (OR=1,18 ; IC 95% [1,13-1,23] pour les patients de [35-50[ans, OR=1,23; IC 95% [1,18-1,28] pour les patients de [50-65[ans et OR=1,29 ; IC 95% [1,24-1,38] pour les patients ≥ 65 ans), chez **les patients avec une affection de longue durée** (OR=1,26 ; IC 95% [1,23-1,29]), chez **les patients consommant 24 médicaments ou plus par an** (OR=1,23 ; IC 95% [1,18-1,27]) et chez ceux **ayant 12 consultations-visites médicales ou plus par an** (OR=1,19 ; IC 95% [1,15-1,23]).

En revanche, **l'hiver** (OR=0,87 ; IC 95% [0,85-0,90]), les **femmes** (OR=0,8 ; IC 95% [0,78-0,82]), les **chirurgiens-dentistes** (OR=0,30 ; IC 95% [0,29-0,31]) et les **stomatologues** (OR=0,39; IC 95% [0,33-0,46]) étaient associés à une probabilité plus faible de prescriptions de pénicillines à haut risque.

• Analyse multivariée

En 2015, la probabilité de prescriptions de pénicillines à haut risque augmentait significativement avec les **ORL** (OR=4,33 ; IC 95% [3,75-5,00]), avec les **prescripteurs salariés** (OR=2,23 ; IC 95% [2,13-2,33]), chez **les patients de 35 ans et plus** (OR=1,22 ; IC 95% [1,17-1,27] pour les patients de [35-50[ans, OR=1,26 ; IC 95% [1,21-1,32] pour les patients de [50-65[ans et OR=1,26 ; IC 95% [1,20-1,31] pour les patients ≥ 65 ans) et chez **les patients avec une affection de longue durée** (OR=1,12 ; IC 95% [1,09-1,15]).

En revanche, **l'hiver** (OR=0,85 ; IC 95% [0,83-0,87]), les **femmes** (OR=0,79 ; IC 95% [0,77-0,81]), les **chirurgiens-dentistes** (OR=0,30; IC 95% [0,29-0,31]) et les **stomatologues** (OR=0,31; IC 95% [0,26-0,37]) étaient associés à une probabilité plus faible de prescriptions de pénicillines à haut risque. Les résultats étaient similaires sur l'ensemble de la période entre 2012 et 2015.

La variable consommation de médicaments ne semblait pas influencer la probabilité de prescriptions de pénicillines à haut risque sur cette même période.

Tableau 1. Prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) en fonction du risque de résistances bactériennes en 2015 (n=108 280)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c		
	Prescriptions de pénicillines à risque de résistances bactériennes				OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	p
	Haut risque		Bas risque					
	n= 37 153 (34,3%)		n= 71 126 (65,7%)					
Saison, n (%)						< 0,0001		
Eté	15 882	(42,8)	28 086	(39,5)	Reference		Reference	
Hiver	21 271	(57,2)	43 040	(60,5)	0,87 (0,85-0,90)		0,85 (0,83-0,87)	< 0,0001
Genre, n (%)						< 0,0001		
Homme	17 909	(48,2)	30 430	(42,8)	Reference		Reference	
Femme	19 244	(51,8)	40 696	(57,2)	0,80 (0,78-0,82)		0,79 (0,77-0,81)	< 0,0001
Age (ans), n (%)						< 0,0001		
[18-35[	5475	(14,7)	12490	(17,6)	Reference		Reference	
[35-50[	9683	(26,1)	18716	(26,3)	1,18 (1,13-1,23)		1,22 (1,17-1,27)	< 0,0001
[50-65[	10636	(28,6)	19757	(27,8)	1,23 (1,18-1,28)		1,26 (1,21-1,32)	< 0,0001
>=65	11359	(30,6)	20163	(28,3)	1,29 (1,24-1,38)		1,26 (1,20-1,31)	< 0,0001
Affection de longue durée, n (%)						< 0,0001		
Non	19591	(52,7)	41 545	(58,4)	Reference		Reference	
Oui	17562	(47,3)	29 581	(41,6)	1,26 (1,23-1,29)		1,12 (1,09-1,15)	< 0,0001
Consultations-visites médicales, n (%)						< 0,0001		
[0-4[	7866	(21,2)	15672	(22,0)	Reference		Reference	
[4-8[	9269	(24,9)	19763	(27,8)	0,93 (0,90-0,97)		0,94 (0,90-0,97)	< 0,0001
[8-12[	7466	(20,1)	14620	(20,6)	1,02 (0,98-1,06)		0,98 (0,94-1,02)	0,29
>=12	12552	(33,8)	21071	(29,6)	1,19 (1,15-1,23)		1,07 (1,03-1,12)	0,001
Consommation de médicaments, n (%)						< 0,0001		
[0-8[	7637	(20,6)	15877	(22,3)	Reference			
[8-16[	8303	(22,4)	17155	(24,1)	1,01 (0,97-1,05)			
[16-24[	6701	(18,0)	13465	(18,9)	1,04 (0,99-1,08)			
>=24	14512	(39,0)	24629	(34,7)	1,23 (1,18-1,27)			
Spécialité médicale, n (%)						< 0,0001		
Médecine générale	30874	(83,1)	52707	(74,1)	Reference		Reference	
Chirurgie dentaire	2656	(7,2)	15132	(21,3)	0,30 (0,29-0,31)		0,30 (0,29-0,31)	< 0,0001
Autres	2238	(6,0)	1917	(2,7)	1,99 (1,87-2,12)		1,83 (1,72-1,95)	< 0,0001
Oto-Rhino-Laryngologie	657	(1,8)	268	(0,4)	4,19 (3,63-4,83)		4,33 (3,75-5,00)	< 0,0001
Stomatologie	166	(0,4)	726	(1,0)	0,39 (0,33-0,46)		0,31 (0,26-0,37)	< 0,0001
Inconnue	562	(1,5)	376	(0,5)	2,55 (2,24-2,91)		1,15 (1,01-1,32)	0,047
Exercice médical, n (%)						< 0,0001		
Libéral	31833	(85,7)	66585	(93,6)	Reference		Reference	
Salarié	5320	(14,3)	4541	(6,4)	2,45 (2,35-2,56)		2,23 (2,13-2,33)	< 0,0001
Densité médicale ^a par département, n (%)						< 0,0001		
[180-260[	9093	(24,5)	17838	(25,1)	Reference		Reference	
[260-340[	12807	(34,5)	25320	(35,6)	0,99 (0,96-1,03)		1,00 (0,97-1,04)	0,97
>=340	15253	(41,0)	27968	(39,3)	1,07 (1,04-1,11)		1,07 (1,03-1,10)	< 0,0001

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

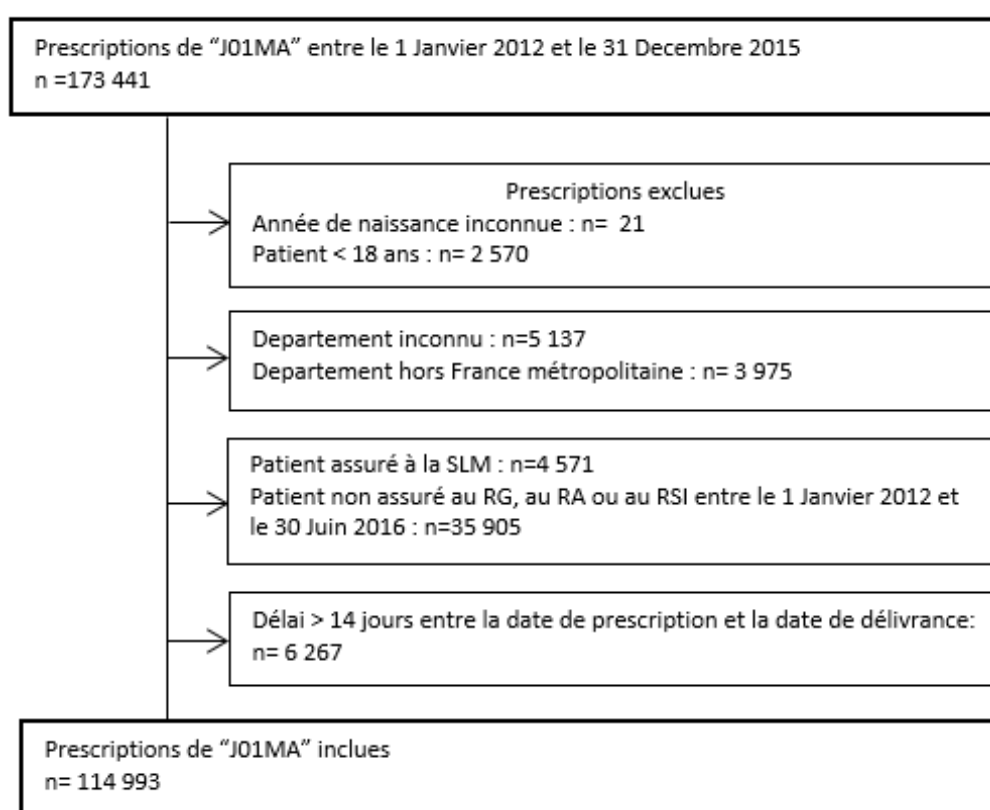
III.C.2 Etude des prescriptions ambulatoires de FQ à risque de résistances entre 2012-2015

III.C.2.a Sélection des prescriptions et données manquantes

Notre processus de sélection a abouti à 114 993 prescriptions, relatives à 62 940 patients et faites par 40 636 prescripteurs.

La **figure 27** représente un organigramme des prescriptions de FQ retenues entre 2012-2015

Figure 27. Organigramme des prescriptions de FQ (J01MA) retenues entre 2012 et 2015



En fin de sélection, seuls **la spécialité médicale** et **l'exercice médical** présentaient des données manquantes. Pour l'exercice médical, les données manquantes (13 929, 12,1%) concernaient 1 291 prescriptions pour lesquelles le prescripteur était rattaché à un établissement de santé et 12 638 prescriptions où il ne l'était pas. Nous leur avons respectivement attribué le statut de « prescripteur salarié » et « prescripteur libéral ». Nous avons imputé les prescriptions de spécialité médicale inconnue (1394, 1,2%) en spécialité « inconnue » pour éviter la perte de données.

III.C.2.b Description globale des prescriptions ambulatoires de FQ à risque de résistances (3 mois)

Une baisse du nombre de prescriptions de FQ est notable entre 2012 et 2015 (29 961 versus 27 271). Le pourcentage de prescriptions de FQ à haut risque (26,3% versus 23%) et celui des prescriptions à bas risque (26% versus 23,9%) a également diminué sur cette période. Chaque année, les prescriptions de FQ à haut risque représentaient environ 1/5 des prescriptions de FQ à risque.

Entre 2012 et 2015, 54,3 % des prescriptions de FQ ont été réalisées en **hiver**, 67,5 % pour des **femmes** et 53,0 % pour des patients **sans affection de longue durée (ALD)**. Quarante-sept virgule huit pour cent étaient effectuées par **des médecins généralistes** et 88,8 % par **des prescripteurs libéraux**. Le pourcentage de prescriptions réalisées par des **chirurgiens urologues** était plus élevé pour les prescriptions à haut risque que pour celles à bas risque (3,7 % versus 2,7 %). Les FQ les plus prescrites étaient la **norfloxacin**e à 25,8%, l'**ofloxacin**e à 24,5% et la **ciprofloxacin**e à 22,6%.

Sur cette même période, le pourcentage de prescriptions de FQ augmentait avec l'**âge**, le **nombre de consultations-visites médicales** et de **médicaments consommés**. Le pourcentage de prescriptions de FQ à haut risque était plus important que celui des prescriptions à bas risque pour les patients ≥ 65 ans (46,9% versus 37,6%), pour un nombre de visites médicales ≥ 12 par an (55,3% versus 39,7%) et pour un nombre de médicaments ≥ 24 par an (64,3% versus 46,3%). Le nombre de consultations-visites médicales par patient était en moyenne de 12 ($\pm 9,3$) par an, tandis que la consommation moyenne de médicaments était de 27 ($\pm 23,0$) par an.

Les caractéristiques des prescriptions de FQ sur la période 2012-2015 sont présentées dans l'**annexe 8**. Celles des prescriptions de 2012, 2013, 2014 et 2015 sont respectivement présentées dans les **annexes 10, 11, 12** et le **tableau 2**.

III.C.2.c Facteurs associés à des prescriptions de FQ à haut risque de résistances (3 mois)

Les résultats des modèles univariés et multivariés visant à identifier la force de l'association entre une prescription de FQ à haut risque de résistances et les différentes covariables sont présentés dans le **tableau 2** pour 2015 et dans les **annexes 10, 11 et 12** pour les années de 2012 à 2014.

• Analyse univariée

Indépendamment de l'année, et excepté la saison, l'exercice médical et la densité médicale, toutes les variables étudiées étaient significativement associées à la probabilité de prescriptions de FQ à haut risque.

En 2015, la probabilité de prescription de FQ à haut risque augmentait significativement chez **les patients ayant plus de 8 consultations-visites médicales par an** (OR=1,24 ; IC 95% [1,10-1,39] pour un nombre de visites entre 8 et 12 et OR=1,94; IC 95% [1,75-2,15] pour un nombre de visites ≥ 12), chez **les patients consommant 8 médicaments ou plus par an** (OR=1,80 ; IC 95% [1,54-2,11] pour un nombre de médicaments entre 8 et 16, OR=2,41; IC 95% [2,07-2,82] pour un nombre de médicaments entre 16 et 24 et OR=3,76; IC 95% [3,28-4,32] pour un nombre de médicaments ≥ 24), chez **les patients de 35 ans et plus** (OR=1,17 ; IC 95% [1,02-1,34] pour les patients de [35-50[ans, OR=1,45 ; IC 95% [1,28-1,66] pour les patients de [50-65[ans et OR=1,87 ; IC 95% [1,66-2,12] pour les patients ≥ 65 ans), chez **les patients avec une affection de longue durée** (OR=1,51 ; IC 95% [1,42-1,61]) et avec les **chirurgiens-urologues** (OR=1,28; IC 95% [1,07-1,51]).

En revanche la **lomefloxacin** (OR=0,83 ; IC 95% [0,72-0,95]), les **femmes** (OR=0,75 ; IC 95% [0,71-0,80]) et les **ORL** (OR=0,54 ; IC 95% [0,37-0,78]) étaient associés à une probabilité plus faible de prescriptions de FQ à haut risque.

Excepté pour la spécialité et la densité médicale, les mêmes tendances sont retrouvées en 2012, 2013 et 2014. La **densité médicale** semblait influencer la probabilité de prescriptions de FQ à haut risque uniquement en 2015 (OR=1,14 ; IC 95% [1,05-1,25] pour une densité comprise entre 260 et 340, et OR=1,25 ; IC 95% [1,15-1,36] pour une densité ≥ 340).

• Analyse multivariée

En 2015, la probabilité de prescriptions de FQ à haut risque augmentait significativement chez **les patients ayant plus de 12 consultations-visites médicales par an** (OR=1,24 ; IC 95% [1,11-1,40]), chez **les patients consommant 8 médicaments ou plus par an** (OR=1,82 ; IC 95% [1,55-2,14] pour un nombre de médicaments entre 8 et 16, OR=2,27; IC 95% [1,93-2,68] pour un nombre de médicaments entre 16 et 24 et OR=3,15; IC 95% [2,68-3,70] pour un nombre de médicaments ≥ 24), chez **les patients de 65 ans et plus** (OR=1,14 ; IC 95% [1,00-1,30]).

En revanche la **lévofloxacin** (OR=0,85; IC 95% [0,76-0,95]), les **femmes** (OR=0,73 ; IC 95% [0,68-0,79]) et les **ORL** (OR=0,51 ; IC 95% [0,35-0,74]) étaient associés à une probabilité plus faible de prescriptions de FQ à haut risque.

Excepté pour la spécialité et la densité médicale, les mêmes tendances sont retrouvées en 2012, 2013 et 2014. La **densité médicale** semblait influencer la probabilité de prescriptions de FQ à haut risque uniquement en 2015 (OR=1,16 ; IC 95% [1,06-1,26] pour une densité comprise entre 260 et 340, et OR=1,22 ; IC 95% [1,12-1,33] pour une densité $\geq$ 340).

L'exercice médical, l'ALD et la saison ne semblaient pas influencer la probabilité de prescriptions de FQ à haut risque entre 2012 et 2015.

III.C.2.d Analyse de sensibilité

Les résultats de l'étude de sensibilité des prescriptions de FQ à haut risque de résistances étaient similaires à ceux de l'analyse principale. En multivarié, la probabilité de prescriptions de FQ à haut risque augmentait avec la consommation de médicaments, le nombre de consultations-visites médicales et l'âge. La probabilité diminuait avec la lévofloxacin, les femmes et les ORL. Les caractéristiques de ces prescriptions de FQ sur la période 2012-2015 étaient présentées dans **l'annexe 9** tandis que les résultats des modèles univariés et multivariés de l'année 2016 sont présentés dans **l'annexe 13**.

Tableau 2. Prescriptions ambulatoires de FQ en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) en 2015 (n= 27 271)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c		
	Prescriptions de FQ à risque de résistances bactériennes					P	OR (95% CI)	P
	Haut risque		Bas risque					
	n= 4 706 (17,3%)		n= 22 565 (82,7%)					
Type de fluoroquinolones, n (%)						< 0,0001		
Norfloxacin	961	(20,4)	4 652	(20,6)	Reference		Reference	
Ofloxacin	1 383	(29,4)	6 736	(29,9)	0,99 (0,91-1,09)		0,93 (0,84-1,02)	0,13
Ciprofloxacine	1 260	(26,8)	5 352	(23,7)	1,14 (1,04-1,25)		1,03 (0,94-1,14)	0,60
Levofloxacin	603	(12,8)	3 012	(13,3)	0,97 (0,87-1,08)		0,85 (0,76-0,95)	0,006
Lomefloxacine	330	(7,0)	1 933	(8,6)	0,83 (0,72-0,95)		0,92 (0,80-1,06)	0,26
Autres	169	(3,6)	880	(3,9)	0,93 (0,78-1,11)		0,91 (0,76-1,09)	0,30
Saison, n (%)						0,56		
Eté	2 148	(45,6)	10 405	(46,1)	Reference			
Hiver	2 558	(54,4)	12 160	(53,9)	1,02 (0,96-1,09)			
Genre, n (%)						< 0,0001		
Homme	1 912	(40,6)	7 668	(34,0)	Reference		Reference	
Femme	2 794	(59,4)	14 897	(66,0)	0,75 (0,71-0,80)		0,73 (0,68-0,79)	< 0,0001
Age (ans), n (%)						< 0,0001		
[18-35[	336	(7,2)	2 439	(10,8)	Reference		Reference	
[35-50[	768	(16,3)	4 784	(21,2)	1,17 (1,02-1,34)		1,07 (0,93-1,22)	0,39
[50-65[	1 235	(26,2)	6 166	(27,3)	1,45 (1,28-1,66)		1,11 (0,97-1,26)	0,14
>=65	2 367	(50,3)	9 176	(40,7)	1,87 (1,66-2,12)		1,14 (1,00-1,30)	0,05
Affection de longue durée, n (%)						< 0,0001		
Non	1 946	(41,4)	11 640	(51,6)	Reference			
Oui	2 760	(58,6)	10 925	(48,4)	1,51 (1,42-1,61)			
Consultations-visites médicales, n (%)						< 0,0001		
[0-4[	508	(10,8)	3 468	(15,4)	Reference		Reference	
[4-8[	713	(15,1)	5 063	(22,4)	0,96 (0,85-1,09)		0,93 (0,82-1,06)	0,27
[8-12[	879	(18,7)	4 851	(21,5)	1,24 (1,10-1,39)		0,95 (0,84-1,08)	0,46
>=12	2 606	(55,4)	9 183	(40,7)	1,94 (1,75-2,15)		1,24 (1,11-1,40)	0,0003
Consommation de médicaments, n (%)						< 0,0001		
[0-8[	234	(5,0)	3 079	(13,7)	Reference		Reference	
[8-16[	626	(13,3)	4 570	(20,2)	1,80 (1,54-2,11)		1,82 (1,55-2,14)	< 0,0001
[16-24[	755	(16,0)	4 114	(18,2)	2,41 (2,07-2,82)		2,27 (1,93-2,68)	< 0,0001
>=24	3 091	(65,7)	10 802	(47,9)	3,76 (3,28-4,32)		3,15 (2,68-3,70)	< 0,0001
Spécialité médicale, n (%)						< 0,0001		
Médecine générale	4 086	(86,8)	19 714	(87,4)	Reference		Reference	
Autres	279	(5,9)	1 263	(5,6)	1,07 (0,93-1,22)		0,99 (0,87-1,14)	0,90
Chirurgie urologique	171	(3,6)	647	(2,9)	1,28 (1,07-1,51)		1,01 (0,85-1,21)	0,91
Ophtalmologie	35	(0,7)	177	(0,8)	0,95 (0,66-1,37)		0,84 (0,58-1,21)	0,34
Oto-Rhino-Laryngologie	31	(0,7)	277	(1,2)	0,54 (0,37-0,78)		0,51 (0,35-0,74)	0,0005
Gynécologie obstétrique	28	(0,6)	182	(0,8)	0,74 (0,49-1,11)		0,91 (0,61-1,37)	0,66
Inconnue	76	(1,6)	305	(1,3)	1,20 (0,93-1,55)		1,13 (0,87-1,47)	0,37
Exercice médical, n (%)						0,79		
Libéral	4 111	(87,4)	19 744	(87,5)	Reference			
Salarié	595	(12,6)	2 821	(12,5)	1,01 (0,92-1,11)			
Densité médicale ^a par département, n (%)						< 0,0001		
[180-260[	1 032	(21,9)	5 693	(25,2)	Reference			
[260-340[	1 651	(35,1)	7 959	(35,3)	1,14 (1,05-1,25)		1,16 (1,06-1,26)	0,001
>=340	2 023	(43,0)	8 913	(39,5)	1,25 (1,15-1,36)		1,22 (1,12-1,33)	< 0,0001

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

I.D DISCUSSION

Cette étude met en évidence les facteurs associés à la prescription d'ATB à haut risque de résistances bactériennes, définis par la prescription d'amoxicilline/acide clavulanique en 1^{ère} ligne (pénicilline à haut risque) ou la répétition de la prescription de FQ dans les 3 mois (FQ à haut risque).

I.D.1 Pénicillines à risque de résistances

La probabilité d'avoir une prescription de pénicilline à haut risque augmentait avec les sujets sensibles (patients âgés, patients avec une ALD, les ORL et les prescripteurs salariés).

Les **ORL** traitent principalement les infections des voies respiratoires hautes comme les rhinopharyngites aiguës, les angines, les otites et les sinusites. Les rhinopharyngites aiguës sont des atteintes inflammatoires du pharynx et des fosses nasales ; elles sont préférentiellement d'origine virale. Les angines de l'adulte sont également virales le plus souvent; seulement 10 à 25% d'entre-elles sont dues à un streptocoque du groupe A et nécessitent un ATB (84). Parmi les otites de l'adulte, il existe les otites congestives et séreuses, souvent virales et spontanément résolutes, et les otites moyennes aiguës purulentes (OMAP) qui nécessitent une antibiothérapie. L'amoxicilline/acide clavulanique est uniquement recommandée en 1^{ère} intention lorsque l'otite est couplée à une conjonctivite. Les sinusites aiguës comprennent les sinusites maxillaires purulentes, frontales, ethmoïdales ou sphénoïdales. Généralement, un traitement symptomatique suffit pour la prise en charge des sinusalgies associées à une rhinopharyngite alors qu'une antibiothérapie est conseillée pour la prise en charge des sinusites aiguës. L'amoxicilline/acide clavulanique est indiquée en 1^{ère} intention uniquement lors de sinusites aiguës maxillaires d'origine dentaire, de sinusites frontales, ethmoïdales ou sphénoïdales. La Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) écrit que « la prescription d'ATB doit être proscrite lors de rhinopharyngite, d'angine à Test de diagnostic rapide (TDR) négatif ou lors de l'absence de TDR. L'utilisation d'ATB peut être requise lors d'OMAP de l'adulte, de sinusite aiguë de l'adulte et d'angine à streptocoque A avec TDR positif » (85). Cependant, lorsqu'un ATB est préconisé pour la prise en charge d'une infection des voies respiratoires hautes, « l'amoxicilline est recommandée en 1^{ère} intention, sauf cas

particulier » selon la SPILF (85). Les directives de la European Respiratory Society (86) mentionne également que l'amoxicilline devrait être utilisée comme ATB de premier choix, et non l'amoxicilline/acide clavulanique. Or, l'amoxicilline/acide clavulanique semble être prescrite en 1^{ère} intention dans 1/3 des prescriptions de notre étude. Les ORL prescrivent significativement plus de pénicillines à haut risque que les médecins généralistes. Ils sont peut être confrontés à des patients plus compliqués. L'EGB nous permet toutefois d'étudier des primo-prescriptions (historique de 1 mois) et d'exclure les suites d'antibiothérapie initiée à l'hôpital (hospitalisation pour infection dans les 3 jours précédant la prescription d'intérêt). D'autres hypothèses pourraient être la prescription d'une antibioprophylaxie ou la prise en charge d'une complication infectieuse post-opératoire. Dans le 1^{er} cas, seulement 1% (35/3538) des prescriptions des ORL ont été suivies d'une hospitalisation dans les 14 jours. Les principales causes de ces hospitalisations étaient les tumeurs bénignes et malignes, et les dents incluses. Concernant une éventuelle complication post-opératoire, 3,6% (126/3538) des prescriptions des ORL ont été précédées d'une hospitalisation dans les 30 jours. La majorité de ces hospitalisations concernait des tumeurs bénignes et malignes des pathologies des voies respiratoires supérieures (otite, sinusite, amygdalite, pharyngite et perforation du tympan), une déviation de la cloison nasale et des polypes. Par conséquent, peu de prescriptions de pénicillines à risque de résistances semblaient liées à une hospitalisation. Entre 2012 et 2015, les prescriptions ambulatoires d'ATB des ORL dans l'EGB étaient principalement l'amoxicilline/acide clavulanique (28,8%), la cefpodoxime (17%), l'amoxicilline (13,0%), la pristinamycine (8,5%) et la cefuroxime (5,8%). La moitié des prescriptions d'ATB (tout ATB confondus) concernait des associations de pénicillines et des C3G, deux familles d'ATB à large spectre (45). Un mésusage n'est pas à exclure. De plus, entre 2012 et 2015, les ORL ont augmenté leur nombre de prescriptions d'amoxicilline/acide clavulanique (27,7% versus 29,7%) et d'amoxicilline (11,7% versus 14,3%), avec en parallèle une diminution du nombre de prescriptions de cefpodoxime (19,2% versus 15,5%).

Les prescriptions ambulatoires d'ATB des **prescripteurs salariés** dans l'EGB entre 2012 et 2015 portaient principalement sur l'amoxicilline/acide clavulanique (25,7%), l'amoxicilline (21,6%), le cotrimoxazole (6,1%), l'ofloxacine (5,2%), la pristinamycine (3,9%), la spiramycine + métronidazole (3,8%) et la doxycycline (3,8%). Les prescripteurs salariés exercent en ville et à l'hôpital. Les bactéries responsables des infections hospitalières sont différentes de celles retrouvées en communautaire. Les infections sont souvent plus graves

lorsqu'elles se manifestent à l'hôpital car il peut s'agir d'infections nosocomiales. Les bactéries retrouvées peuvent alors être résistantes aux ATB communément utilisés en ambulatoire. En attente de l'antibiogramme, les praticiens hospitaliers prescrivent souvent des ATB à spectre large et/ou ayant une activité anti-anaérobie. Ayant pris cette habitude, ils semblent prescrire ce type d'ATB en ville également. Entre 2012 et 2015, 1 prescription sur 4 était de l'amoxicilline/acide clavulanique (26% versus 25,4%).

Les patients ayant une **ALD** et les **patients âgés** appartiennent à des populations à risques. Craignant une altération de l'état de santé de ces patients, le prescripteur préfère probablement prescrire un ATB à spectre large en 1^{ère} ligne.

Par ailleurs, les chirurgiens-dentistes, l'hiver et le genre féminin étaient associés à un risque plus faible de prescriptions de pénicillines à haut risque.

Les prescriptions ambulatoires d'ATB des **chirurgiens-dentistes** dans l'EGB entre 2012 et 2015 étaient principalement de l'amoxicilline (49,9%), de la spiramycine/métronidazole (32,2%), de l'amoxicilline/acide clavulanique (10,4%) et de l'azithromycine (3,3%). Ils utilisaient donc plus fréquemment l'association spiramycine/métronidazole que l'amoxicilline/acide clavulanique pour éradiquer les bactéries anaérobies. Entre 2012 et 2015, une augmentation de la prescription d'amoxicilline (47,5% versus 52,0%) et d'amoxicilline/acide clavulanique (9,4% versus 11,1%) est notable, avec en parallèle une diminution de la prescription de spiramycine/métronidazole (35,6% versus 29,4%).

Plusieurs études européennes mettent en évidence une fluctuation saisonnière de consommation d'ATB (61) (87) (88) avec un pic en **hiver**. L'augmentation de la consommation d'ATB en hiver varie de 21% à 42% (81). Une analyse rétrospective des données ambulatoires de l'assurance maladie de la région Midi-Pyrénées réalisée entre 2013 et 2015 chez l'adulte a montré que la consommation hivernale d'ATB systémiques était en moyenne 30% plus élevée que la consommation estivale. Ces augmentations semblent corrélées à la hausse des infections des voies respiratoires hautes en hiver (46). Toutefois, une antibiothérapie est rarement indiquée pour ces affections (81,89). La présence de variations saisonnières sous-entend donc l'existence d'utilisations inappropriées d'ATB. Ces observations concordent avec les résultats de notre étude. Les prescriptions d'amoxicilline/acide clavulanique ou d'amoxicilline seule en 1^{ère} intention sont statistiquement plus nombreuses en hiver. Il y a toutefois plus de risque d'avoir une

prescription de pénicillines à haut risque de résistances en été. Les prescripteurs ont probablement conscience que la prescription d'ATB pour les infections hivernales n'est pas nécessairement justifiée. Ils semblent toutefois préférer prescrire un ATB à spectre étroit qu'un simple traitement symptomatique au cours de cette période.

Le rapport de l'ANSM sur l'évolution de la consommation des ATB en France révèle que 58% des prescriptions d'ATB concernaient les **femmes** en 2015 (14). Une étude transnationale menée par Mor et al. (90) dans 5 pays européens a également montré une utilisation plus élevée d'ATB chez les femmes par rapport aux hommes. En accord avec la littérature, l'analyse descriptive de notre étude montre que les prescriptions d'amoxicilline/acide clavulanique ou d'amoxicilline seule en 1^{ère} intention sont plus nombreuses chez les femmes que chez les hommes. L'analyse multivariée révèle toutefois que les hommes sont plus à risque de recevoir une prescription de pénicillines à haut risque que les femmes. Les prescripteurs semblent restreindre la prescription d'ATB dits « à risques » chez les femmes qui consomment par ailleurs beaucoup d'ATB systémiques.

I.D.2. FQ à risque de résistances

La probabilité d'avoir une prescription de FQ à haut risque augmentait avec les patients âgés, les consultations-visites médicales et la consommation de médicaments.

Les variables **consultations-visites médicales** et **consommation de médicaments** ciblent les patients consommateurs de soins. Plus elles sont élevées, plus les patients sont à risque d'avoir une prescription d'ATB. Au sein de notre étude, ces variables étaient significatives uniquement pour les FQ. La probabilité d'avoir une prescription de FQ à haut risque augmentait avec un nombre de consultations-visites médicales ≥ 12 par an et avec un nombre de médicaments consommés ≥ 8 par an. Plusieurs hypothèses sont envisageables. La première concerne notre critère de jugement. Comme il s'intéresse à la répétition de la prescription de FQ dans les 3 mois, il est prévisible que les patients consultant régulièrement leur médecin soient plus à risque de recevoir plusieurs prescriptions de FQ. La deuxième concerne le patient en tant qu'acteur dans sa prise en charge médicamenteuse. Une relation privilégiée entre le médecin et son patient peut s'installer au fur et à mesure des consultations. Comme mentionné précédemment, de nombreuses études ont montré l'impact de cette relation dans l'acte de prescription (17). La relation « affective » que le médecin entretient avec son patient peut l'amener à rechercher en priorité la satisfaction du

patient. Un patient fortement consommateur de médicaments, habitué à être soigné par allopathie, risque d'insister face à une infection pour obtenir une nouvelle prescription d'ATB. Enfin, la dernière hypothèse concerne la crainte des prescripteurs face à une infection chez des patients polymédiqués. Les patients fortement consommateurs de médicaments sont probablement polypathologiques et donc fragiles. C'est notamment le cas des **patients âgés**, particulièrement vulnérables à la survenue d'une infection. Ils consomment à eux seuls 40% des médicaments de ville (91). Les médecins sont soumis à des situations complexes, et préfèrent probablement renouveler une prescription d'ATB face à une infection dans cette population. De plus, cette polymédication constitue un facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse (interactions médicamenteuses, effets indésirables,...) (91) pouvant augmenter la prévalence des infections.

Par ailleurs, la lévofloxacine, le genre féminin et les ORL étaient associés à un risque plus faible de prescriptions de FQ à haut risque.

En 2012, l'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé portant sur une révision des indications de la **lévofloxacine**. Elle est indiquée dans le traitement « des sinusites aiguës bactériennes, des OMAP, des exacerbations aiguës de bronchites chroniques, des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les ATB initialement recommandés pour ces infections sont jugés inappropriés » et dans « les pyélonéphrites et infections urinaires compliquées, les prostatites chroniques bactériennes et les cystites non compliquées » (92). En 2015, la SPILF rappelle que la résistance d'*E. coli* aux FQ a augmenté ces 10 dernières années, passant de 3 à 25% (93), données aussi mentionnées dans la lettre de l'ANSM (92). La SPILF mentionne également dans ses recommandations sur les infections urinaires que « l'impact écologique important des FQ sur le microbiote intestinal rend obligatoire une stratégie d'épargne et de limitation de leur usage » (93). La lévofloxacine semble donc être recommandée en 2^{ème} voire 3^{ème} intention, quelle que soit son indication. De plus, la lévofloxacine fait partie des deux FQ anti-pneumococciques. Son efficacité doit donc être préservée pour cette indication. Il est donc rassurant que la lévofloxacine diminue la probabilité d'avoir une prescription de FQ à haut risque.

Les **ORL** diminuent la probabilité d'avoir une prescription de FQ à haut risque à partir de 2014. Dans les infections des voies respiratoires hautes, lorsqu'une antibiothérapie est

nécessaire, les FQ sont souvent recommandées en 2^{ème} voire 3^{ème} ligne, après échec des β -lactamines (85). Lors d'une nouvelle infection dans les 3 mois, il est peu probable que les ORL prescrivent à nouveau une FQ.

Les résultats sur **le genre** étaient semblables à ceux de l'étude sur les pénicillines.

I.D.3 Validité des résultats

Plusieurs limites se présentent à nous. Tout d'abord, les bases de données utilisées ne permettent pas de connaître l'indication des ATB, ni la durée du traitement. De plus, nos critères d'inclusion ont été définis sur des périodes arbitraires, sans réalisation d'analyses de sensibilité. La principale limite de cette étude reste la non-indépendance statistique des données. En effet, deux prescriptions d'ATB faites pour un même patient se ressembleront davantage que deux ATB prescrits pour deux patients différents. De même, chaque prescripteur a ses habitudes, et aura tendance à prescrire le même type d'ATB (94). Une analyse multiniveaux aurait été plus adaptée qu'une régression logistique. La réalisation d'un tel modèle aurait nécessité l'utilisation d'un logiciel statistique plus puissant.

Les points forts de notre analyse portent sur l'effectif des études, la représentativité de l'échantillon vis-à-vis de la population française, et la durée de la période d'observation. De plus, les nombreux critères d'exclusion permettent d'avoir des prescriptions d'amoxicilline ou d'amoxicilline/acide clavulanique en première intention. Enfin, il s'agit d'une étude innovante sur les facteurs associés au non-respect des recommandations françaises quant à la prescription d'ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes.

IV. CONCLUSION GENERALE

La consommation des ATB est l'une des principales causes d'émergence de résistances bactériennes, avec pour principale problématique le **risque de survenue d'impasse thérapeutique**. Malgré la succession de 3 plans nationaux visant à réduire la consommation des ATB, la tendance est de **nouveau à la hausse depuis 2010**.

En 2015, la France est le **4^{ème} pays européen** consommateur d'ATB.

L'augmentation de la consommation des ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes est préoccupante. C'est le cas des **ATB à spectre large** comme **l'amoxicilline/acide clavulanique, les FQ et les C3G**, qui ont une activité sur la flore commensale humaine. Entre 2000 et 2015, l'utilisation des associations de pénicillines (13,9% à 24,1%) et des C3G (4,8% à 5,3%) a progressée, tandis que celle des quinolones a très légèrement diminuée (6,4 à 5,3%).

Les données agrégées de consommation ambulatoire de ces 3 familles d'ATB ont montré que les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (34,4 DID) et Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (33,5 DID) consomment le plus d'ATB systémiques et d'ATB particulièrement générateurs de résistances. Les régions pays de la Loire (26,7 DID), Bretagne (29,1 DID), Centre-Val de Loire (29,7 DID) et Auvergne-Rhône-Alpes (29,7 DID) consomment le moins d'ATB systémiques et d'ATB générateurs de résistances. Excepté l'Île de France, les régions cumulant un nombre élevé d'indicateurs « peu satisfaisants » avaient un volume élevé de consommation en ATB systémique. Même si de nombreux facteurs pouvaient expliquer les variabilités de consommation entre ces régions, **il existe probablement un lien entre consommation élevée et mésusage**.

Au niveau individuel, l'étude des prescriptions d'amoxicilline/acide clavulanique en 1^{ère} intention au regard des prescriptions d'amoxicilline seule a révélé **que 1 prescription sur 3**, en 1^{ère} ligne thérapeutique, était de l'amoxicilline/acide clavulanique. Les recommandations sanitaires mentionnent pourtant qu'« il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline/acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante ». Les populations sensibles (**patients de plus de 65 ans, patients avec une ALD**), les **ORL** et les **prescripteurs salariés** semblaient associées à une probabilité plus élevée de prescription d'amoxicilline/acide clavulanique en

1^{ère} intention. Les recommandations de la SPILF concernant les infections des voies respiratoires supérieures laissent présager une part de mésusage. Au contraire, les **chirurgiens-dentistes**, **l'hiver** et les **femmes** semblaient associés à une probabilité plus faible de prescription d'amoxicilline/acide clavulanique en 1^{ère} intention.

L'étude des prescriptions de FQ révèle qu'une prescription sur 5 est suivie par au moins une autre prescription de FQ dans les 3 mois. Les **patients âgés** et les **patients consommateurs de soins** (≥ 12 consultations-visites médicales par an, > 8 médicaments par an) étaient associés à une probabilité plus élevée de nouvelles prescriptions de FQ dans les 3 mois. La **lévofloxacine**, les **femmes** et les **ORL** étaient associés à une probabilité plus faible de prescriptions de FQ à haut risque.

Ces observations permettent d'identifier les causes potentielles de mésusage de certains ATB à spectre large, dans le but de mieux cibler les actions des autorités sanitaires. Afin d'affiner les résultats de ces études, les variables pourraient être agrégées via une régression logistique multiniveau afin d'identifier la part des patients, des prescripteurs ou des départements dans la probabilité de prescriptions à haut risque de résistances. De même, une étude de terrain, permettant d'identifier les motifs de prescriptions de ces ATB, permettrait de confirmer ou réfuter la plupart des hypothèses émises.

REFERENCES

1. Sommet A, Sermet C, Boëlle PY, Tafflet M, Bernède C, Guillemot D. No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(2):524-8.
2. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Gutmann L. Résistance aux antibiotiques. 2013. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>. [Consulté en janvier 2018].
3. Martinez JL, Baquero F. Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 7 janv 2000;44(7):1771-7.
4. Alonso A, Campanario E, Martínez JL. Emergence of multidrug-resistant mutants is increased under antibiotic selective pressure in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology.* 1999;145(10):2857-2862.
5. CCLIN Sud-Est, Lozniewski A, Rabaud C. Résistance bactérienne aux antibiotiques. Juil 2010, p.4. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CCLinSE.pdf. [Consulté en janvier 2018].
6. Boseret J. Transformation, conjugaison et transduction. BIO-WEB. Disponible sur: <http://www.jpboeret.eu/biologie/index.php/microbiologie/80-transformation-conjugaison-et-transduction>. [Consulté en janvier 2018].
7. J.L Mainardi. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/Session interactive autour de l'antibiogramme. 2015; Unité Mobile de Microbiologie Clinique - Service de Microbiologie - Faculté et Université Paris René Descartes. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-action-et-resistance-atb-mainardi.pdf>. [Consulté en janvier 2018].
8. Cattoir V. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathol Biol.* Déc 2004;52(10):607-16.
9. Andreumont A. Pression de sélection antibiotique, flores commensales et évolution de la résistance. *J Pédiatrie Puériculture.* Mai 2002;15(3):160-5.
10. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health.* Oct 2015;109(7):309-18.
11. Marschang S, Hurley N. La face cachée de l'antibiorésistance : comment l'industrie pharmaceutique fait émerger des super-bactéries dans sa chaîne de production. Sept 2016 p.11. Disponible sur: <http://www.leciss.org/sites/default/files/LA-FACE-CACHEE-DE-L-ANTIBIORESISTANCE.pdf>. [Consulté en janvier 2018].
12. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Santé publique France. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Paris; Nov 2017 p.20.

13. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU. Nov 2017. Disponible sur: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2017>. [Consulté en janvier 2018].
14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Jan 2017. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>. [Consulté en janvier 2018].
15. Gyssens IC, Broek VD, J P, Kullberg B-J, Hekster YA, Meer VD, et al. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug me evaluation. J Antimicrob Chemother. 1 nov 1992;30(5):724-7.
16. ANSM, Journée Européenne d'information sur Les Antibiotiques. L'antibiotique, un médicament pas comme les autres. 2009.
17. Audrey COLLOMB-GERY. Evolution des connaissances et habitudes des patients liées à l'antibiothérapie. Chambéry; 2012.
18. Härtl G, Lawe-Davies O. OMS | Une enquête multipays de l'OMS révèle une large incompréhension de l'opinion publique à l'égard de la résistance aux antibiotiques. Genève; Nov 2015. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/fr/>. [Consulté en janvier 2018].
19. Grégory MAURAIZIN. La prescription médicamenteuse en médecine générale: attentes des patients, perceptions des médecins et comportements associés. Université Paul Sabathier Toulouse 3; 2007.
20. IPSOS Santé pour la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Les Européens, les médicaments et le rapport à l'ordonnance: synthèse générale. Fev 2005. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-medico-economiques-1998-2005/medicaments-biologie/rapport-des-francais-et-europeens-a-l-ordonnance.php>. [Consulté en janvier 2018].
21. Laetitia E, Stéphane O, Maïlys M, Marc V, Robert N, Philippe A. Rôle du patient dans la rédaction de l'ordonnance en médecine générale. Rev Prat Médecine Générale. 2006;(732-33):594-6.
22. Van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, Peersman W, Butler CC, De Meyere M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? Ann Fam Med. Déc 2006;4(6):494-9.
23. Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. BMJ. 6 déc 1997;315(7121):1506-10.
24. Von Ferber L, Köster I, Prüss U. Patient variables associated with expectations for prescriptions and general practitioners' prescribing behaviour: an observational study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. juin 2002;11(4):291-9.
25. Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J Hazard Mater. 30 sept 2007;148(3):751-5.

26. Ågerstrand M, Berg C, Björleinius B, Breitholtz M, Brunström B, Fick J, et al. Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals. *Environ Sci Technol*. 5 mai 2015;49(9):5336-45.
27. Kounteya S. New Delhi superbug springs up in China. *The Times of India*. 17 déc 2013;
28. Rehman MSU, Rashid N, Ashfaq M, Saif A, Ahmad N, Han J-I. Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries. *Chemosphere*. Nov 2015;138:1045-55.
29. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grabic R, Rutgersson C, Weijdegard B, et al. Pyrosequencing of Antibiotic-Contaminated River Sediments Reveals High Levels of Resistance and Gene Transfer Elements. *PLoS One*. Février 2011;6(2).
30. Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Phan C, Tysklind M, Larsson DGJ. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ Toxicol Chem*. Déc 2009;28(12):2522-7.
31. Bengtsson-Palme J, Boulund F, Fick J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Shotgun metagenomics reveals a wide array of antibiotic resistance genes and mobile elements in a polluted lake in India. *Front Microbiol*. 2014;5:648.
32. Luo Y, Yang F, Mathieu J, Mao D, Wang Q, Alvarez PJJ. Proliferation of Multidrug-Resistant New Delhi Metallo- β -lactamase Genes in Municipal Wastewater Treatment Plants in Northern China. *Env Sci Technol Lett*. 2014;1(1):26-30.
33. Center for disease dynamics, economics & policy. The State of the World's Antibiotics. Washington, D.C; sept 2015 p. 16. Disponible sur: https://www.cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/. [Consulté en janvier 2018].
34. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2014. Oct 2015. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2014.pdf>. [Consulté en janvier 2018].
35. Coyne LA, Latham SM, Williams NJ, Dawson S, Donald IJ, Pearson RB, et al. Understanding the culture of antimicrobial prescribing in agriculture: a qualitative study of UK pig veterinary surgeons. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2016;71(11):3300-12.
36. Public health England. English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance (ESPAUR) - Report 2017. Oct 2017 p. 181. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/656611/ESPAUR_report_2017.pdf. [Consulté en janvier 2018].
37. Ali MH, Kalima P, Maxwell SRJ. Failure to implement hospital antimicrobial prescribing guidelines: a comparison of two UK academic centres. *J Antimicrob Chemother*. Mai 2006;57(5):959-62.
38. Alim'agri. Ecoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017 - 2021). 2017. Disponible sur: <http://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021>. [Consulté en janvier 2018].

39. Madec J-Y. Résistance aux antibiotiques chez l'animal : quel risque pour l'Homme ? *J Anti-Infect.* 1 déc 2013;15(4):178-86.
40. Igbinosa EO, Beshiru A, Akporehe LU, Oviasogie FE, Igbinosa OO. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Other *Staphylococcus* Species in Raw Meat Samples Intended for Human Consumption in Benin City, Nigeria: Implications for Public Health. *Int J Environ Res Public Health.* 24 sept 2016;13(10).
41. Rodriguez C, Taminiau B, Avesani V, Van Broeck J, Delmée M, Daube G. Multilocus sequence typing analysis and antibiotic resistance of *Clostridium difficile* strains isolated from retail meat and humans in Belgium. *Food Microbiol.* Sept 2014;42:166-71.
42. Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheuvél MG, Heck MEOC, Pluister GN, et al. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 10 nov 2006;5:26.
43. Garcia-Alvarez L, Dawson S, Cookson B, Hawkey P. Working across the veterinary and human health sectors. *J Antimicrob Chemother.* Juill 2012;67 Suppl 1:i37-49.
44. Chang Q, Wang W, Regev-Yochay G, Lipsitch M, Hanage WP. Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be? *Evol Appl.* Mars 2015;8(3):240-7.
45. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015.
46. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, Group EP. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87.
47. De Man P, Verhoeven B, Verbrugh H, Vos M, Van den Anker J. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *The Lancet.* 18 mars 2000;355(9208):973-8.
48. Moreillon P, Potin M. Traitements antibiotiques simplifiés : l'exemple des infections des voies respiratoires supérieures. *Rev Médicale Suisse.* Avr 2002. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2388/22161>. [Consulté en janvier 2018].
49. L. Dubreuil. Les infections a anaérobies et leur traitement: arguments microbiologiques. 2004. Disponible sur: <http://www.seminfect.be/Dubreuil-19-01-04/Les-infections-a-anerobies-Dubreuil.pdf>. [Consulté en janvier 2018].
50. Laurent Gutmann, Russel Williamson. Paroi bactérienne et bêta-lactamines. *Médecine/Sciences*, 1987;(3):75-81.
51. Joseph R. Lentino. Infections mixtes à germes anaérobies. Disponible sur: <http://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-ana%C3%A9robies/infections-mixtes-%C3%A0-germes-ana%C3%A9robies>. [Consulté en janvier 2018].
52. Michéa-Hamzehpour M, Auckenthaler R, Kunz J, Pechère JC. Effect of a single dose of cefotaxime or ceftriaxone on human faecal flora. A double-blind study. *Drugs.* 1988;35 Suppl 2:6-11.

53. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériveau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues A-M, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother*. Févr 2013;68(2):461-70.
54. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* - Vers l'impasse thérapeutique ? *Médecine/sciences*. 26(11):960-8.
55. Cama J, Bajaj H, Pagliara S, Maier T, Braun Y, Winterhalter M, et al. Quantification of Fluoroquinolone Uptake through the Outer Membrane Channel OmpF of *Escherichia coli*. *J Am Chem Soc*. 4 nov 2015;137(43):13836-43.
56. Gibert C, Trouillet JL. Traitement des infections à staphylocoques résistants à la méticilline: optimisation des traitements disponibles ou utilisation de nouvelles molécules? *Réanimation*. 2001;10(3):329-335.
57. Réseau BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France - Résultats 2015 - France. Juin 2017. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>. [Consulté en janvier 2018].
58. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports, DGS/DHOS, CTINILS. Définition des infections associées aux soins. 2007. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf. [Consulté en janvier 2018].
59. L'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, 2002-2016. 2017 p.3. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France>. [Consulté en janvier 2018].
60. Fukuda K. Le monde risque de sombrer dans une ère post-antibiotiques: le moment est venu de prendre des mesures énergiques. 27 mai 2015. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/antibiotic-resistance/fr/>. [Consulté en janvier 2018].
61. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1 janv 2007;16(1):115-23.
62. Gallini A, Degris E, Desplas M, Bourrel R, Archambaud M, Montastruc J-L, et al. Influence of fluoroquinolone consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a university hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(12):2650-7.
63. Open Medic 2014. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes. [2015. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>. [Consulté en janvier 2018].
64. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailer L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. Juin 2015;36(6):411-7.

65. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol*. Déc 2016;30(6):616-24.
66. Sommet A, Juillard-Condât B, Cestac P, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Méthodes de mesure de la consommation médicamenteuse : application aux antibiotiques. *Thérapie*. Nov 2005;60(6):553-9.
67. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp F, Butler C, Vander Stichele R, Verheij T. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(6):440-5.
68. Haute Autorité de santé. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Paris; 2014 p. 28. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours. [Consulté en janvier 2018].
69. Organisation Mondiale de la Santé. WHOCC - ATC/DDD Index. Disponible sur: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. [Consulté en janvier 2018].
70. Standardisation directe - Taux standardisé (taux comparatifs). Disponible sur: http://www.pifo.uvsq.fr/epideao/esp/chap_2/standardisation_directe__taux_standardis_taux_comparatifs.html. [Consulté en janvier 2018].
71. ScanSanté. Taux de recours HAD par région ou territoire de santé. 2015. Disponible sur: http://www.scansante.fr/sites/default/files/content/67/notice_taux_recours_had_2.pdf. [Consulté en janvier 2018].
72. Namrata Bains. Normalisation des taux. 2009. Disponible sur: core.apheo.ca/resources/indicators/Standardization%20paper%20FRENCH.doc. [Consulté en janvier 2018].
73. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH, et al. US Outpatient Antibiotic Prescribing Variation According to Geography, Patient Population, and Provider Specialty in 2011. *Clin Infect Dis*. 5 mars 2015;civ076.
74. Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville. 2006. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-2-2.pdf>. [Consulté en janvier 2018].
75. Insee - Population - Espérance de vie en 2014 : comparaisons régionales et départementales. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=99&ref_id=TCRD_050. [Consulté en janvier 2018].
76. Insee - Santé - Personnels de santé au 1er janvier 2014 : comparaisons régionales et départementales. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=99&ref_id=TCRD_068#col_1=2&tab_1=2. [Consulté en janvier 2018].
77. Insee - Revenus-Salaires - Taux de pauvreté selon l'âge du référent fiscal en 2012 : comparaisons régionales et départementales. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=99&ref_id=TCRD_024#tab_1=2. [Consulté en janvier 2018].

78. Insee - Revenus-Salaires - Revenu salarial net annuel moyen par sexe et PCS en 2013 : comparaisons régionales et départementales. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=99&ref_id=TCRD_049#tab_1=2. [Consulté en janvier 2018].
79. Insee - Santé - Causes de décès en 2012 : comparaisons régionales et départementales Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=99&ref_id=TCRD_069#col_1=5. [Consulté en janvier 2018].
80. Majeed A, Moser K. Age- and sex-specific antibiotic prescribing patterns in general practice in England and Wales in 1996. *Br J Gen Pract*. Sept 1999;49(446):735-6.
81. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and Seasonal Variation in Outpatient Antibiotic Prescription Rates in the United States, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. Mai 2014;58(5):2763-6.
82. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, Gyger P, Mühlemann K, Zimmerli W, et al. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect*. Juin 2011;17(6):855-61.
83. Naqvi A, Pulcini C. Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances des médecins hospitaliers. *Médecine Mal Infect*. Nov 2010;40(11):625-31.
84. Fourati S, Smaoui H, Jegiurim H, Berriche I, Taghorti R, Bader MB, et al. Utilisation d'un test de diagnostic rapide des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, auprès d'un échantillon d'enfants à Tunis, Tunisie. *Bull Soc Pathol Exot*. 2009;102(3):175-176.
85. SPILF. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant - Recommandation. Nov 2011. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>. [Consulté en janvier 2018].
86. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin Microbiol Infect*. Nov 2011;17:E1-59.
87. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(suppl 6):3-12.
88. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, Gyger P, Mühlemann K, Zimmerli W, et al. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. Juin 2011;17(6):855-61.
89. Rosman S, Le Vaillant M, Schellevis F, Clerc P, Verheij R, Pelletier-Fleury N. Prescribing patterns for upper respiratory tract infections in general practice in France and in the Netherlands. *Eur J Public Health*. 7 févr 2008;18(3):312-6.
90. Mor A, Frøslev T, Thomsen RW, Oteri A, Rijnbeek P, Schink T, et al. Antibiotic use varies substantially among adults: a cross-national study from five European Countries in the ARITMO project. *Infection*. Août 2015;43(4):453-72.

91. Société française de Gériatrie et de Gérologie. Iatrogénie un danger réel chez la personne âgée. Disponible sur: http://www.mobiquial.org/alzheimer/SOURCES/ETBS - DIAPORAMAS/AUTOUR_DU_PATIENT/PDF/A15.IATROGENIE.pdf. [Consulté en janvier 2018].
92. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Modification des indications de la lévofloxacine (TAVANIC®) et mise à jour des informations relatives à la sécurité d'emploi - Lettre aux professionnels de santé. 2012. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Modification-des-indications-de-la-levofloxacine-TAVANIC-R-et-mise-a-jour-des-informations-relatives-a-la-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. [Consulté en janvier 2018].
93. Société de Pathologie infectieuse de Langue Française - SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2015 p.43. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>. [Consulté en janvier 2018].
94. Duane S, Domegan C, Callan A, Galvin S, Cormican M, Bennett K, et al. Using qualitative insights to change practice: exploring the culture of antibiotic prescribing and consumption for urinary tract infections. *BMJ Open*. 11 janv 2016;6(1).

ANNEXES

Annexe 1. Description des remboursements ambulatoires d'ATB systémiques (J01) chez l'adulte en France en 2014 (n = 35 150 725)

Remboursements		Nombre (n)	Pourcentage (%)
Sexe du patient			
	Femme	21683110	61,7
	Homme	13467210	38,3
	Inconnu	405	0
Voie d'administration			
	Orale	34539619	98,3
	Parentérale	611106	1,7
Tranche d'âge des bénéficiaires			
	[20-59]	23142458	65,8
	>=60	12008267	34,2
ATC niveau 3	DCI		
Pénicillines (J01C)	amoxicilline	9211435	26,2
	Amoxicilline et inhibiteur enzymatique	5981439	17,0
	cloxacilline	381516	1,1
	Autres Pénicillines*	60742	0,2
	Total Pénicilline	15635132	44,5
Autres beta-lactamines (J01D)	cefepodoxime	1872124	5,3
	cefixime	986875	2,8
	cefuroxime	745081	2,1
	ceftriaxone	464602	1,3
	Autres B-lactamines *	307098	0,9
	Total Autres B-lactamines	4375780	12,5
Quinolones (J01M)	Ofloxacin	1005566	2,9
	ciprofloxacine	842524	2,4
	Norfloxacine	810183	2,3
	Levofloxacine	417423	1,2
	lomefloxacine	316213	0,9
	Autres Quinolones **	180288	0,5
	Total Quinolones	3572197	10,2
Autres antibiotiques		11567616	32,9

*phenoxymethylpenicilline, piperacilline et inhibiteur enzymatique, benzylpenicilline, pivmecilliname, ampicilline et inhibiteur enzymatique, oxacilline, ticarcilline et inhibiteur enzymatique et ticarcilline

* cefadroxil, cefaclor, ceftazidime, cefotiam, cefalexine, imipénème et inhibiteur enzymatique, cefepime, meropenem, aztreonam et cefradine.

** moxifloxacine, acide pipemidique, enoxacine, flumequine et pefloxacine

Annexe 2. Description de la répartition des remboursements ambulatoires d'ATB systémiques (J01) chez l'adulte en France (n=35 150 725 pour 49 788 712 habitants et 214 590 médecins) en 2014

	Remboursements	Habitants*	Médecins*
	N (%)	N (%)	N (%)
Ile-de-France	6504352 (18,5)	8 903 233 (17,9)	47 713 (22,2)
Rhône-Alpes-Auvergne	3769863 (10,7)	5 885 480 (11,8)	25 838 (12,0)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	3443842 (9,8)	4 413 386 (8,9)	17 556 (8,2)
Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon	3360393 (9,6)	4 422 910 (8,9)	20 198 (9,4)
Poitou-Charentes-Limousin-Aquitaine	3270430 (9,3)	4 571 871 (9,2)	19 456 (9,1)
Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse	3243554 (9,2)	4 088 810 (8,2)	21 175 (9,9)
Champagne-Ardenne-Alsace-Lorraine	3050987 (8,7)	4 240 155 (8,5)	17 553 (8,2)
Normandie	1745057 (5,0)	2 510 703 (5,0)	9 425 (4,4)
Pays de la Loire	1602415 (4,6)	2 747 818 (5,5)	10 360 (4,8)
Bretagne	1564473 (4,5)	2 487 569 (5,0)	10 182 (4,7)
Bourgogne-Franche-Comté	1506868 (4,3)	2 162 035 (4,3)	8 268 (3,9)
Centre-Val de Loire	1241761 (3,5)	1 959 062 (3,9)	6 866 (3,2)
Régions et Départements d'outre-mer	768649 (2,2)		
Inconnu	78081 (0,2)		

* Données de l'INSEE

Annexe 3. Classification internationale des maladies, version 10 (CIM-10), utilisée pour l'identification des infections bactériennes sévères durant l'hospitalisation

CIM-10 Libellés	ICD-10 codes
Certaines maladies infectieuses	A00-A05, A09, A15-A19, A20-A28, A30-A49, A50-A57, A63-A79, B95-96, B98-99
Infections du système nerveux	G00-G01, G03-G04, G05.0, G06-G07, G53.1, G63.0, G73.4, G94.0
Infections ophtalmologiques	H00, H05.0, H10.0, H13.1, H19.0, H19.2, H22.0, H32.0, H44.0, H44.1
Infections ORL	H60.0-H60.3, H62.0, H62.3, H62.4, H66.0-H66.4, H67.0, H70, H75.0, H94.0, J31-J32, J34.0, J36-J37, J39.0, J39.1, K04.0, K04.1, K04.4, K04.6, K04.7, K05.2, K11.2, K11.3
Infections cardiovasculaires	I30.1, I32.0, I32.1, I33, I38, I40.0, I41.0, I98.0, I98.1
Infections des voies respiratoires hautes	J00-J06
Infections pulmonaires	J11, J13-J16, J17.0, J17.8, J18-J22, J85-J86
Infections gastro-intestinales	D73.3, K23.0, K35-K37, K57, K61, K63.0, K63.1, K65, K67, K75.0, K77.0, K80.0, K80.1, K80.3, K81, K83.02, K91.41, K91.44, K91.61, K93.0
Infections dermatologiques	L00-L08
Infections du système musculo-squelettique	M00, M01.0-M01.3, M01.8, M49.0-M49.3, M60.0, M63.0, M63.2, M65.0, M65.1, M68.0, M71.0, M71.1, M73.0, M73.1, M86, M90.0-M90.2
Infections urinaires et gynécologiques	N08.0, N10, N12, N13.6, N15.1, N16.0, N29.0, N29.1, N30.0, N30.8, N30.9, N33.0, N34.0, N39.0, N41, N43.1, N45, N48.1, N48.2, N49, N51.0, N51.1, N51.8, N61, N70.0, N70.9, N71.0, N71.9, N72, N73.0, N73.2, N73.3, N73.5-N73.9, N74-N76, N77.0, N77.1
Infections durant la grossesse	O23, O75.3, O85, O86, O91, O98.0-O98.3, O98.6, O98.8
Autres	U80, U81, U88, U89

Annexe 4. Description des prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) entre 2012-2015 en fonction du risque de résistances bactériennes (n=408 287)

Prescriptions de pénicillines à risque de résistances bactériennes						
					TOTAL, n (%)	
Haut risque			Bas risque			
n=142 927 (35%)			n= 265 360 (65%)			
Année, n (%)						
2012	34 550	(24,2)	61 619	(23,2)	96 169	(23,6)
2013	35 615	(24,9)	66 409	(25,0)	102 024	(25,0)
2014	35 609	(24,9)	66 206	(25,0)	101 815	(24,9)
2015	37 153	(26,0)	71 126	(26,8)	108 279	(26,5)
Saison, n (%)						
Hiver	81 317	(56,9)	157 353	(59,3)	238 670	(58,5)
Été	61 610	(43,1)	108 007	(40,7)	169 617	(41,5)
Genre, n (%)						
Femme	74 630	(52,2)	153 714	(57,9)	228 344	(55,9)
Homme	68 297	(47,8)	111 646	(42,1)	179 943	(44,1)
Age (ans), n (%)						
[18-35[	24 477	(17,1)	51 940	(19,6)	76 417	(18,7)
[35-50[	39 446	(27,6)	73 143	(27,5)	112 589	(27,6)
[50-65[	40 568	(28,4)	72 911	(27,5)	113 479	(27,8)
>=65	38 436	(26,9)	67 366	(25,4)	105 802	(25,9)
Affection de longue durée, n (%)						
Non	80 504	(56,0)	162 334	(61,2)	242 838	(59,5)
Oui	62 423	(44,0)	103 026	(38,8)	165 449	(40,5)
Consultations-visites médicales, n (%)						
[0-4[	31 204	(21,8)	58 844	(22,2)	90 048	(22,1)
[4-8[	36 679	(25,7)	74 136	(27,9)	110 815	(27,1)
[8-12[	29 044	(20,3)	54 654	(20,6)	83 698	(20,5)
>=12	46 000	(32,2)	77 726	(29,3)	123 726	(30,3)
Consommation de médicaments, n (%)						
[0-8[	30 622	(21,4)	59 606	(22,5)	90 228	(22,1)
[8-16[	33 358	(23,3)	66 507	(25,0)	99 865	(24,5)
[16-24[	26 127	(18,3)	50 315	(19,0)	76 442	(18,7)
>=24	52 820	(37,0)	88 932	(33,5)	141 712	(34,7)
Spécialité médicale, n (%)						
Médecine générale	119 799	(83,8)	195 673	(73,7)	315 472	(77,3)
Chirurgie dentaire	9 864	(6,9)	57 718	(21,6)	67 582	(16,6)
Autres	8 040	(5,6)	7 327	(2,8)	15 367	(3,8)
Oto-Rhino-Laryngologie	2 579	(1,8)	959	(0,4)	3 538	(0,8)
Stomatologie	631	(0,5)	3 055	(1,1)	3 686	(0,8)
Inconnue	2 014	(1,4)	1168	(0,4)	3 182	(0,7)
Exercice médical, n (%)						
Libéral	123 823	(86,6)	248 993	(93,8)	372 816	(91,3)
Salarié	19 104	(13,4)	16 367	(6,2)	35 471	(8,7)
Densité médicale ^a par département, n (%)						
[180-260[	33 726	(23,6)	63 799	(24,0)	97 525	(24,0)
[260-340[	55 736	(39,0)	104 784	(39,5)	160 520	(39,2)
>=340	53 465	(37,4)	96 777	(36,5)	150 242	(36,8)

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

Annexe 5. Prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) en 2012 en fonction du risque de résistances bactériennes (n= 96 169)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c	
	Prescriptions de pénicillines à risque de résistances bactériennes					OR (95% CI)	P
	Haut risque		Bas risque		OR (95% CI)		
	n= 34 550 (35,9%)		n= 61 619 (64,1%)				
Saison, n (%)							
Été	14565	(42,2)	24938	(40,5)	Reference	Reference	
Hiver	19985	(57,8)	36681	(59,5)	0,93 (0,91-0,96)	0,89 (0,87-0,92)	< 0,0001
Genre, n (%)							
Homme	16258	(47,1)	25570	(41,5)	Reference	Reference	
Femme	18292	(52,9)	36049	(58,5)	0,8 (0,78-0,82)	0,79 (0,77-0,81)	< 0,0001
Age (ans), n (%)							
[18-35[	6 592	(19,1)	13 500	(21,9)	Reference	Reference	
[35-50[	10 117	(29,3)	17 483	(28,4)	1,18 (1,14-1,23)	1,23 (1,18-1,28)	< 0,0001
[50-65[	9 701	(28,1)	16 678	(27,1)	1,19 (1,15-1,24)	1,26 (1,21-1,31)	< 0,0001
>=65	8 140	(23,5)	13 958	(22,6)	1,19 (1,15-1,24)	1,22 (1,16-1,27)	< 0,0001
Affection de longue durée, n (%)							
Non	20 755	(60,1)	39 418	(64,0)	Reference	Reference	
Oui	13 795	(39,9)	22 201	(36,0)	1,18 (1,15-1,21)	1,08 (1,05-1,12)	< 0,0001
Consultations-visites médicales, n (%)							
[0-4[	7 656	(22,2)	13 718	(22,3)	Reference	Reference	
[4-8[	8 924	(25,8)	17 179	(27,9)	0,93 (0,90-0,97)	0,93 (0,89-0,96)	< 0,0001
[8-12[	7 152	(20,7)	12 790	(20,7)	1,00 (0,96-1,04)	0,96 (0,92-0,99)	0,04
>=12	10 818	(31,3)	17 932	(29,1)	1,08 (1,04-1,12)	0,99 (0,95-1,03)	0,67
Consommation de médicaments, n (%)							
[0-8[	7 498	(21,7)	13 624	(22,1)	Reference	Reference	
[8-16[	8 343	(24,1)	15 806	(25,7)	0,96 (0,92-0,99)		
[16-24[	6 420	(18,6)	11 660	(18,9)	1,00 (0,96-1,04)		
>=24	12 289	(35,6)	20 529	(33,3)	1,09 (1,05-1,13)		
Spécialité médicale, n (%)							
Médecine générale	29 219	(84,6)	45 273	(73,5)	Reference	Reference	
Chirurgie dentaire	2 213	(6,4)	13 343	(21,6)	0,26 (0,25-0,27)	0,26 (0,24-0,27)	< 0,0001
Autres	1 868	(5,4)	1 775	(2,9)	1,63 (1,53-1,74)	1,60 (1,50-1,71)	< 0,0001
Oto-Rhino-Laryngologie	641	(1,8)	213	(0,4)	4,66 (3,99-5,45)	4,82 (4,12-5,63)	< 0,0001
Stomatologie	131	(0,4)	764	(1,2)	0,27 (0,22-0,32)	0,22 (0,18-0,26)	< 0,0001
Inconnue	478	(1,4)	251	(0,4)	2,95 (2,53-3,44)	1,43 (1,21-1,68)	< 0,0001
Exercice médical, n (%)							
Libéral	30 209	(87,4)	57 923	(94,0)	Reference	Reference	
Salarié	4 341	(12,6)	3 696	(6,0)	2,25 (2,15-2,36)	2,02 (1,93-2,13)	< 0,0001
Densité médicale^a par département, n (%)							
[180-260[	8 313	(24,0)	15 284	(24,8)	Reference	Reference	
[260-340[	14 881	(43,1)	26 222	(42,6)	1,04 (1,01-1,08)	1,07 (1,04-1,11)	< 0,0001
>=340	11 356	(32,9)	20 113	(32,6)	1,04 (1,00-1,07)	1,06 (1,02-1,10)	< 0,0001

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

Annexe 6. Prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) en 2013 en fonction du risque de résistances bactériennes (n= 102 024)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c	
	Prescriptions de pénicillines à risque de résistances bactériennes					OR (95% CI)	P
	Haut risque		Bas risque		OR (95% CI)		
	n=35 615 (34,9%)		n= 66 409 (65,1%)				
Saison, n (%)							
Été	15 390	(43,2)	27 438	(41,3)	Reference	Reference	
Hiver	20 225	(56,8)	38 971	(58,7)	0,93 (0,90-0,95)	0,89 (0,87-0,92)	< 0,0001
Genre, n (%)							
Homme	17 001	(47,7)	27 775	(41,8)	Reference	Reference	
Femme	18 614	(52,3)	38 634	(58,2)	0,79 (0,77-0,81)	0,77 (0,75-0,80)	< 0,0001
Age (ans), n (%)							
[18-35[	6 352	(17,8)	13 105	(19,7)	Reference	Reference	
[35-50[	9 853	(27,7)	18 824	(28,3)	1,08 (1,04-1,12)	1,10 (1,06-1,15)	< 0,0001
[50-65[	10 206	(28,7)	18 293	(27,6)	1,15 (1,11-1,20)	1,18 (1,13-1,22)	< 0,0001
>=65	9 204	(25,8)	16 187	(24,4)	1,17 (1,13-1,22)	1,16 (1,11-1,21)	< 0,0001
Affection de longue durée, n (%)							
Non	20 382	(57,3)	41 277	(62,2)	Reference	Reference	
Oui	15 233	(42,7)	25 132	(37,8)	1,23 (1,20-1,26)	1,12 (1,09-1,16)	< 0,0001
Consultations-visites médicales, n (%)							
[0-4[	7 775	(21,8)	14 770	(22,2)	Reference	Reference	
[4-8[	9 290	(26,1)	18 623	(28,1)	0,95 (0,91-0,98)	0,95 (0,92-0,99)	0,02
[8-12[	7 229	(20,3)	13 699	(20,6)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,94-1,02)	0,29
>=12	11 321	(31,8)	19 317	(29,1)	1,11 (1,07-1,15)	1,03 (0,99-1,08)	0,11
Consommation de médicaments, n (%)							
[0-8[	7 744	(21,7)	15 148	(22,8)	Reference		
[8-16[	8 469	(23,8)	16 884	(25,4)	0,98 (0,95-1,02)		
[16-24[	6 643	(18,7)	12 617	(19,0)	1,03 (0,99-1,07)		
>=24	12 759	(35,8)	21 760	(32,8)	1,15 (1,11-1,19)		
Spécialité médicale, n (%)							
Médecine générale	30 002	(84,2)	49 317	(74,3)	Reference	Reference	
Chirurgie dentaire	2 446	(6,9)	14 006	(21,1)	0,29 (0,27-0,30)	0,29 (0,28-0,30)	< 0,0001
Autres	1 890	(5,3)	1 845	(2,8)	1,68 (1,58-1,80)	1,62 (1,52-1,74)	< 0,0001
Oto-Rhino-Laryngologie	645	(1,8)	231	(0,3)	4,59 (3,95-5,34)	4,73 (4,06-5,50)	< 0,0001
Stomatologie	169	(0,5)	761	(1,1)	0,37 (0,31-0,43)	0,29 (0,25-0,35)	< 0,0001
Inconnue	463	(1,3)	249	(0,4)	3,06 (2,62-3,57)	1,48 (1,25-1,73)	< 0,0001
Exercice médical, n (%)							
Libéral	31 079	(87,3)	62 437	(94,0)	Reference	Reference	
Salarié	4 536	(12,7)	3 972	(6,0)	2,29 (2,19-2,40)	2,05 (1,95-2,15)	< 0,0001
Densité médicale^a par département, n (%)							
[180-260[	7 918	(22,2)	15 046	(22,7)	Reference		0,20
[260-340[	15 703	(44,1)	29 289	(44,1)	1,02 (0,99-1,05)		
>=340	11 994	(33,7)	22 074	(33,2)	1,03 (1,00-1,07)		

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

Annexe 7. Prescriptions ambulatoires de pénicillines (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique) en 2014 en fonction du risque de résistances bactériennes (n= 101 815)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c	
	Prescriptions de pénicillines à risque de résistances bactériennes					OR (95% CI)	P
	Haut risque		Bas risque		OR (95% CI)		
	n= 35 609 (35 %)		n= 66 206 (65%)				
Saison, n (%)							
Été	15 773	(44,3)	27 545	(41,6)	Reference	Reference	
Hiver	19 836	(55,7)	38 661	(58,4)	0,90 (0,87-0,92)	0,87 (0,84-0,89)	< 0,0001
Genre, n (%)							
Homme	17 129	(48,1)	27 871	(42,1)	Reference	Reference	
Femme	18 480	(51,9)	38 225	(57,9)	0,78 (0,76-0,81)	0,78 (0,76-0,80)	< 0,0001
Age (ans), n (%)							
[18-35[	6 058	(17,0)	12 845	(21,3)	Reference	Reference	
[35-50[	9 793	(27,5)	18 120	(27,4)	1,15 (1,11-1,19)	1,18 (1,14-1,23)	< 0,0001
[50-65[	10 025	(28,2)	18 183	(27,5)	1,17 (1,12-1,22)	1,21 (1,16-1,26)	< 0,0001
>=65	9 733	(27,3)	17 058	(25,8)	1,21 (1,16-1,26)	1,17 (1,12-1,23)	< 0,0001
Affection de longue durée, n (%)							
Non	19 776	(55,5)	40 094	(60,6)	Reference	Reference	
Oui	15 833	(44,5)	26 112	(39,4)	1,23 (1,20-1,26)	1,11 (1,08-1,15)	< 0,0001
Consultations-visites médicales, n (%)							
[0-4[	7 907	(22,2)	14 684	(22,2)	Reference	Reference	
[4-8[	9 196	(25,8)	18 571	(28,0)	0,92 (0,89-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	< 0,0001
[8-12[	7 197	(20,2)	13 545	(20,5)	0,99 (0,95-1,03)	0,95 (0,91-0,99)	0,02
>=12	11 309	(31,8)	19 406	(29,3)	1,08 (1,04-1,12)	0,96 (0,92-1,00)	0,1
Consommation de médicaments, n (%)							
[0-8[	7 743	(21,7)	14 957	(22,6)	Reference	Reference	
[8-16[	8 243	(23,2)	16 662	(25,2)	0,96 (0,92-0,99)	0,97 (0,93-1,01)	0,13
[16-24[	6 363	(17,9)	12 573	(19,0)	0,98 (0,94-1,02)	0,95 (0,91-1,00)	0,06
>=24	13 260	(37,2)	22 014	(33,2)	1,16 (1,12-1,21)	1,05 (1,00-1,11)	0,06
Spécialité médicale, n (%)							
Médecine générale	29 704	(83,4)	48 376	(73,1)	Reference	Reference	
Chirurgie dentaire	2 549	(7,2)	14 697	(22,2)	0,28 (0,27-0,30)	0,28 (0,27-0,30)	< 0,0001
Autres	2 044	(5,7)	1 790	(2,7)	1,86 (1,74-1,99)	1,78 (1,67-1,90)	< 0,0001
Oto-Rhino-Laryngologie	636	(1,8)	247	(0,4)	4,19 (3,62-4,87)	4,37 (3,77-5,07)	< 0,0001
Stomatologie	165	(0,5)	804	(1,2)	0,33 (0,28-0,40)	0,27 (0,22-0,32)	< 0,0001
Inconnue	511	(1,4)	292	(0,4)	2,85 (2,47-3,29)	1,28 (1,10-1,49)	0,001
Exercice médical, n (%)							
Libéral	30 702	(86,2)	62 048	(93,7)	Reference	Reference	
Salarié	4 907	(13,8)	4 158	(6,3)	2,39 (2,29-2,50)	2,16 (2,06-2,27)	< 0,0001
Densité médicale^a par département, n (%)							
[180-260[	8 402	(23,6)	15 631	(23,6)	Reference	Reference	
[260-340[	12 345	(34,7)	23 953	(36,2)	0,96 (0,93-0,99)	0,97 (0,94-1,01)	0,12
>=340	14 862	(41,7)	26 622	(40,2)	1,04 (1,01-1,07)	1,05 (1,02-1,09)	0,005

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

Annexe 8. Description des prescriptions ambulatoires de FQ entre 2012-2015 en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) (n=114 933)

	Prescriptions de FQ à risque de résistances bactériennes				TOTAL, n (%)	
	Haut risque (3 mois)		Bas risque			
	n= 20 494 (17,8%)		n= 94 499 (82,2%)			
Type de fluoroquinolones						
norfloxacine	5 050	(24,6)	24 684	(26,1)	29 734	(25,8)
ofloxacine	5 385	(26,3)	22 812	(24,1)	28 197	(24,5)
ciprofloxacine	4 957	(24,2)	21 028	(22,3)	25 985	(22,6)
levofloxacine	2 501	(12,2)	12 330	(13,0)	14 831	(12,9)
lomefloxacine	1 659	(8,1)	8 649	(9,2)	10 308	(9,0)
Autres	942	(4,6)	4 996	(5,3)	5 938	(5,2)
Année de prescription, n (%)						
2012	5 394	(26,3)	24 567	(26,0)	29 961	(26,0)
2013	5 301	(25,9)	24 086	(25,5)	29 387	(25,6)
2014	5 093	(24,8)	23 281	(24,6)	28 374	(24,7)
2015	4 706	(23,0)	22 565	(23,9)	27 271	(23,7)
Saison de prescription, n (%)						
Hiver	11 059	(54,0)	51 342	(54,3)	62 401	(54,3)
Été	9 435	(46,0)	43 157	(45,7)	52 592	(45,7)
Genre du patient, n (%)						
Femme	13 009	(63,5)	64 640	(68,4)	77 649	(67,5)
Homme	7 485	(36,5)	29 859	(31,6)	37 344	(32,5)
Age du patient, n (%)						
[18-35[	1 738	(8,5)	11 847	(12,5)	13 585	(11,8)
[35-50[	3 566	(17,4)	20 962	(22,2)	24 528	(21,3)
[50-65[	5 579	(27,2)	26 178	(27,7)	31 757	(27,6)
>=65	9 611	(46,9)	35 512	(37,6)	45 123	(39,3)
ALD du patient, n (%)						
Non	9 207	(44,9)	51 752	(54,8)	60 959	(53,0)
Oui	11 287	(55,1)	42 747	(45,2)	54 034	(47,0)
Consultations-visites médicales, n (%)						
[0-4[	2 132	(10,4)	14 492	(15,3)	16 624	(14,5)
[4-8[	3 000	(14,6)	21 560	(22,8)	24 560	(21,4)
[8-12[	4 040	(19,7)	20 918	(22,2)	24 958	(21,7)
>=12	11 322	(55,3)	37 529	(39,7)	48 851	(42,4)
Médicaments consommés par an, n (%)						
[0-8[	1 070	(5,2)	13 042	(13,8)	14 112	(12,3)
[8-16[	2 791	(13,6)	19 709	(20,9)	22 500	(19,6)
[16-24[	3 455	(16,9)	18 002	(19,0)	21 457	(18,7)
>=24	13 178	(64,3)	43 746	(46,3)	56 924	(49,4)
Spécialité médicale, n (%)						
Médecine générale	17 846	(87,1)	83 168	(88,0)	101 014	(87,8)
Autres	1 111	(5,4)	4 866	(5,2)	5 977	(5,2)
Chirurgie urologique	762	(3,7)	2 565	(2,7)	3 327	(2,9)
Ophtalmologie	223	(1,1)	820	(0,9)	1 043	(0,9)
Oto-Rhino-Laryngologie	153	(0,8)	1 078	(1,1)	1 231	(1,1)
Gynécologie obstétrique	143	(0,7)	864	(0,9)	1 007	(0,9)
Inconnue	256	(1,2)	1 138	(1,2)	1 394	(1,2)
Exercice médicale du prescripteur, n (%)						
Prescripteur libéral	18 188	(88,7)	83 955	(88,8)	102 143	(88,8)
Prescripteur salarié	2 306	(11,3)	10 544	(11,2)	12 850	(11,2)
Densité médicale^a au sein des départements, n (%)						
[180-260[	4 789	(23,4)	22 785	(24,1)	27 574	(24,0)
[260-340[	8 012	(39,1)	37 456	(39,6)	45 468	(39,5)
>=340	7 693	(37,5)	34 258	(36,3)	41 951	(36,5)

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

Annexe 9. Description des prescriptions ambulatoires de FQ entre 2012-2015 en fonction du risque de résistances bactériennes (6 mois) (n=114 933)

	Prescriptions de FQ à risque de résistances bactériennes				TOTAL, n (%)	
	Haut risque (6 mois)		Bas risque			
	n= 30 316 (26,4%)		n= 84 677 (73,6%)			
Type de fluoroquinolones						
Norfloxacine	7 806	(25,7)	20 056	(23,7)	27 862	(24,1)
Ofloxacine	7 662	(25,3)	22 407	(26,5)	30 069	(26,2)
ciprofloxacine	7 071	(23,3)	18 914	(22,3)	25 985	(22,6)
levofloxacine	3 727	(12,3)	11 104	(13,1)	14 831	(12,9)
lomefloxacine	2 626	(8,7)	7 682	(9,1)	10 308	(9,0)
Autres	1 424	(4,7)	4 514	(5,3)	5 938	(5,2)
Année de prescription, n (%)						
2012	8 019	(26,4)	21 942	(25,9)	29 961	(26,0)
2013	7 819	(25,8)	21 568	(25,5)	29 387	(25,6)
2014	7 501	(24,8)	20 873	(24,6)	28 374	(24,7)
2015	6 977	(23,0)	20 294	(24,0)	27 271	(23,7)
Saison de prescription, n (%)						
Hiver	16 137	(53,2)	46 264	(54,6)	62 401	(54,3)
Été	14 179	(46,8)	38 413	(45,4)	52 592	(45,7)
Genre du patient, n (%)						
Femme	20 281	(66,9)	57 368	(67,8)	77 649	(67,5)
Homme	10 035	(33,1)	27 309	(32,2)	37 344	(32,5)
Age du patient, n (%)						
[18-35[	2577	(8,5)	11008	(13,0)	13 585	(11,8)
[35-50[	5431	(17,9)	19097	(22,6)	24 528	(21,3)
[50-65[	8191	(27,0)	23566	(27,8)	31 757	(27,6)
>=65	14117	(46,6)	31006	(36,6)	45 123	(39,3)
ALD du patient, n (%)						
Non	13887	(45,8)	47 072	(55,6)	60 959	(53,0)
Oui	16429	(54,2)	37 605	(44,4)	54 034	(47,0)
Consultations-visites médicales, n (%)						
[0-4[	3 168	(10,4)	13 456	(15,9)	16 624	(14,5)
[4-8[	4 608	(15,2)	19 952	(23,6)	24 560	(21,4)
[8-12[	6 123	(20,2)	18 835	(22,2)	24 958	(21,7)
>=12	16 417	(54,2)	32 434	(38,3)	48 851	(42,4)
Médicaments consommés, n (%)						
21,4	1 629	(5,4)	12 483	(14,7)	14 112	(12,3)
[8-16[	4 226	(13,9)	18 274	(21,6)	22 500	(19,6)
007[16-24[	5 230	(17,3)	16 227	(19,2)	21 457	(18,7)
>=24	19 231	(63,4)	37 693	(44,5)	56 924	(49,4)
Spécialité médicale, n (%)						
Médecine générale	26 552	(87,6)	74 462	(87,9)	101 014	(87,8)
Autres	1 583	(5,2)	4 394	(5,2)	5 977	(5,2)
Chirurgie urologique	1 048	(3,5)	2 279	(2,7)	3 327	(2,9)
Ophtalmologie	323	(1,1)	720	(0,9)	1 043	(0,9)
Oto-Rhino-Laryngologie	239	(0,8)	992	(1,2)	1 231	(1,1)
Gynécologie obstétrique	224	(0,7)	783	(0,9)	1 007	(0,9)
Inconnue	347	(1,1)	1 047	(1,2)	1 394	(1,2)
Exercice médicale du prescripteur, n (%)						
Prescripteur libéral	27 097	(89,4)	75 046	(88,6)	102 143	(88,8)
Prescripteur salarié	3 219	(10,6)	9 631	(11,4)	12 850	(11,2)
Densité médicale^a au sein des départements, n (%)						
[180-260[	7 165	(23,6)	20 409	(24,1)	27 574	(24,0)
[260-340[	11 819	(39,0)	33 649	(39,7)	45 468	(39,5)
>=340	11 332	(37,4)	30 619	(36,2)	41 951	(36,5)

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

Annexe 10. Prescriptions ambulatoires de FQ en 2012 en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) (n= 29 961)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c		
	Prescriptions de FQ à risque de résistances bactériennes					P	OR (95% CI)	P
	Haut risque		Bas risque					
	n= 5 394 (18,0%)		n= 24 567 (82,0%)					
Type de fluoroquinolones, n (%)						0,0001		
norfloxacine	1 470	(27,2)	6 345	(25,8)	Reference		Reference	
ofloxacine	1 247	(23,1)	5 643	(23,0)	0,95 (0,88-1,04)		0,90 (0,83-0,98)	0,02
ciprofloxacine	1 190	(22,1)	5 012	(20,4)	1,03 (0,94-1,12)		0,96 (0,88-1,05)	0,35
levofloxacine	701	(13,0)	3 567	(14,5)	0,85 (0,77-0,94)		0,74 (0,67-0,82)	0,001
lomefloxacine	454	(8,4)	2 256	(9,2)	0,87 (0,77-0,98)		0,99 (0,88-1,12)	0,91
Autres	332	(6,2)	1 744	(7,1)	0,82 (0,72-0,94)		0,78 (0,68-0,89)	0,0003
Saison, n (%)						0,61		
Eté	2 428	(45,0)	10 965	(44,6)	Reference			
Hiver	2 966	(55,0)	13 602	(55,4)	0,99 (0,93-1,05)			
Genre, n (%)						< 0,0001		
Homme	1 918	(35,6)	7 591	(30,9)	Reference		Reference	
Femme	3 476	(64,4)	16 976	(69,1)	0,81 (0,76-0,86)		0,74 (0,69-0,79)	< 0,0001
Age (ans), n (%)						< 0,0001		
[18-35[	538	(10,0)	3 483	(14,2)	Reference		Reference	
[35-50[	985	(18,2)	5 678	(23,1)	1,12 (1,01-1,26)		1,02 (0,91-1,15)	0,70
[50-65[	1 552	(28,8)	6 935	(28,2)	1,45 (1,30-1,61)		1,09 (0,97-1,21)	0,15
>=65	2 319	(43,0)	8 471	(34,5)	1,77 (1,60-1,96)		1,10 (0,99-1,23)	0,09
Affection de longue durée, n (%)						< 0,0001		
Non	2 601	(48,2)	14 183	(57,7)	Reference			
Oui	2 793	(51,8)	10 384	(42,3)	1,47 (1,38-1,56)			
Consultations-visites médicales, n (%)						< 0,0001		
[0-4[	546	(10,1)	3 778	(15,4)	Reference		Reference	
[4-8[	771	(14,3)	5 664	(23,1)	0,94 (0,84-1,06)		0,89 (0,79-1,01)	0,06
[8-12[	1 089	(20,2)	5 540	(22,5)	1,36 (1,22-1,52)		1,05 (0,93-1,18)	0,41
>=12	2 988	(55,4)	9 585	(39,0)	2,16 (1,95-2,38)		1,40 (1,25-1,57)	< 0,0001
Consommation de médicaments, n (%)						< 0,0001		
[0-8[	281	(5,2)	3 428	(14,0)	Reference		Reference	
[8-16[	736	(13,6)	5 160	(21,0)	1,74 (1,51-2,01)		1,71 (1,47-1,98)	< 0,0001
[16-24[	953	(17,7)	4 794	(19,5)	2,42 (2,11-2,79)		2,14 (1,84-2,49)	< 0,0001
>=24	3 424	(63,5)	11 185	(45,5)	3,73 (3,29-4,24)		2,88 (2,48-3,34)	< 0,0001
Spécialité médicale, n (%)						0,0003		
Médecine générale	4 667	(86,5)	21 626	(88,0)	Reference		Reference	
Autres	296	(5,5)	1 238	(5,1)	1,11 (0,97-1,26)		1,06 (0,92-1,21)	0,43
Chirurgie urologique	197	(3,7)	662	(2,7)	1,38 (1,17-1,62)		1,11 (0,94-1,31)	0,24
Ophtalmologie	76	(1,4)	250	(1,0)	1,41 (1,09-1,83)		1,23 (0,95-1,61)	0,12
Oto-Rhino-Laryngologie	49	(0,9)	285	(1,2)	0,80 (0,59-1,08)		0,87 (0,63-1,18)	0,36
Gynécologie obstétrique	50	(0,9)	228	(0,9)	1,02 (0,75-1,38)		1,24 (0,90-1,70)	0,18
Inconnue	59	(1,1)	278	(1,1)	0,98 (0,75-1,31)		0,95 (0,71-1,26)	0,70
Exercice médical, n (%)						0,24		
Libéral	4 809	(89,2)	22 036	(89,7)	Reference			
Salarié	585	(10,8)	2 531	(10,3)	1,06 (0,96-1,17)			
Densité médicale ^a par département, n (%)						0,32		
[180-260[	1 291	(23,9)	5 993	(24,4)	Reference			
[260-340[	2 315	(42,9)	10 692	(43,5)	1,01 (0,93-1,08)			
>=340	1 788	(33,2)	7 882	(32,1)	1,05 (0,97-1,14)			

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

Annexe 11. Prescriptions ambulatoires de FQ en 2013 en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) (n= 29 387)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c	
	Prescription de FQ à risque de résistances bactériennes					OR (95% CI)	P
	Haut risque		Bas risque				
	n= 5 301 (18,0%)		n= 24 086 (82,0%)				
Type de fluoroquinolones, n (%)						0,001	
norfloxacine	1 403	(26,5)	6 297	(26,1)	Reference		Reference
ofloxacine	1 335	(25,2)	6 005	(24,9)	1,00 (0,92-1,08)		0,93 (0,86-1,02) 0,11
ciprofloxacine	1 253	(23,6)	5 214	(21,7)	1,08 (0,99-1,17)		0,98 (0,90-1,07) 0,66
levofloxacine	605	(11,4)	2 940	(12,2)	0,92 (0,83-1,03)		0,81 (0,72-0,90) 0,0001
lomefloxacine	464	(8,7)	2 323	(9,7)	0,90 (0,80-1,01)		1,01 (0,89-1,13) 0,93
Autres	241	(4,6)	1 307	(5,4)	0,83 (0,71-0,96)		0,79 (0,67-0,92) 0,002
Saison, n (%)						0,09	
Eté	2 496	(47,1)	11 034	(45,8)	Reference		
Hiver	2 805	(52,9)	13 052	(54,2)	0,95 (0,90-1,01)		
Genre, n (%)						< 0,0001	
Homme	1 879	(35,5)	7 338	(30,5)	Reference		Reference
Femme	3 422	(64,5)	16 748	(69,5)	0,80 (0,75-0,85)		0,76 (0,71-0,81) < 0,0001
Age (ans), n (%)						< 0,0001	
[18-35[	463	(8,8)	3 105	(12,9)	Reference		Reference
[35-50[	955	(18,0)	5 519	(22,9)	1,16 (1,03-1,31)		1,05 (0,93-1,19) 0,42
[50-65[	1 416	(26,7)	6 659	(27,7)	1,43 (1,27-1,60)		1,05 (0,93-1,19) 0,44
>=65	2 467	(46,5)	8 803	(36,5)	1,88 (1,69-2,10)		1,13 (1,01-1,27) 0,04
Affection de longue durée, n (%)						< 0,0001	
Non	2 408	(45,4)	13 461	(55,9)	Reference		
Oui	2 893	(54,6)	10 625	(44,1)	1,52 (1,43-1,62)		
Consultations-visites médicales, n (%)						< 0,0001	
[0-4[	595	(11,2)	3 730	(15,5)	Reference		Reference
[4-8[	751	(14,2)	5 589	(23,2)	0,84 (0,75-0,95)		0,81 (0,72-0,92) < 0,0001
[8-12[	1 053	(19,9)	5 292	(22,0)	1,25 (1,12-1,39)		0,96 (0,86-1,08) 0,51
>=12	2 902	(54,7)	9 475	(39,3)	1,92 (1,74-2,11)		1,22 (1,10-1,37) < 0,0001
Consommation de médicaments, n (%)						< 0,0001	
[0-8[	281	(5,3)	3 303	(13,7)	Reference		Reference
[8-16[	701	(13,2)	5 136	(21,3)	1,60 (1,39-1,85)		1,61 (1,39-1,88) < 0,0001
[16-24[	920	(17,4)	4 705	(19,5)	2,30 (1,99-2,65)		2,08 (1,79-2,43) < 0,0001
>=24	3 399	(64,1)	10 942	(45,5)	3,65 (3,21-4,15)		2,96 (2,55-3,44) < 0,0001
Spécialité médicale, n (%)						0,0002	
Médecine générale	4 636	(87,5)	21 309	(88,5)	Reference		Reference
Autres	266	(5,0)	1 176	(4,9)	1,04 (0,91-1,19)		0,96 (0,83-1,10) 0,55
Chirurgie urologique	189	(3,6)	648	(2,7)	1,34 (1,14-1,58)		1,11 (0,94-1,32) 0,23
Ophtalmologie	66	(1,2)	201	(0,8)	1,51 (1,14-2,00)		1,35 (1,01-1,79) 0,04
Oto-Rhino-Laryngologie	49	(0,9)	258	(1,1)	0,87 (0,64-1,19)		0,89 (0,65-1,21) 0,45
Gynécologie obstétrique	32	(0,6)	219	(0,9)	0,67 (0,46-0,98)		0,78 (0,53-1,13) 0,19
Inconnue	63	(1,2)	275	(1,1)	1,05 (0,80-1,39)		0,93 (0,70-1,24) 0,64
Exercice médical, n (%)						0,79	
Libéral	4 734	(89,3)	21 480	(89,2)	Reference		
Salarié	567	(10,7)	2 606	(10,8)	0,99 (0,90-1,09)		
Densité médicale ^a par département, n (%)						0,81	
[180-260[	1 241	(23,4)	5 559	(23,1)	Reference		
[260-340[	2 281	(43,0)	10 472	(43,5)	0,98 (0,90-1,05)		
>=340	1 779	(33,6)	8 055	(33,4)	0,99 (0,91-1,07)		

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

Annexe 12. Prescriptions ambulatoires de FQ en 2014 en fonction du risque de résistances bactériennes (3 mois) (n=28 374)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c	
	Prescriptions de FQ à risque de résistances bactériennes					OR (95% CI)	P
	Haut risque		Bas risque		OR (95% CI)		
	n= 5 093 (18,0%)		n= 23 281 (82,0 %)				
Type de fluoroquinolones, n (%)							0,02
norfloxacine	1 216	(23,9)	5 518	(23,7)	Reference		
ofloxacine	1 420	(27,9)	6 300	(27,0)	1,02 (0,94-1,11)		
ciprofloxacine	1 254	(24,6)	5 450	(23,4)	1,04 (0,96-1,14)		
levofloxacine	592	(11,6)	2 811	(12,1)	0,96 (0,86-1,07)		
lomefloxacine	411	(8,1)	2 137	(9,2)	0,87 (0,77-0,99)		
Autres	200	(3,9)	1 065	(4,6)	0,86 (0,73-1,01)		
Saison, n (%)							0,79
Été	2 363	(46,4)	10 753	(46,2)	Reference		
Hiver	2 730	(53,6)	12 528	(53,8)	0,99 (0,93-1,05)		
Genre, n (%)							< 0,0001
Homme	1 776	(34,9)	7 262	(31,2)	Reference	Reference	
Femme	3 317	(65,1)	16 019	(68,8)	0,85(0,80-0,90)	0,84 (0,78-0,89)	< 0,0001
Age (ans), n (%)							< 0,0001
[18-35[	401	(7,9)	2 820	(12,1)	Reference	Reference	
[35-50[	858	(16,8)	4 981	(21,4)	1,21 (1,07-1,38)	1,11 (0,98-1,27)	0,11
[50-65[	1 376	(27,0)	6 418	(27,6)	1,51 (1,34-1,70)	1,17 (1,03-1,32)	0,01
>=65	2 458	(48,3)	9 062	(38,9)	1,91 (1,70-2,14)	1,23 (1,09-1,39)	0,001
Affection de longue durée, n (%)							< 0,0001
Non	2 252	(44,2)	12 468	(53,5)	Reference		
Oui	2 841	(55,8)	10 813	(46,5)	1,45 (1,37-1,55)		
Consultations-visites médicales, n (%)							< 0,0001
[0-4[	483	(9,5)	3 516	(15,1)	Reference	Reference	
[4-8[	765	(15,0)	5 244	(22,5)	1,06 (0,94-1,20)	1,02 (0,90-1,15)	0,81
[8-12[	1 019	(20,0)	5 235	(22,5)	1,42 (1,26-1,59)	1,11 (0,98-1,25)	0,11
>=12	2 826	(55,5)	9 286	(39,9)	2,22 (2,00-2,46)	1,46 (1,30-1,65)	< 0,0001
Consommation de médicaments, n (%)							< 0,0001
[0-8[	274	(5,4)	3 232	(13,9)	Reference	Reference	
[8-16[	728	(14,3)	4 843	(20,8)	1,78 (1,53-2,05)	1,65 (1,42-1,92)	< 0,0001
[16-24[	827	(16,2)	4 389	(18,8)	2,22 (1,92-2,57)	1,86 (1,59-2,17)	< 0,0001
>=24	3 264	(64,1)	10 817	(46,5)	3,56 (3,13-4,05)	2,61 (2,24-3,03)	< 0,0001
Spécialité médicale, n (%)							< 0,0001
Médecine générale	4 457	(87,5)	20 519	(88,2)	Reference	Reference	
Autres	270	(5,3)	1 189	(5,1)	1,05 (0,91-1,20)	0,99 (0,86-1,14)	0,87
Chirurgie urologique	205	(4,0)	608	(2,6)	1,55 (1,32-1,82)	1,32 (1,12-1,56)	0,001
Ophtalmologie	46	(0,9)	192	(0,8)	1,10 (0,80-1,52)	0,92 (0,66-1,27)	0,60
Oto-Rhino-Laryngologie	24	(0,5)	258	(1,1)	0,43 (0,28-0,65)	0,42 (0,27-0,64)	< 0,0001
Gynécologie obstétrique	33	(0,7)	235	(1,0)	0,65 (0,45-0,93)	0,79 (0,54-1,14)	0,21
Inconnue	58	(1,1)	280	(1,2)	0,95 (0,72-1,27)	0,91 (0,68-1,22)	0,54
Exercice médical, n (%)							0,78
Libéral	4 534	(89,0)	20 695	(88,9)	Reference		
Salarié	559	(11,0)	2 586	(11,1)	0,99 (0,90-1,09)		
Densité médicale^a par département, n (%)							0,29
[180-260[	1 225	(24,0)	5 540	(23,8)	Reference		
[260-340[	1 765	(34,7)	8 333	(35,8)	0,96 (0,88-1,04)		
>=340	2 103	(41,3)	9 408	(40,4)	1,01 (0,94-1,09)		

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

Annexe 13. Prescriptions ambulatoires de FQ en 2015 en fonction du risque de résistances bactériennes (6 mois) (n=27 271)

	Analyse univariée ^b					Analyse multivariée ^c	
	Prescriptions de FQ à risque de résistances bactériennes					OR (95% CI)	P
	Haut risque		Bas risque		OR (95% CI)		
	n= 6 977 (25,6%)		n= 20 294 (74,4%)				
Type de fluoroquinolones, n (%)							0,0003
norfloxacin	1 485	(21,3)	4 128	(20,3)	Reference	Reference	
ofloxacin	1 964	(28,1)	6 155	(30,3)	0,89 (0,82-0,96)	0,88 (0,81-0,95)	0,002
ciprofloxacine	1 807	(25,9)	4 805	(23,7)	1,05 (0,97-1,13)	0,98 (0,90-1,07)	0,70
levofloxacine	898	(12,9)	2 717	(13,4)	0,92 (0,84-1,01)	0,84 (0,76-0,93)	0,0007
lomefloxacine	560	(8,0)	1 703	(8,4)	0,91 (0,82-1,02)	1,02 (0,91-1,14)	0,75
Autres	263	(3,8)	786	(3,9)	0,93 (0,80-1,08)	0,93 (0,79-1,09)	0,35
Saison, n (%)							0,21
Eté	3 257	(46,7)	9 296	(45,8)	Reference		
Hiver	3 720	(53,3)	10 998	(54,2)	0,97 (0,91-1,02)		
Genre, n (%)							< 0,0001
Homme	2 611	(37,4)	6 969	(34,3)	Reference	Reference	
Femme	4 366	(62,6)	13 325	(65,7)	0,88 (0,83-0,93)	0,83 (0,78-0,89)	< 0,0001
Age (ans), n (%)							< 0,0001
[18-35[	499	(7,2)	2 276	(11,2)	Reference	Reference	
[35-50[	1 160	(16,6)	4 392	(21,6)	1,21 (1,07-1,35)	1,11 (0,98-1,25)	0,1
[50-65[	1 828	(26,2)	5 573	(27,5)	1,50 (1,34-1,67)	1,16 (1,03-1,30)	0,01
>=65	3 490	(50,0)	8 053	(39,7)	1,98 (1,78-2,20)	1,23 (1,09-1,37)	0,0004
Affection de longue durée, n (%)							< 0,0001
Non	2 959	(42,4)	10 627	(52,4)	Reference		
Oui	4 018	(57,6)	9 667	(47,6)	1,49 (1,41-1,58)		
Consultations-visites médicales, n (%)							< 0,0001
[0-4[	757	(10,8)	3 219	(15,9)	Reference	Reference	
[4-8[	1 080	(15,5)	4 696	(23,1)	0,98 (0,88-1,08)	0,91 (0,82-1,01)	0,08
[8-12[	1 330	(19,1)	4 400	(21,7)	1,29 (1,16-1,42)	0,93 (0,84-1,04)	0,21
>=12	3 810	(54,6)	7 979	(39,3)	2,03 (1,86-2,22)	1,23 (1,11-1,36)	< 0,0001
Consommation de médicaments, n (%)							< 0,0001
[0-8[	346	(5,0)	2 967	(14,6)	Reference	Reference	
[8-16[	962	(13,8)	4 234	(20,9)	1,95 (1,71-2,22)	1,94 (1,69-2,22)	< 0,0001
[16-24[	1 171	(16,8)	3 698	(18,2)	2,72 (2,39-3,09)	2,50 (2,17-2,87)	< 0,0001
>=24	4 498	(64,4)	9 395	(46,3)	4,10 (3,65-4,61)	3,43 (2,92-3,83)	< 0,0001
Spécialité médicale, n (%)							0,01
Médecine générale	6 080	(87,1)	17 720	(87,3)	Reference	Reference	
Autres	404	(5,8)	1 138	(5,6)	1,04 (0,92-1,16)	0,99 (0,88-1,12)	0,91
Chirurgie urologique	238	(3,4)	580	(2,9)	1,20 (1,03-1,40)	0,99 (0,85-1,17)	0,94
Ophtalmologie	55	(0,8)	157	(0,8)	1,02 (0,75-1,39)	0,88 (0,65-1,21)	0,44
Oto-Rhino-Laryngologie	55	(0,8)	253	(1,2)	0,63 (0,47-0,85)	0,60 (0,45-0,81)	0,001
Gynécologie obstétrique	46	(0,7)	164	(0,8)	0,82 (0,59-1,14)	0,98 (0,70-1,37)	0,89
Inconnue	99	(1,4)	282	(1,4)	1,02 (0,81-1,29)	1,11 (0,86-1,42)	0,43
Exercice médical, n (%)							0,03
Libéral	6 155	(88,2)	17 700	(87,2)	Reference	Reference	
Salarié	822	(11,8)	2 594	(12,8)	0,91 (0,84-0,99)	0,89 (0,81-0,97)	0,01
Densité médicale^a par département, n (%)							< 0,0001
[180-260[	1 611	(23,1)	5 114	(25,2)	Reference	Reference	
[260-340[	2 426	(34,8)	7 184	(35,4)	1,07 (0,99-1,15)	1,08 (1,01-1,17)	0,04
>=340	2 940	(42,1)	7 996	(39,4)	1,17 (1,09-1,25)	1,14 (1,06-1,22)	0,0005

^a Densité médicale pour 100 000 habitants

^b p < 0,2

^c p < 0,05

Résumé et titre en français

Consommation ambulatoire des antibiotiques en France et risque de résistance : approche pharmaco-épidémiologique

L'association amoxicilline/acide clavulanique, les fluoroquinolones (FQ) et les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) présentent un spectre large et/ou une activité anti-anaérobie. Ce sont des antibiotiques (ATB) particulièrement générateurs de résistances bactériennes suite à leur action sur la flore commensale humaine. L'objectif de ce travail a été d'établir une description de la consommation régionale française de ces ATB en 2014 et d'identifier les facteurs associés aux prescriptions ambulatoires d'amoxicilline/acide clavulanique en 1^{ère} intention et aux prescriptions ambulatoires répétées de FQ entre 2012 et 2015. Les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (34,4 DID) et Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (33,5 DID) consomment le plus d'ATB systémiques et d'ATB fortement générateurs de résistances. Les régions pays de la Loire (26,7 DID), Bretagne (29,1 DID), Centre-Val de Loire (29,7 DID) et Auvergne-Rhône-Alpes (29,7 DID) consomment le moins d'ATB systémiques et d'ATB générateurs de résistances. Ces résultats suggèrent une corrélation entre volume de consommation et mésusage. La probabilité d'avoir une prescription d'amoxicilline/acide clavulanique en 1^{ère} intention est augmentée en hiver, chez les hommes, les patients de plus de 35 ans, ceux qui ont une affection de longue durée et dans le cas où le prescripteur est un oto-rhino-laryngologiste ou un médecin salarié. La probabilité d'avoir plusieurs prescriptions de FQ est augmentée chez les hommes et chez les patients consommateurs de soins. L'identification des patients à risque de recevoir des ATB particulièrement générateurs de résistances permettra de mieux cibler les recommandations sanitaires.

Résumé et titre en anglais

Ambulatory consumption of antibiotics in France and risk of resistance: pharmacoepidemiology studies

Amoxicillin/clavulanic acid, fluoroquinolones and third-generation cephalosporins have an anti-anaerobic activity and/or a broad spectrum. Due to these characteristics, they increase the risk of the emergence of bacterial resistance. This aim is to describe the French regional consumption of antibiotics with a bacterial resistance risk and to identify factors associated with ambulatory amoxicillin/clavulanic acid prescriptions as first-line therapy and repeated ambulatory fluoroquinolones prescriptions. Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (34,4 DID) and Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (33,5 DID) consume the most of both, systemic antibiotics and antibiotics with a bacterial resistance risk. Pays de la Loire (26,7 DID), Bretagne (29,1 DID), Centre-Val de Loire (29,7 DID) and Auvergne-Rhône-Alpes (29,7 DID) consume the less of both, systemic antibiotics and antibiotics with a bacterial resistance risk. A link between consumption intensity and misuse is not excluded. There was an increase in the likelihood of having an amoxicillin/clavulanic acid prescription as first-line therapy in summer, for male gender, patients older than 35 years, patients with long-term illnesses, and in case of otolaryngologists and employee prescribers. Male gender and health care consumption during the previous year were significantly associated with a repeated use of fluoroquinolones prescribing repeated within 3 months after a previous use. Further understanding of the factors leading to antibiotics prescriptions with high risk of bacterial resistance among key target populations will inform appropriate interventions.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Antibiorésistance - Consommation - Ambulatoire - Cartographie géographique - Pharmaco-épidémiologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Université Paul Sabatier Toulouse III – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35 Chemin des Maraîchers – 31062 TOULOUSE Cedex 09