

Les antibiotiques. Analyse descriptive des prescriptions dans la région Nord-Est en 1998

An Observational Study of Antibiotic Prescriptions in the Nord-Est region of France in 1998

Parjoie R (*), Cherrier C (**), Hérique A (***), Jeunehomme P (*), Weick J-M (****)

Résumé

Objectif : Décrire les pratiques de prescription des antibiotiques et de certains médicaments associés.

Méthode : Étude descriptive transversale, basée sur les données du régime général de l'Assurance maladie de la Champagne-Ardenne et de la Lorraine (Moselle excepté), portant sur les prescriptions codées d'antibiotiques par voie générale.

Résultats : Les auteurs ont recueilli 2 080 991 prescriptions d'antibiotiques. Le taux d'incidence annuel brut régional était de 1 417 pour 1 000 personnes-années. Les cinq principales classes d'antibiotiques prescrites étaient les pénicillines A (31,7 % ± 0,1 %), les macrolides (18,5 % ± 0,1 %), les céphalosporines de 1^{re} génération (10,6 % ± 0,1 %), les pénicillines avec inhibiteur des β -lactamases (8,4 % ± 0,1 %), les céphalosporines de 3^e génération (6,3 % ± 0,1 %). Certains médicaments étaient fréquemment associés aux antibiotiques : le paracétamol (36,7 % ± 0,1 %), les expectorants (32,9 % ± 0,1 %), les antitussifs (18,8 % ± 0,1 %), les vasoconstricteurs (16,3 % ± 0,1 %), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (7,9 % ± 0,1 %), les corticoïdes par voie générale (7,7 % ± 0,1 %), l'aspirine (7,6 % ± 0,1 %).

Conclusion : L'incidence des traitements antibiotiques dans ces régions était supérieure à celle de la France. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a publié en 1999 des recommandations dont l'application devrait réduire la fréquence des traitements inutiles.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,3:227-234

Mots clés : antibiotiques, incidence, soins ambulatoires.

Summary

Aims: Antibiotics have been more and more frequently prescribed since 1980. Consequently, we decided to analyse out-patient prescriptions for antibiotics and a number of associated drugs.

Methods: In this observational cross-sectional study, we used data emanating from the computer database of the Champagne-Ardenne and Lorraine regions (excluding Moselle) of French national health insurance in order to obtain a list of all drug-coded, out-patient per os antibiotic prescriptions in 1998.

Results: We studied 2,080,991 antibiotic prescriptions. The crude regional incidence rate for antibiotic prescription was 1,417 per 1,000 person-years. The five principal antibiotic classes prescribed were : penicillins A (31.7 % ± 0.1 %), macrolides (18.5 % ± 0.1 %), first generation cephalosporins (10.6 % ± 0.1 %), penicillins associated with β -lactamase inhibitors (8.4 % ± 0.1 %), and third generation cephalosporins (6.3 % ± 0.1 %). We found the concomitant prescription of paracetamol in 36.7 % ± 0.1 %, of expectorants in 32.9 % ± 0.1 %, of antitussives in 18.8 % ± 0.1 %, of nasal decongestants in 16.3 % ± 0.1 %, of non-steroidal anti-inflammatory drugs in 7.9 % ± 0.1 %, of *per os* corticosteroids in 7.7 % ± 0.1 % and of aspirin in 7.6 % ± 0.1 %.

Conclusion : The incidence of antibiotic prescription was higher in these regions than in the rest of France. In 1999, the French Agency for Sanitary Safety for Health Products (AFSSaPS) published guidelines aimed at helping clinicians reduce the inappropriate use of antibiotics.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,3:227-234

Key words: Antibiotics, incidence, out-patient care.

(*) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de la Marne (CNAMTS).

(**) Médecin-conseil chef de service, Échelon régional du service médical de la région Nord-Est (CNAMTS).

(***) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de l'Aube (CNAMTS).

(****) Chirurgien-dentiste-conseil, Échelon local du service médical de la Marne (CNAMTS).

Adresse pour correspondance : Dr Renaud Parjoie, Échelon local du service médical de la Marne (CNAMTS), 202, rue des Capucins, 51096 Reims cedex.

E-mail : renaud.parjoie@elsm-reims.cnamts.fr

INTRODUCTION

En 1997, le marché mondial des antibiotiques était de 17 milliards de dollars [1]. En France, le coût des antibiotiques pour le régime général de l'Assurance maladie est estimé annuellement à 4 à 5 milliards de francs [2]. Sa part dans les dépenses de pharmacie s'élevait à 9,9 % en janvier 1998 [2].

Depuis 1980, les prescriptions d'antibiotiques ont connu une croissance ininterrompue. Entre 1980 et 1991, le pourcentage de la population traitée par antibiotique sur une période de trois mois est passé de 17 à 25 % [3]. Au cours de la même période, la fréquence de prescription des antibiotiques, pour des infections respiratoires présumées virales, a augmenté de 85 % chez l'adulte, et de 115 % chez l'enfant [3]. Malgré la diffusion de conférences de consensus sur le bon usage de l'antibiothérapie en pathologie infectieuse ORL et respiratoire [4-6], cette croissance s'est poursuivie dans les années 1991-1996, en moyenne de 2,1 % par an [7].

Parallèlement, la résistance aux antibiotiques s'est accrue rapidement [8]. Les causes avancées sont l'augmentation de l'utilisation de molécules à large spectre [9], le sous-dosage, et la trop longue durée du traitement [10]. Depuis les années 1980, l'insuffisance de développement d'antibiotiques nouveaux est un facteur inquiétant [11].

Certaines études ont décrit les prescriptions d'antibiotiques sur plusieurs mois [3]. Afin d'apporter une vision des pratiques collectives, nous avons voulu étudier les antibiotiques sur une période d'un an, ce que le codage des médicaments, introduit en 1997, a rendu possible.

L'objectif de cette étude était de décrire les pratiques de prescription d'antibiotiques par voie générale, ainsi que les prescriptions de certaines classes ou catégories de médicaments associés aux antibiotiques : anti-inflammatoires non stéroïdiens, antitussifs, aspirine, corticoïdes, paracétamol, expectorants, vasoconstricteurs.

MÉTHODES

1. Définition du schéma d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale, basée sur les données du régime général de l'Assurance maladie *stricto sensu*. Elle concernait les demandes de remboursement de pharmacie en Champagne-Ardenne et Lorraine (à l'exception de la Moselle) au cours de l'année 1998.

2. Population étudiée

La population cible était représentée par les prescriptions comportant au moins un antibiotique par voie générale, présentées au remboursement pendant l'année 1998 dans les caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) des quatre départements de

la région Champagne-Ardenne (Ardennes, Aube, Marne, Haute-Marne) et de trois des quatre départements lorrains (Meurthe-et-Moselle, Meuse, Vosges).

La population protégée par le régime général *stricto sensu* s'élevait à 1 794 000 bénéficiaires, soit 67,8 % de la population totale.

Le codage des médicaments n'étant pas exhaustif, la population source était représentée par toutes les prescriptions codées d'antibiotiques par voie générale remboursées du 1^{er} janvier au 31 décembre 1998 par les CPAM de ces départements.

3. Recueil des données

L'extraction des données a été réalisée au moyen de requêtes informatiques destinées à interroger la base de remboursement des CPAM des sept départements participant à l'étude. Nous avons validé les données recueillies au niveau du seul département de la Marne, à partir d'un échantillon aléatoire de 200 archives.

Nous avons recueilli les variables suivantes : date de naissance et sexe du patient, numéro d'identification et spécialité du prescripteur, date de prescription, code CIP (club interpharmaceutique) de l'antibiotique, et nombre de boîtes délivrées. Le code CIP comporte sept chiffres ; il identifie de façon unique une spécialité pharmaceutique. Nous avons ensuite regroupé les antibiotiques en classes, et par dénomination commune internationale (DCI). La classe des antibactériens associés regroupait les spécialités composées de métronidazole et spiramycine, et les spécialités composées d'érythromycine et de sulfafurazole. Nous avons recherché les associations d'antibiotiques, comportant deux des trois DCI suivantes : pénicilline A, clarithromycine, métronidazole. Lorsque les spécialités associées comportaient l'indication « éradication d'*Helicobacter pylori* », nous avons alors estimé que le traitement visait à l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Nous avons retenu comme médicaments associés aux antibiotiques, des médicaments prescrits le même jour, au même patient, par le même médecin, appartenant aux classes ou groupes suivants : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale, antitussifs, aspirine, corticoïdes par voie générale, paracétamol, expectorants, vasoconstricteurs par voie locale ou générale. Nous avons exclu les anti-inflammatoires non stéroïdiens antalgiques et l'aspirine à une dose inférieure à 330 mg/j chez l'adulte, alors traitement antiagrégant plaquettaire probable.

4. Traitement des données et analyse statistique

Nous avons traité les données avec le logiciel SPSS™. L'analyse était stratifiée par département, en volume, par classe thérapeutique, et par DCI.

Les intervalles de confiance (IC) des pourcentages ont été calculés au risque de 1 % et présentés avec une décimale. Nous avons arrondi les IC à la décimale supérieure quand ils étaient inférieurs à 0,05 %.

Sous l'hypothèse d'une population constante, il était possible de calculer le taux d'incidence (TI) annuel du traitement antibiotique. Soit n le nombre de traitements antibiotiques dans l'année et PA le nombre de personnes-années durant cette période. Les valeurs de n ont été calculées à partir du nombre de prescriptions d'antibiotiques recueillies pour chaque mois, corrigées par le taux de codage mensuel des médicaments pour chaque tranche d'âge de cinq ans, à deux exceptions près. Les patients de 0 à 4 ans étaient séparés en deux classes : moins de 1 an, et de 1 à 4 ans. Les classes d'âge à partir de 85 ans, de faible effectif, étaient regroupées en une seule. Le taux d'incidence annuel brut était alors défini par $TI = \frac{n}{PA}$, avec :

$$n = \sum_{j=1}^{12} \sum_{i=1}^{18} \frac{ab_{ij}}{tx_{ij}}$$

$$PA = \sum_{i=1}^{18} PA_i$$

- ab_{ij} = nombre de traitements antibiotiques dans la classe d'âge i et le mois j ,
- tx_{ij} = taux de codage dans la classe d'âge i et le mois j ,
- PA_i = nombre de personnes-années dans la classe d'âge i .

Nous avons exprimé les TI annuels pour 1 000 personnes. Pour chaque département, nous avons calculé le TI annuel standardisé sur l'âge et le sexe de la population régionale (standardisation directe). Les IC des TI standardisés ont été calculés au risque de 5 %.

RÉSULTATS

Nous avons recensé 2 080 991 prescriptions d'antibiotiques par voie générale codés. Le taux de codage global des prescriptions s'élevait à 81,8 %.

L'estimation du TI annuel brut régional du traitement antibiotique était de 1 417 pour 1 000 personnes-années, 1 274 chez les hommes et 1 554 chez les femmes. Les TI variaient selon l'âge et le sexe (Figure 1). Entre 20 et 59 ans, les prescriptions comportant des antibiotiques indiqués exclusivement dans le traitement des infections des voies urinaires étaient six fois plus fréquentes chez les femmes. En excluant ces traitements, le TI annuel des 20-59 ans était de 929 chez les hommes et 1 355 chez les femmes.

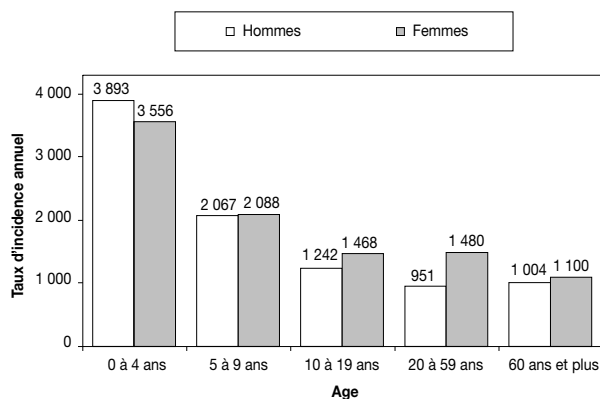


Figure 1. Taux d'incidence brut annuel de l'antibiothérapie en fonction de l'âge et du sexe pour 1 000 personnes-années (région Nord-Est - année 1998).

Les TI standardisés pour 1 000 personnes-années étaient de $1\,287 \pm 4$ dans les Vosges, $1\,314 \pm 4$ dans la Marne, $1\,341 \pm 5$ dans l'Aube, $1\,412 \pm 7$ dans la Meuse, $1\,504 \pm 3$ dans la Meurthe-et-Moselle, $1\,527 \pm 7$ dans la Haute-Marne, $1\,594 \pm 5$ dans les Ardennes.

Les cinq principales classes d'antibiotiques remboursés étaient les pénicillines A, les macrolides, les céphalosporines de 1^{re} génération, les pénicillines avec inhibiteur des bêta-lactamases (I β L), les céphalosporines de 3^e génération (Tableau I). Elles totalisaient $75,5 \pm 0,1$ % des classes prescrites. Les fluoroquinolones systémiques représentaient $1,7 \pm 0,1$ % des prescriptions.

Les cinq principales DCI étaient l'amoxicilline, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la roxithromycine, la josamycine, le céfclor (Tableau II). Elles totalisaient $51,4 \pm 0,1$ % des prescriptions.

Nous avons trouvé des antibiotiques injectables dans $1,1 \pm 0,1$ % des prescriptions ($n = 23\,661$). Les deux principales DCI étaient la ceftriaxone ($61,6 \pm 0,8$ %) et l'amoxicilline ($14,4 \pm 0,6$ %).

Plusieurs antibiotiques de classes différentes étaient associés dans $1,5 \pm 0,1$ % des prescriptions ($n = 31\,836$). Les deux associations les plus fréquentes comportaient un macrolide et une pénicilline A ($12,6 \pm 0,5$ %), une fluoroquinolone systémique et une pénicilline avec I β L ($5,6 \pm 0,3$ %). Les traitements visant à l'éradication d'*Helicobacter pylori* représentaient $10,4 \pm 0,4$ % des associations d'antibiotiques.

Les principaux prescripteurs d'antibiotiques étaient les médecins généralistes ($87,0 \pm 0,1$ %). Les chirurgiens-dentistes étaient à l'origine de $5,2 \pm 0,1$ % des prescriptions, les pédiatres de $2,4 \pm 0,1$ %, et les dermatologues de $2,1 \pm 0,1$ %.

Par ordre décroissant, les médicaments associés aux antibiotiques étaient le paracétamol ($36,7 \pm 0,1$ %),

Tableau I
Les dix principales classes d'antibiotiques (région Nord-Est 1998)

Classe d'antibiotique	Nombre de prescriptions ($\times 10^3$)	%	IC99 ^a \pm (%)
Pénicillines A	670,2	31,7	0,1
Macrolides	391,7	18,5	0,1
Céphalosporines de 1 ^{re} génération	223,0	10,6	0,1
Pénicillines avec inhibiteur des bêta-lactamases	178,6	8,4	0,1 ^b
Céphalosporines de 3 ^e génération	132,3	6,3	0,1 ^b
Cyclines	85,9	4,1	0,1 ^b
Quinolones urinaires de 2 ^e génération	58,5	2,8	0,1 ^b
Antibactériens associés	54,0	2,5	0,1 ^b
Céphalosporines de 2 ^e génération	49,9	2,4	0,1 ^b
Synergistines	42,0	2,0	0,1 ^b
<i>Autres antibiotiques</i>	225,3	10,7	0,1
n ^c =	2 111,4	100,0	

^a IC99 : intervalle de confiance à 99 %.

^b IC99 arrondi à la décimale supérieure.

^c n était ici supérieur au nombre de prescriptions d'antibiotiques, plusieurs classes pouvant être associées sur la même prescription.

Tableau II
Les dix principales DCI^a d'antibiotiques (région Nord-Est 1998)

DCI	Nombre de prescriptions ($\times 10^3$)	%	IC99 ^b \pm (%)	Pourcentage cumulé
Amoxicilline	623,7	29,5	0,1	29,5
Amoxicilline avec clavulanate	177,5	8,4	0,1 ^c	37,9
Roxithromycine	112,2	5,3	0,1 ^c	43,2
Josamycine	89,8	4,2	0,1 ^c	47,4
Céfaclor	84,8	4,0	0,1 ^c	51,4
Clarithromycine	72,8	3,4	0,1 ^c	54,8
Céfadroxyl	58,5	2,8	0,1 ^c	57,6
Cefpodoxime	53,9	2,6	0,1 ^c	60,2
Céfatrizine	53,4	2,5	0,1 ^c	62,7
Azithromycine	52,1	2,5	0,1 ^c	65,2
<i>Autres DCI</i>	734,6	34,8	0,1	100
n ^d =	2 113,3	100,0		

^a DCI : dénomination commune internationale.

^b IC99 : intervalle de confiance à 99 %.

^c IC99 arrondi à la décimale supérieure.

^d n était ici supérieur au nombre de classes du tableau I, plusieurs différentes DCI d'une même classe pouvant être associées sur la même prescription.

les expectorants ($32,9 \pm 0,1$ %), les antitussifs ($18,8 \pm 0,1$ %), les vasoconstricteurs ($16,3 \pm 0,1$ %), les AINS ($7,9 \pm 0,1$ %), les corticoïdes par voie générale ($7,7 \pm 0,1$ %), et l'aspirine ($7,6 \pm 0,1$ %). La fréquence de co-prescription variait suivant les départements (Tableau III). Les spécialités comportant de la codéine (n = 92 109) représentaient $23,6 \pm 0,2$ % des prescriptions d'antitussifs.

Les antibiotiques n'étaient associés à aucune de ces classes dans $27,6 \pm 0,1$ % des cas.

En cas d'association à un antibiotique d'un expectorant (n = 685 060), un antitussif était présent dans $10,6 \pm 0,1$ % des cas. En cas d'association à un antibiotique d'un vasoconstricteur (n = 340 069), $13,0 \pm 0,1$ % des prescriptions comportaient au moins deux spécialités différentes de vasoconstricteurs.

Tableau III
Fréquence de l'association aux antibiotiques de certaines classes ou groupes thérapeutiques (région Nord-Est 1998)

	Ardennes		Aube		Marne		Haute-Marne		Meuse		Meurthe-et-Moselle		Vosges	
	%	IC99 * (± %)	%	IC99 * (± %)	%	IC99 * (± %)	%	IC99 * (± %)	%	IC99 * (± %)	%	IC99 * (± %)	%	IC99 * (± %)
Paracétamol	40,5	0,2	38,5	0,3	36,8	0,2	35,5	0,3	35,3	0,2	41,4	0,3	32,2	0,2
Expectorants	37,5	0,2	31,0	0,2	36,2	0,2	34,2	0,3	29,9	0,2	36,8	0,3	28,3	0,2
Antitussifs	19,7	0,2	19,6	0,2	15,4	0,1	19,5	0,2	19,9	0,1	19,8	0,3	19,0	0,2
Vasoconstricteurs	16,9	0,2	17,7	0,2	15,7	0,1	16,6	0,2	17,8	0,1	15,9	0,2	12,9	0,2
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	7,7	0,1	7,3	0,1	6,7	0,1	9,9	0,2	8,3	0,1	8,6	0,2	8,2	0,1
Corticoïdes par voie générale	7,8	0,1	9,2	0,2	6,5	0,1	8,1	0,2	7,3	0,1	7,0	0,2	9,4	0,1
Aspirine	7,8	0,1	7,0	0,1	8,6	0,1	7,9	0,2	7,1	0,1	7,7	0,2	7,2	0,1
Antibiotique sans association aux classes ci-dessus	22,5	0,2	26,8	0,2	28,1	0,2	25,4	0,3	28,5	0,2	24,9	0,3	33,6	0,2
Anti-inflammatoires non stéroïdiens prescrits par les chirurgiens-dentistes	34,1	1,1	22,6	1,0	18,2	0,7	18,3	1,1	19,6	0,6	24,0	1,3	20,2	0,8

* IC99 : intervalle de confiance à 99 %.

Les prescriptions d'antibiotiques des chirurgiens-dentistes (n = 107 782) comportaient un AINS dans $21,7 \pm 0,3$ % des cas (Tableau III).

DISCUSSION

1. Limites et biais de l'étude

Les données recueillies ne concernaient que les patients du Régime général de sécurité sociale, sections locales mutualistes exclues.

Les médicaments délivrés par le pharmacien ont été considérés comme strictement identiques à ceux figurant sur la prescription médicale. L'examen de plusieurs milliers d'archives depuis le début du codage des médicaments confirme la validité de cette hypothèse, renforcée par l'examen d'un échantillon aléatoire d'archives dans un département. En l'absence de codage de la pathologie, nous n'avons pu rattacher la prescription à un diagnostic, sauf pour les traitements ayant pour indication exclusive les infections des voies urinaires, et pour les associations d'antibiotiques visant à l'éradication d'*Helicobacter pylori*, sous l'hypothèse d'un strict respect des autorisations de mise sur le marché. Bien entendu, nous n'avons pu aborder le problème de l'observance du traitement.

Le taux de codage des médicaments variait suivant les départements. Les résultats régionaux, hors taux d'incidence, provenaient de l'agrégation de sept départements. Nous n'avons pas utilisé de coefficients de redressement départementaux pour corriger ce taux de codage variable. Cette agréga-

tion sans redressement préalable est critiquable sur le plan théorique, mais sans conséquence sur le plan pratique. En effet, en utilisant une technique de redressement, les résultats en pourcentage des Tableaux I, II, et des co-prescriptions étaient identiques pour 24 pourcentages sur 29. Ils ne différaient que de 0,1 % seulement pour cinq pourcentages. Ceci s'explique par le fait que six départements sur sept avaient un taux de codage élevé entre 0,814 et 0,890. Le taux de codage du septième département, le plus important en nombre de bénéficiaires, n'était que de 0,745. Mais pour ce département, les pourcentages selon les Tableaux I, II, III différaient peu de ceux des six autres départements réunis. C'est pourquoi nous avons préféré présenter les résultats non redressés.

Il existait un biais de recrutement concernant les patients de 60 ans et plus. Une partie de cette population (4 116 patients soit 0,78 % [12]) est placée dans des établissements, en soins de longue durée. Les médicaments, alors compris dans le forfait, ne sont pas délivrés par une officine de ville. Ce biais minime n'est pas cependant susceptible de mettre en cause la validité des résultats.

2. Incidence annuelle du traitement antibiotique

Chez les garçons de moins de cinq ans, le taux d'incidence annuel du traitement antibiotique était plus élevé dans tous les départements. Ce résultat correspond à la notion classique de sensibilité plus grande aux infections de cette catégorie de patients. Le taux d'incidence plus élevé chez les femmes de 20 à 59 ans était-il en rapport avec un recours beaucoup plus systématique au système de

soins ? La plus grande fréquence des infections urinaires chez les femmes n'expliquait qu'une faible part de l'écart observé. L'hospitalisation fréquente des patients âgés en cas d'infection contribue à diminuer l'incidence du traitement antibiotique ambulatoire [13].

Quelles sont les causes des variations départementales du taux d'incidence annuel du traitement antibiotique, et en particulier des taux d'incidence plus élevés dans trois départements de la région ? Une survenue plus importante, dans ces départements, de syndromes grippaux en 1998 ne semble pas réaliste, les trois départements étant excentrés, et sans limite commune.

En France (60 millions d'habitants), 60 millions de traitements antibiotiques seraient délivrés dans l'année en pratique extra-hospitalière [14]. La consommation d'antibiotiques dans la région Nord-Est était plus élevée que la moyenne française. Sur la base des données Nord-Est de 1998, une projection France entière correspondrait à plus de 80 millions de traitements antibiotiques (+ 33 %). Les conditions climatiques de cette région suffisent-elles à expliquer cette différence ? La fréquence du recours au système de soins est-elle moins élevée pour les bénéficiaires des autres régimes de sécurité sociale ?

La consommation d'antibiotiques est beaucoup moins élevée au Royaume-Uni et surtout en Allemagne, où les prescriptions d'antibiotiques sont deux fois moins fréquentes qu'en France [15]. Ceci s'explique sans doute par des différences d'attitude, à la fois chez les patients et chez les médecins. En 1997, les consultations pour rhino-pharyngite aiguë, exprimées pour 1 000 habitants, étaient en France dix fois plus fréquentes qu'au Royaume-Uni, et douze fois plus fréquentes qu'en Allemagne [16]. Lors de la consultation, un patient sur deux recevait un antibiotique en France et au Royaume-Uni, et seulement un sur treize en Allemagne [16]. Aux États-Unis, la fréquence de l'antibiothérapie est moins élevée qu'en France : environ 160 millions de traitements d'antibiotiques en 1996, soit une incidence annuelle de 600 traitements pour 1 000 habitants [17]. Mais la prescription d'antibiotiques dans les affections des voies respiratoires inférieures y est influencée par le degré de couverture sociale [18].

3. Les classes d'antibiotiques

La répartition des classes d'antibiotiques semble varier entre les régions françaises. Par comparaison avec nos résultats, les données nationales du premier trimestre 1999, montraient une proportion plus faible de pénicillines et de macrolides, plus forte de céphalosporines et de pénicillines avec β L, équivalente de quinolones et fluoroquinolones [2]. En 1992, la part des céphalosporines dans les

antibiotiques était deux fois moins élevée au Royaume-Uni et trois fois moins en Allemagne [14].

L'apparition en 1995 des références médicales opposables (RMO) a contribué à modifier la répartition des antibiotiques utilisés, en faisant décroître la part des céphalosporines de 2^e et 3^e génération [7, 19]. La fréquence d'utilisation des pénicillines avec β L en médecine générale, dans les pneumopathies communautaires acquises du sujet de moins de 40 ans, a diminué de manière significative à la suite de l'instauration des RMO (passant de 35 % à 11 % dans la région de Bordeaux) [20]. La fréquence de prescription des fluoroquinolones systémiques, troisième classe concernée par les RMO, semble également avoir diminué ; la part des quinolones et fluoroquinolones dans les lignes de prescriptions d'antibiotiques représentait 7,3 % en 1993 et 5,2 % en 1998 [2]. Les effets secondaires des fluoroquinolones (effets neuropsychiatriques, ruptures tendineuses) ne sont peut-être pas étrangers à cette diminution.

4. Les médicaments associés

Les AINS en pathologie ORL et odonto-stomatologique ne sont, selon leurs fiches de transparence, qu'« une thérapeutique d'appoint dont les risques, en particulier lorsqu'il existe un processus infectieux concomitant, doivent être évalués par rapport au bénéfice attendu » [21]. L'antibiothérapie en pratique de ville étant par nature probabiliste, les AINS risquent d'entraîner dans un certain nombre de cas une extension du processus septique en cas d'échec du traitement antibiotique.

Selon les fiches de transparence, les corticoïdes ne sont indiqués que dans les laryngites aiguës sous-glottiques du nourrisson et de l'enfant, aucune maladie bactérienne ne justifiant une corticothérapie, sauf pathologie exceptionnelle comme la péricardite tuberculeuse [22]. La fréquence d'utilisation dans notre étude semble largement dépasser ce cadre restreint.

Les expectorants étaient la catégorie de médicaments la plus souvent associée aux antibiotiques malgré leur efficacité clinique discutée. Les antitussifs étaient une autre co-prescription fréquente dans la région Nord-Est. La codéine, principe actif souvent rencontré, n'est pas dénuée d'effets indésirables. Pourtant, elle n'aurait pas de supériorité par rapport au placebo dans le traitement symptomatique de la toux au cours des affections respiratoires aiguës des voies aériennes inférieures [23].

Les vasoconstricteurs ont un rapport bénéfice-risque particulièrement défavorable. Ils n'ont fait la preuve d'une faible efficacité que dans la rhinite aiguë de l'adulte et seulement pour une dose unique [24]. L'existence d'accidents neurologiques, neuropsychiatriques, cardio-vasculaires, et

de décès, consécutifs à la prise de vasoconstricteurs par voie orale, avait conduit l'Agence du médicament à modifier fin 1998, les résumés des caractéristiques des produits concernés. A l'exception du *Rinutan*[®] sirop, toutes ces spécialités sont dorénavant contre-indiquées chez les enfants de moins de 12 ou 15 ans. La prescription de sympathomimétiques est susceptible d'aggraver une hypertension artérielle, une coronaropathie, des troubles prostatiques, particulièrement chez des patients âgés. L'association fréquente de plusieurs vasoconstricteurs majore le risque d'effets indésirables.

En France, et dans d'autres pays européens comme le Royaume-Uni, où pourtant l'utilisation des antibiotiques est moins fréquente, l'inquiétude grandit face au développement des résistances bactériennes [25]. Aux États-Unis, s'est créée en 1981 l'APUA (*Alliance for the Prudent Use of Antibiotics*). Elle a étendu ses ramifications dans 90 pays, parmi lesquels ne figure pas la France. Elle milite pour un usage raisonné des antibiotiques. Elle soutient également la *Food and Drug Administration* (FDA) dans sa volonté d'éliminer l'usage non thérapeutique des antibiotiques chez les animaux. En effet, 50 % des antibiotiques produits sont utilisés dans l'alimentation animale [9], essentiellement comme « activateurs de croissance » donnés en continu, à faible dose [26]. Les bactéries résistantes chez l'animal peuvent se transmettre à l'homme [27]. Certains antibiotiques ont un usage exclusif en médecine vétérinaire. Ils sont cependant susceptibles d'induire des résistances croisées chez l'homme [28]. Chez l'enfant, la fréquence du portage de pneumocoques résistants à la pénicilline serait corrélée au nombre de traitements antibiotiques reçus [29]. Une réduction de l'usage des antibiotiques chez l'homme serait susceptible de diminuer la fréquence des souches résistantes [30].

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) a publié en 1999 des recommandations concernant l'antibiothérapie par voie générale dans les infections ORL et respiratoires basses, incluant la rhino-pharyngite aiguë, l'angine aiguë, la pneumopathie communautaire de l'adulte, la bronchite aiguë de l'adulte sain [14]. Elles méritent la diffusion et la publicité la plus large, leur application étant susceptible de réduire la fréquence des traitements antibiotiques inutiles. Cependant, la demande des patients constitue un puissant facteur inductif de l'antibiothérapie [31, 32]. Dans l'esprit du patient, la notion de traitement antibiotique se confond avec celle de rapidité de guérison. La pression des parents sur les médecins contribue également à accroître la fréquence des traitements antibiotiques chez les enfants [33]. L'acceptation par les médecins et les patients d'une réduction de l'usage des antibiotiques nécessite des stratégies adaptées de promotion

[34]. Une action vigoureuse en direction du public, à la fois collective et individuelle, se révèle indispensable.

RÉFÉRENCES

1. Carbon C. *Regulating the use of antibiotics in the community*. *BMJ* 1998;317:663-5.
2. Guillot J, Weill A, Fender P. *La problématique de l'antibiothérapie en France du point de vue de l'Assurance maladie. Rapport définitif au médecin-conseil national du 17 juin 1998*. *Rev Med Ass Maladie* 1998; 3:36-42.
3. Guillemot D, Maison P, Carbon C, et al. *Trends in antimicrobial drugs use in the community between 1981 and 1992, in France*. *J Infect Dis* 1998;177:492-7.
4. *Deuxième conférence de consensus de la Fondation de l'avenir. Le traitement des rhinopharyngites de l'enfant de six mois à six ans*. Paris, 1990. *Rev Prescr* 1990;10:215-7 (Résumé).
5. *Le traitement des angines aiguës et la prévention de leurs complications*. *Med Mal Infect* 1991;21:277-84.
6. *Quatrième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Les infections des voies respiratoires*. Lille. 1991. *Med Mal Infect* 1992; n° spécial février:50-201.
7. *Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments*. Agence du Médicament - Direction des études et de l'information pharmaco-économiques. III. *Analyse descriptive de la consommation d'antibiotiques en France de 1991 à 1996*. In : *Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire*. 1998 ; p. 8-13.
8. Hart CA, Kariuki S. *Antimicrobial resistance in developing countries*. *BMJ* 1998;317:647-50.
9. Wise R, Hart T, Cars O et al. *Antimicrobial resistance is a major threat to the public health*. *BMJ* 1998;317:609-10.
10. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. *Low dosage and long treatment duration of beta-lactam : risk-factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365-70.
11. Wise R. *Science, medicine and the future. The development of new antimicrobial agents*. *BMJ* 1998;317:643-4.
12. *Service médical de la région du Nord-Est (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés). Rapport d'activité 1998*. Nancy, 1999 (non publié).
13. Ruben FL, Dearwater SR, Norden CW, et al. *Clinical infections in the noninstitutionalized geriatric age group : methods utilized and incidence of infections*. *The Pittsburgh Good Health Study*. *Am J Epidemiol* 1995;141:145-57.
14. Agence du Médicament. *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante. Infections ORL et respiratoires basses*. Argumentaire (Texte long, référence). Janvier 1999.
15. Lecomte T, Paris V. *Consommation de pharmacie en Europe, 1992 (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni)*. CREDES ; n° 1048 ; 1994.
16. *Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments*. Agence du Médicament - Direction des études et de l'information pharmaco-économiques. VI. *Comparaisons internationales*. In : *Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire*. 1998. p. 28-37.
17. Levy SB. *Antibiotic resistance : An ecological imbalance*. In : *Antibiotic resistance : Origine, Evolution, Selection and Spread*. Edited by DJ Chadwick, J Goode. West Sussex, England : Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 207 ; 1996 Jul 16-18) ; 1997. p. 1-14.
18. Hueston WJ, Mainous AG 3rd, Brauer N, Mercuri J. *Evaluation and treatment of respiratory infections : does managed care make a difference ?* *J Fam Pract* 1997;44:572-7.
19. Sermet C, Le Pape A. *L'effet des RMO sur le médicament*. *Le Concours Médical* 1999;121:58-61.

20. Vernejoux JM, Raherison C, Tunon de Lara JM, Taytard A. Evolution du traitement des pneumopathies en médecine générale à Bordeaux (1992-1995). *Rev Mal Resp* 1999;16:65-70.
21. Commission de la Transparence et Agence du Médicament. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). In : *Fiches de Transparence* 1999. p. 169-74.
22. Commission de la Transparence et Agence du Médicament. Glucocorticoïdes par voie générale. In : *Fiches de Transparence* 1999. p. 121-6.
23. Freestone C, Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:1045-9.
24. Taverner D, Bickford L, Draper M. Nasal decongestants for the common cold (Cochrane review). In : *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford : Update Software.
25. Hawkey PM. Action against antibiotic resistance : no time to lose. *Lancet* 1998;351:1298-9.
26. Johnston AM. Use of antimicrobial drugs in veterinary practice. *BMJ* 1998;317:665-7.
27. Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingeren B, Jansen WH, van der Reyden I, Mouton RP. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:199-208.
28. Aarestrup FM. Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for treatment of human diseases, everminomycin (SCH 27899), and resistance to an antibiotic used for growth promotion in animals avilamycin. *Microb Drug Resist* 1998;4:137-41.
29. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansdottir G, Molstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children ? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996;313:387-91.
30. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila I et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1998;337:441-6.
31. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Stott N. Understanding the culture of prescribing : qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998;317:637-42.
32. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N. Influence of patient's expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice : questionnaire study. *BMJ* 1997;315:1211-4.
33. De Saint-Hardouin G, Goldgewicht M, Kemeny G, Rufat P, Perronne C. Evaluation de la pression des parents sur les médecins pour la prescription des antibiotiques dans les infections ORL de l'enfant en ville. *Med Mal Infect* 1997;27:372-8.
34. Belongia EA, Schwarz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. *BMJ* 1998;317:668-71.