

# **DIX ANS D'EVOLUTION DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE**

Juin 2011

*Depuis dix ans, tant au niveau français qu'europpéen, de nombreuses actions ont été entreprises pour lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques. En France, sous l'égide du ministère de la Santé, deux plans pluriannuels ont déjà été mis en place pour préserver l'efficacité des antibiotiques et un troisième est en cours de finalisation. Ayant pour objectif de maîtriser et de rationaliser la prescription, ces plans doivent conduire à un moindre – et à un meilleur - usage des antibiotiques, tant en ville qu'à l'hôpital. Cet objectif paraît d'autant plus prioritaire que la France se caractérise par le niveau élevé de sa consommation, nettement supérieur à la moyenne européenne. Pour évaluer les résultats déjà obtenus, et mieux définir des axes de progrès, une connaissance précise des caractéristiques et des évolutions de la consommation d'antibiotiques est donc indispensable.*

*Aussi l'Afssaps a-t-elle décidé de réunir et de publier sous une forme synthétique les principales données dont elle dispose. Pour une grande partie d'entre elles, ces données sont inédites ou n'ont fait l'objet que d'une diffusion restreinte.*

*Ces données proviennent de deux sources. Les déclarations de ventes dont dispose l'Afssaps ont, bien entendu, été utilisées et, en raison de leur caractère exhaustif, permettent de mesurer la totalité de la consommation française. Des données complémentaires, portant sur la consommation en ville, traitées par l'Afssaps mais résultant d'une collaboration avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, ont également été utilisées. Elles permettent de connaître et d'analyser de façon plus détaillée les caractéristiques de la consommation de la population affiliée au régime général.*

Dominique MARANINCHI  
Directeur général de l'Afssaps

Elaboré à partir des données de ventes recueillies par l'Afssaps et de données de remboursement de la Cnamts, **ce rapport retrace l'évolution des consommations d'antibiotiques au cours de ces dix dernières années.** Cette classe de médicaments appelle, en effet, une attention et un suivi particuliers : le développement des résistances bactériennes a conduit de nombreux pays européens – dont la France - à mettre en œuvre des actions favorisant un moindre et un meilleur usage des antibiotiques.

En France, ces actions ont abouti à faire baisser la consommation d'antibiotiques tant en ville qu'à l'hôpital. **Cette baisse peut globalement être estimée à 16% pour ces dix dernières années.**

**Ce mouvement de baisse n'a cependant pas été continu et, depuis 2005, une légère tendance à la reprise s'est même dégagée.** Pris dans leur ensemble, ces résultats demeurent néanmoins positifs, démontrent que les habitudes de prescription peuvent être infléchies..... mais aussi que l'effort doit persister.

La consommation en 2009 est de 157 Millions d'Unités vendues pour un chiffre d'affaires de 852 Millions d'Euros.

Avec une consommation de 87% des unités vendues et 80% du chiffre d'affaires global, le secteur de « ville » représente la part la plus importante de ce domaine thérapeutique.

Sur un autre plan, il ressort que le nombre de substances actives antibiotiques disponibles diminue régulièrement : **l'arrivée de nouvelles molécules innovantes est très faible.** Cette situation est très préoccupante car l'appauvrissement progressif de l'offre restreint l'éventail des solutions de recours (antibiotiques dits « de réserve »). Il s'agit d'un problème dont **la résolution est cruciale pour éviter les impasses thérapeutiques auxquelles sont déjà confrontés les prescripteurs.**

Une analyse détaillée des données fait apparaître que la consommation n'est pas homogène : elle présente des disparités importantes ;

- en fonction de l'âge : la consommation progresse avec l'âge et atteint des niveaux très importants pour la population la plus âgée ;
- en fonction du sexe : les femmes consomment davantage que les hommes : cet écart est surtout marqué pour les tranches d'âge correspondant à la population active ;
- en fonction du lieu de résidence : le niveau de consommation est plus élevé dans les régions du nord de la France que dans les Pays de la Loire ou la région Rhône-Alpes.

**En ville, la consommation a diminué dans la plupart des classes.** On observe néanmoins des augmentations, notamment pour les associations de pénicillines, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et les quinolones.

**A l'hôpital, la consommation a également diminué dans de nombreuses classes,** mais elle a augmenté pour les associations de pénicilline, les carbapénems et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération.

**La France a toujours une consommation très supérieure à la moyenne européenne et se situe toujours parmi les pays à très forte consommation.**

**Ces tendances et ces constats doivent renforcer les efforts en cours visant à relancer la politique de maîtrise de l'antibiothérapie dans notre pays.**

## SOMMAIRE

<b>REMARQUES METHODOLOGIQUES.....</b>	<b>6</b>
<b>I LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE .....</b>	<b>7</b>
<b>I.1 Sur le plan quantitatif, la consommation a diminué de 16% en 10 ans, mais une nouvelle tendance à la hausse semble se dessiner.....</b>	<b>7</b>
Figure N° 1 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France .....	7
<b>I.2. Moins de nouveaux antibiotiques et plus de substances génériques sont commercialisés en France.....</b>	<b>8</b>
Figure N°2 : Evolution du nombre d'antibiotiques commercialisés en France.....	8
<b>I.3. Répartition de la consommation d'antibiotiques entre le secteur de ville et l'hôpital en 2009.....</b>	<b>9</b>
<b>II. EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES DANS LE SECTEUR DE VILLE .....</b>	<b>10</b>
<b>II.1 La baisse de consommation a surtout porté sur le début de la dernière décade .....</b>	<b>10</b>
Figure N°3 : Evolution de la consommation des antibiotiques en ville .....	10
<b>II.2 La consommation d'antibiotiques en ville a évolué sur le plan qualitatif ..</b>	<b>11</b>
Tableau N°I .Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques .....	11
Tableau N°II .Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville et. Comparaisons 1999-2009.....	12
<b>II.3 Analyse des prescriptions d'antibiotiques en ville en 2009 .....</b>	<b>13</b>
Figure N°4 Part relative des prescriptions d'antibiotiques en ville selon les prescripteurs .....	13
Figure N° 5 Variations de la consommation selon les tranches d'âge .....	14
Figure N° 6 Répartition de la consommation d'antibiotiques selon le sexe .....	15
Figure N°7 Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les Régions de France métropolitaine.....	16
<b>III LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES A L'HOPITAL.....</b>	<b>17</b>
<b>III. 1 EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES AU SEIN DES ETABLISSEMENTS HOSPITALIERS .....</b>	<b>17</b>
Figure N° 8 Evolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital.....	17
<b>III.2 LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES A L'HOPITAL évolue sur le plan qualitatif : .....</b>	<b>18</b>
Tableau N° III Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques à l'hopital (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques ..	18
Tableau N° IV Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation à l'hôpital et. Comparaisons 1999-2009 .....	19
<b>IV LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN EUROPE.....</b>	<b>20</b>
Tableau N° V Comparaison des consommations antibiotiques de ville dans plusieurs pays européens, appréciée Dose Définie Journalière par 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J).....	20

<b>Tableau N° VI Comparaison des consommations antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, appréciée Dose Définie Journalière par 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J) .....</b>	<b>21</b>
<i>ANNEXE 1 Les substances antibiotiques : bilan 1999-2009 .....</i>	<b>23</b>

## **REMARQUES METHODOLOGIQUES**

Toutes les données utilisées pour ce recueil ont été converties en nombre de Doses Définies Journalières (DDJ). Établie sous l'égide du « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la Dose Définie Journalière constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM<sup>1</sup> ni la posologie effective : elle constitue un étalon de mesure. Chaque présentation d'un médicament peut ainsi être convertie en nombre de DDJ et, si l'on connaît le nombre total de boîtes vendues, la consommation au cours d'une année peut ensuite être calculée, que ce soit par molécule, par famille ou par classe d'antibiotiques. L'usage des DDJ élimine ainsi les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés. Pour tenir compte des différences de population d'un pays à l'autre, le nombre de DDJ est divisé par le nombre total d'habitants (enfants compris). Par convention, les résultats sont présentés pour mille habitants et par jour (DDJ/1000H/J). Cet indicateur rend donc possible les comparaisons de consommations et permet de calculer, le cas échéant, une consommation moyenne internationale. La consommation hospitalière a, de surcroît, été rapportée à un second dénominateur - le nombre de journées d'hospitalisation - afin de tenir compte des variations de l'activité des établissements. En ce qui concerne les résultats élaborés à partir des données de la CNAMTS, la population retenue au dénominateur est constituée par le nombre total d'assurés bénéficiant des prestations du régime général. La version de la classification ATC utilisée est celle de janvier 2010. Lorsque le médicament est composé de deux substances actives, ce sont les règles de calcul fixées par l'OMS pour les associations qui ont été retenues. Enfin, en ce qui concerne la forme parentérale de l'amoxicilline associée à un inhibiteur d'enzyme (J01CR04), la consommation de la série entière a été calculée sur la base de la DDJ en vigueur depuis 2004 (soit 3 grammes par jour).

### **Données de l'Afssaps**

Les données utilisées proviennent des déclarations de ventes que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) adressent chaque année à l'Afssaps. Ces déclarations, prévues à l'article L 5121-17 et suivants du Code de la Santé Publique, présentent un caractère obligatoire et portent sur la totalité des spécialités commercialisées en France, qu'elles soient ou non remboursables aux assurés sociaux. Elles sont signalées dans ce rapport par la mention « source : Afssaps ».

### **Données de la CNAMTS**

Les données utilisées correspondent au dénombrement des remboursements d'antibiotiques (J01) effectués par le régime général, ventilés selon quatre critères : âge, sexe, lieu de résidence, spécialité du prescripteur. Le traitement de ces données et les calculs s'y rapportant ayant été effectués par l'Afssaps, les résultats présentés ici – comme les commentaires qui les accompagnent – relèvent de sa seule responsabilité et ne sauraient donc engager la CNAMTS. Elles sont signalées dans ce rapport par la mention « source : CNAMTS & Afssaps ».

---

<sup>1</sup> Ce qui est le cas, par exemple, pour l'amoxicilline, dont la DDJ est fixée par l'OMS à 1 gramme, alors que les AMM des spécialités dosées à 1 gramme mentionnent des posologies égales ou supérieures à 2 g.

## Champs couverts

Les données de l'Afssaps couvrent l'ensemble de la population française (France métropolitaine + DOM), et celles de la CNAMTS l'ensemble de la population affiliée au régime général (France métropolitaine + DOM, y compris les sections locales mutualistes). En ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques retenues, les champs se recouvrent presque entièrement : il n'existe que deux antibiotiques non remboursables aux assurés sociaux et, de surcroît, leur niveau de ventes est faible.

## I. LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE

### I.1 Sur le plan quantitatif, la consommation a diminué de 16% en 10 ans, mais une nouvelle tendance à la hausse semble se dessiner

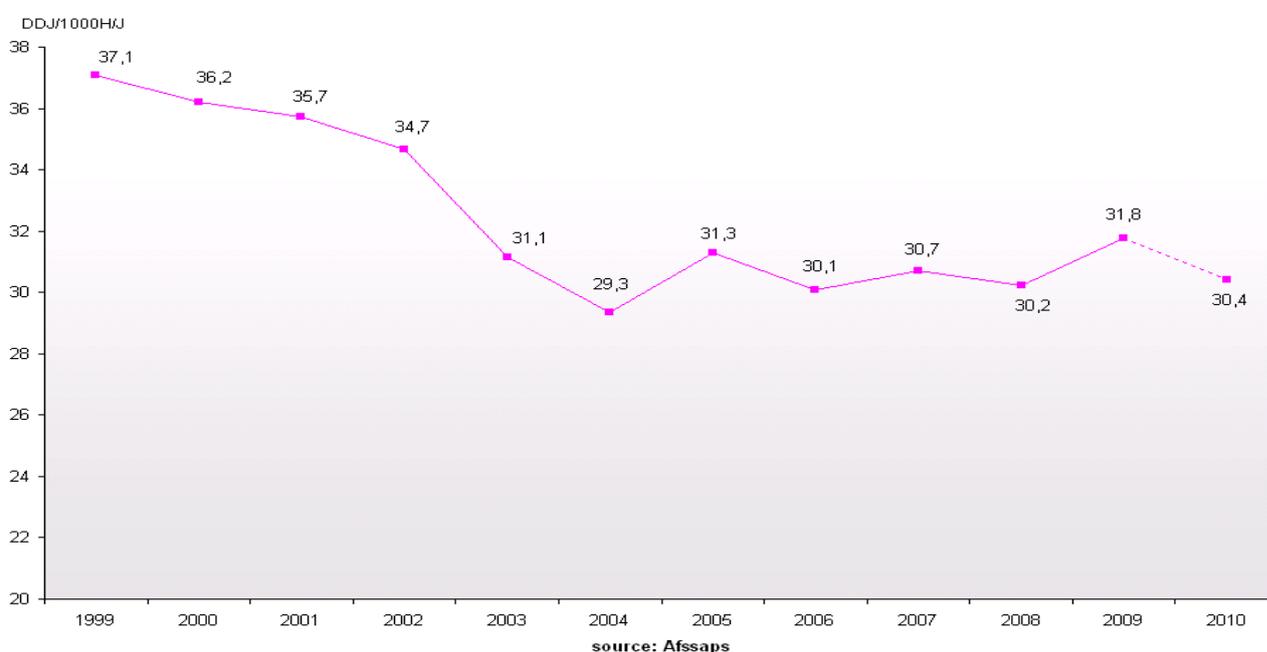


Figure n° 1 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule

**La consommation totale d'antibiotiques en France a diminué de 14% à 16%<sup>2</sup> au cours de ces dix dernières années** : cette évolution est la résultante de la baisse de toutes les prescriptions médicales en ville comme à l'hôpital.

Cette tendance est marquante au regard des évolutions observées dans les autres grandes classes thérapeutiques<sup>3</sup> dont la consommation a augmenté ou s'est, au mieux, stabilisée.

<sup>2</sup> A partir de l'estimation de la consommation 2010, encore provisoire, la baisse entre 2000 et 2010 serait de 16%

<sup>3</sup> Cf. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux. Afssaps 2010.

La lecture du graphique montre néanmoins que ce mouvement a été plus accentué en début de période : depuis 2005, les évolutions sont irrégulières et s'inscrivent dans une légère tendance à la hausse. Plusieurs facteurs permettent d'expliquer que ces variations aient été de plus grande ampleur durant les premières années de la décennie. Tout d'abord, au niveau européen, le Conseil de l'Union européenne s'est préoccupé du problème de la résistance aux antibiotiques en adoptant une résolution (1999) puis une recommandation (2001). Ces documents invitaient les états membres à définir des stratégies pour enrayer le développement de la résistance aux antibiotiques et à renforcer la collecte d'informations sur leur prescription et sur leur utilisation. De surcroît, deux programmes européens, spécifiquement dédiés au suivi de la résistance aux antimicrobiens (EARSS) et au suivi des consommations (ESAC), ont été lancés et ont bénéficié d'un financement communautaire. En France, un Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques a été mis en place dès novembre 2001. De nombreuses actions ont été ensuite engagées, notamment par l'assurance maladie dont les premières campagnes auprès du public ont significativement contribué à la baisse du niveau des consommations en ville. A l'hôpital, avant même la signature en 2006 d'un accord tripartite entre le Ministère de la Santé, les organismes d'assurance maladie et les fédérations professionnelles hospitalières, des actions ont été menées au sein des établissements afin de réduire les consommations et d'optimiser les prescriptions. Les évolutions de ces dernières années conduisent néanmoins à se demander si cette dynamique ne s'est pas un peu essoufflée.

## I.2 Moins de nouveaux antibiotiques et plus de substances génériques sont commercialisés en France

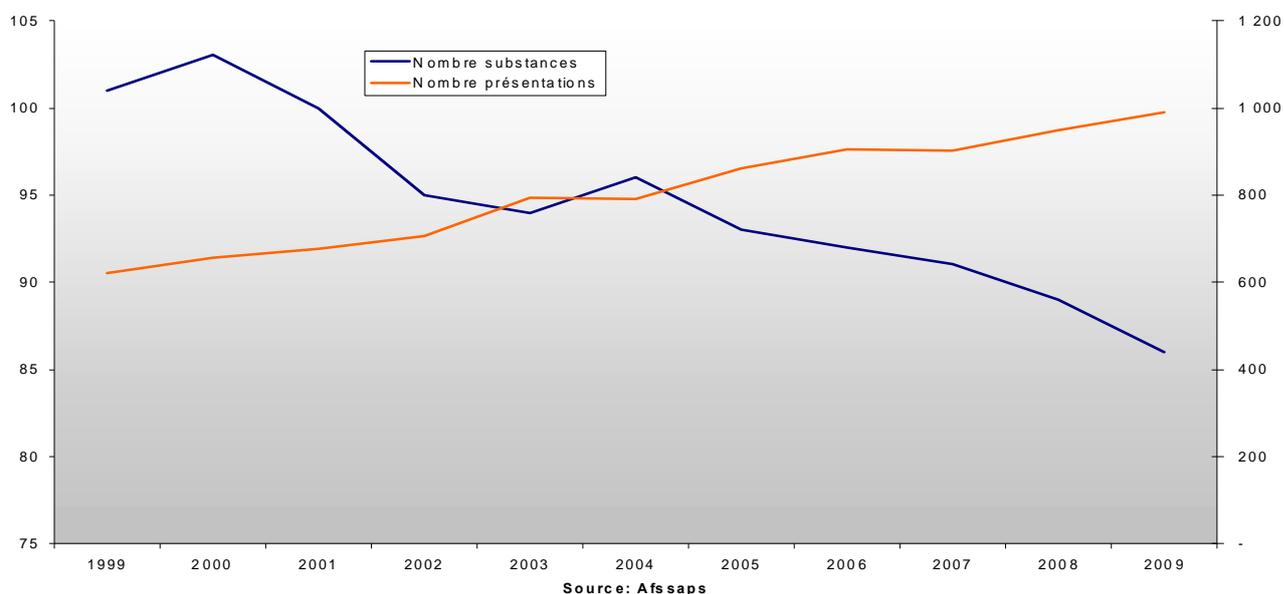


Figure n°2 : Evolution du nombre d'antibiotiques commercialisés en France

**Au cours de la période, le nombre de substances antibiotiques (à usage systémique, seules ou en association) disponibles en France a diminué de 15%, passant de 101 à 86.**

Ce solde négatif résulte de l'arrêt de commercialisation de vingt-cinq substances, alors que **seules dix nouvelles substances (ou associations de substances) ont été commercialisées** (la liste de ces substances est présentée en annexe 1).

Même si la situation varie d'une classe d'antibiotiques à l'autre, il n'y en a aucune - à l'exception des macrolides - dans laquelle au moins une substance active n'ait été retirée du marché par l'entreprise qui la commercialisait. Cette évolution confirme que l'innovation thérapeutique est désormais trop modeste pour assurer le renouvellement du marché et a eu pour corolaire un développement important du marché des génériques. Ainsi, en **2009, les génériques représentaient 69,6% de la consommation d'antibiotiques en ville** (exprimée en nombre de DDJ) et, lorsqu'on y ajoute les spécialités de référence (ou princeps) du Répertoire de l'Afssaps, cette proportion s'élève à **81,6%**. La part des médicaments brevetés dans la consommation est donc désormais très restreinte.

Globalement, l'usage préférentiel des génériques dans cette classe thérapeutique est une évolution satisfaisante, mais le flux très faible d'enregistrement de molécules nouvelles et innovantes est préoccupant.

En effet, compte tenu du niveau de résistance de certaines bactéries aux antibiotiques disponibles, l'appauvrissement progressif de « l'offre » concourt à restreindre l'éventail des solutions de recours (antibiotiques dits « de réserve »). Il s'agit là d'un problème très spécifique aux antibiotiques, dont la résolution est cruciale pour éviter les impasses thérapeutiques auxquelles sont déjà confrontés les prescripteurs<sup>4</sup>.

### **I.3 Répartition de la consommation d'antibiotiques entre le secteur de ville et l'hôpital en 2009**

En volume, et en dose journalière les antibiotiques sont plus largement utilisés dans le secteur de ville que dans le secteur hospitalier.

- la consommation dans le secteur de ville représente 137 millions d'unités (boîtes) vendues, avec un chiffre d'affaires (en prix fabricant) de 686 millions d'euros et une consommation en Dose définie journalière par 1000 habitants de 29,6.
- la consommation dans le secteur hospitalier représente 20 millions d'unités vendues, avec un chiffre d'affaires (en prix fabricant) de 166 millions d'euros et une consommation en Dose définie journalière par 1000 habitants de 2,2.

---

<sup>4</sup> Selon un rapport conjoint de l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) et de l'EMA (European Medicines Agency), 25 000 patients seraient morts en 2007 d'infections liées à des bactéries multi-résistantes, et qui n'ont pu être traitées faute d'antibiotique efficace.

## II. EVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES DANS LE SECTEUR DE VILLE

### II.1 La baisse de consommation a surtout porté sur le début de la dernière décennie

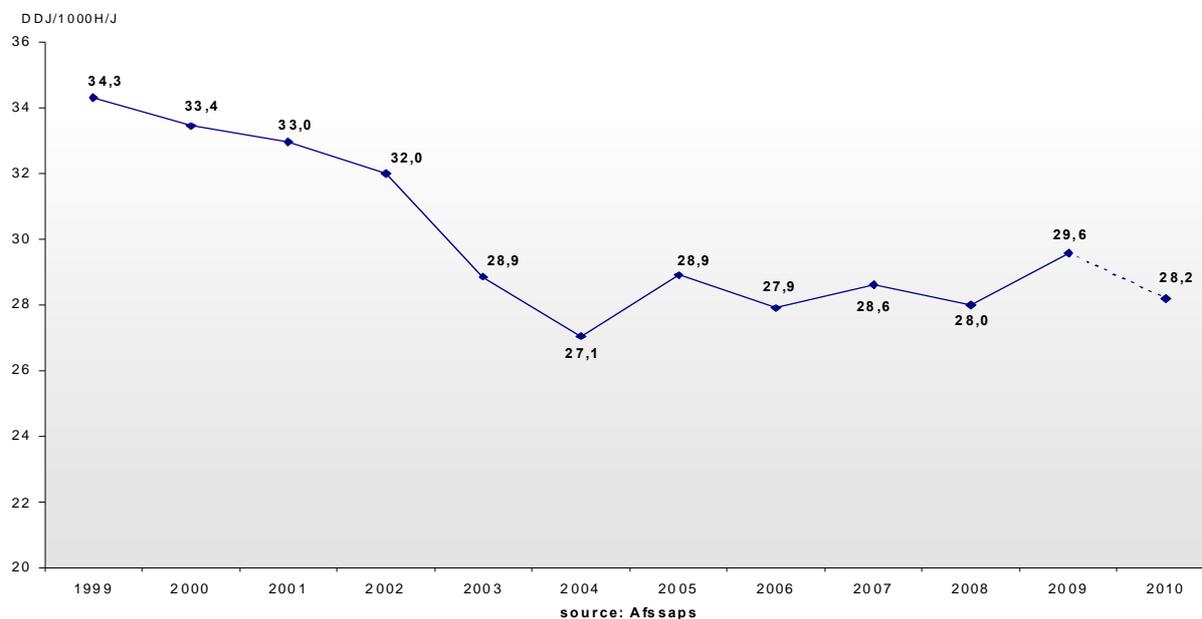


Figure n°3 : Evolution de la consommation des antibiotiques en ville

La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

**La consommation des antibiotiques délivrés en ville a diminué mais surtout lors des cinq premières années de la décennie.** Ce mouvement de baisse a donc, en grande partie, coïncidé avec la mise en place du premier plan « antibiotiques » et le lancement de la première campagne nationale de l'assurance maladie. **Depuis 2005, l'évolution a été irrégulière mais s'inscrit néanmoins dans une légère tendance à la hausse** (les mouvements de baisse ne compensant pas totalement les mouvements de hausse).

Cette reprise s'est surtout manifestée en 2009 : elle pourrait être en partie expliquée par une incidence plus forte de pathologies hivernales et de syndromes grippaux observés.<sup>5</sup> Les premiers éléments disponibles concernant 2010 montrent que la consommation a de nouveau diminué. Il sera également noté que l'incidence des syndromes grippaux a été très faible en 2010 et a donc – compte tenu des habitudes de prescription observées - représenté un facteur de modération<sup>6</sup>.

<sup>5</sup> Les données des baromètres de prescription (IMS Heath) indiquent que les maladies virales ont constitué le premier motif de prescription en 2009, confirmant ainsi que la part des consommations non justifiées demeure encore importante.

<sup>6</sup> En effet, les données du réseau Sentinelle <http://www.sentiweb.fr> montrent que le nombre estimé de syndromes grippaux était estimé à 1,1 million en 2010, contre 6,6 millions en 2009 et 3 millions en 2008.

Si au cours de ces cinq dernières années, les réductions de consommation observées ont été moins fortes, il convient cependant de relativiser l'importance qu'il faut attribuer à cette nouvelle tendance et ne pas sous-estimer les résultats obtenus.

En effet, malgré le nombre exceptionnellement élevé des syndromes grippaux en 2009, la consommation d'antibiotiques s'est établie à un niveau nettement inférieur à celui du début des années 2000.

D'autre part, il faut prendre en compte que le vieillissement de la population française constitue un facteur d'accroissement de la consommation d'antibiotiques : les personnes âgées de plus de 64 ans consomment davantage que le reste de la population (cf. p.14).<sup>7</sup> Ce facteur, toutefois, n'est pas spécifique à la France : il concerne également les pays européens qui ont réussi à maintenir un usage modéré des antibiotiques<sup>8</sup>.

Dans ces conditions, l'évolution récente des consommations confirme que des habitudes de prescription ont, elles aussi, évolué.

## II.2 La consommation d'antibiotiques en ville a évolué sur le plan qualitatif

Classe ATC							% variation moyenne annuelle
	1999	2002	2005	2007	2008	2009	
J01A - Tétracyclines	3,1	3,4	3,4	3,3	3,4	3,4	0,9%
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	17,5	16,3	14,4	15,0	14,7	16,1	-0,8%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	12,5	9,1	7,7	8,1	8,2	9,0	-3,2%
dont J01CR - Association de pénicillines	4,3	6,4	6,1	6,3	6,0	6,5	4,2%
J01D - Autres bêtalactamines	4,8	3,7	3,2	3,0	2,5	3,0	-4,8%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	1,8	0,6	0,2	0,1	0,1	0,1	-26,2%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	1,8	1,4	1,3	1,0	0,8	0,9	-6,4%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	1,3	1,7	1,7	1,9	1,7	1,9	4,0%
J01E - Sulfamides et triméthoprime	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	-2,2%
J01F - Macrolides	5,7	5,2	4,5	4,1	4,1	4,1	-3,1%
J01G - Aminosides	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	-1,0%
J01M - Quinolones	1,9	2,1	2,2	2,2	2,1	2,0	0,5%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	0,7	0,8	0,6	0,5	0,5	0,6	-2,2%
<b>Total (nombre DDJ/1000H/J)</b>	<b>34,3</b>	<b>32,0</b>	<b>28,9</b>	<b>28,6</b>	<b>28,0</b>	<b>29,6</b>	<b>-1,4%</b>

Source : Afssaps

Tableau n°1 : Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques

Au cours de la période observée, la consommation a diminué dans la plupart des classes.

Seules quatre d'entre elles se caractérisent par une augmentation de leur usage (toujours exprimé pour 1000 habitants et par jour). Il s'agit des tétracyclines, des

<sup>7</sup> On peut estimer que l'augmentation progressive de la part des personnes de 65 ans et plus dans la population accroît, chaque année, toutes choses étant égales par ailleurs, la consommation de 0,013 DDJ/1000H/J.

<sup>8</sup> Voir pages 20 et 21 les comparaisons européennes.

associations de pénicillines (c'est-à-dire, pour l'essentiel, l'amoxicilline associée à un inhibiteur d'enzyme), des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et des quinolones. L'augmentation de la consommation de ces deux dernières classes est préoccupante car elle sélectionne plus facilement les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu. En ce qui concerne les quinolones, la progression a toutefois été plus modérée, ce qui semble montrer que les recommandations spécifiques de bon usage ont été suivies.

Classe ATC	Part dans la consommation 1999	Part dans la consommation 2009
J01A - Tétracyclines	9,0%	11,4%
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	51,1%	54,3%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	36,5%	30,4%
dont J01CR - Association de pénicillines	12,6%	21,9%
J01D - Autres bêtalactamines	14,0%	10,0%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	5,3%	0,3%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	5,3%	3,2%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	3,8%	6,5%
J01E - Sulfamides et triméthoprime	1,5%	1,4%
J01F - Macrolides	16,5%	14,0%
J01G - Aminosides	0,2%	0,2%
J01M - Quinolones	5,5%	6,8%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	2,0%	1,9%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

Source : Afssaps

Tableau n°II : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville et. Comparaisons 1999-2009

La décomposition de la consommation par grande classe met en évidence que **les pénicillines sont les antibiotiques les plus largement utilisés.**

Pris dans leur ensemble, **les bêta-lactamines (J01C+J01D) représentent près des deux tiers de la consommation ambulatoire.**

Les macrolides constituent la seconde grande classe (ATC, niveau 2) la plus consommée. Parmi les autres classes dont les médicaments sont fréquemment prescrits figurent les tétracyclines, les quinolones ainsi que les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, dont la part a fortement progressé.

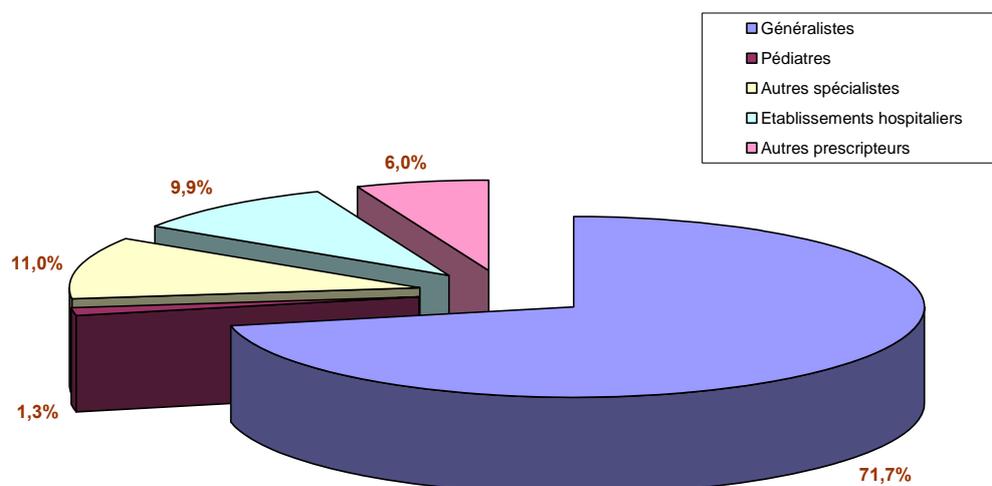
La comparaison des classes dans la consommation de ces dix dernières années montre la **part croissante des associations de pénicillines, qui est passée de 12,6% à 21,9%** (soit +73%).

A l'inverse, les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération ne sont presque plus consommées et l'utilisation des céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération a fortement diminué.

La diminution de la consommation des macrolides doit être également notée.

## II.3 Analyse des prescriptions d'antibiotiques en ville en 2009

*Les prescriptions sont majoritairement réalisées par les médecins généralistes*



Source: CNAMTS & Afssaps

*Figure n°4 : Part relative des prescriptions d'antibiotiques en ville selon les prescripteurs*

**71,7% des prescriptions d'antibiotiques en ville ont été réalisées par un médecin généraliste.**

11% des prescriptions sont réalisées par d'autres spécialistes.

Il faut relever la part relativement importante - 9,9% - des consommations ayant pour origine une prescription d'origine hospitalière.

La part des pédiatres - 1,3% - semble faible, mais elle peut être sous-évaluée en raison des modalités de calcul retenues.<sup>9</sup>

Les « autres prescripteurs » regroupent essentiellement les dentistes.

---

<sup>9</sup> En effet, la consommation des enfants et des nourrissons est – par convention - mesurée à partir de la posologie standard définie pour un adulte (DDJ), toujours plus élevée. Une boîte d'antibiotiques prescrite à un nourrisson ou à un enfant « produira » donc un nombre de journées de traitement - et donc de DDJ - plus faible qu'il ne l'est en réalité (puisque la posologie effective est inférieure à la posologie théorique). De surcroît, la mesure de la consommation de la population la plus jeune doit, bien entendu, prendre en compte les prescriptions faites par les généralistes et par les autres spécialistes (notamment les O.R.L.)

## La consommation varie selon l'âge des patients

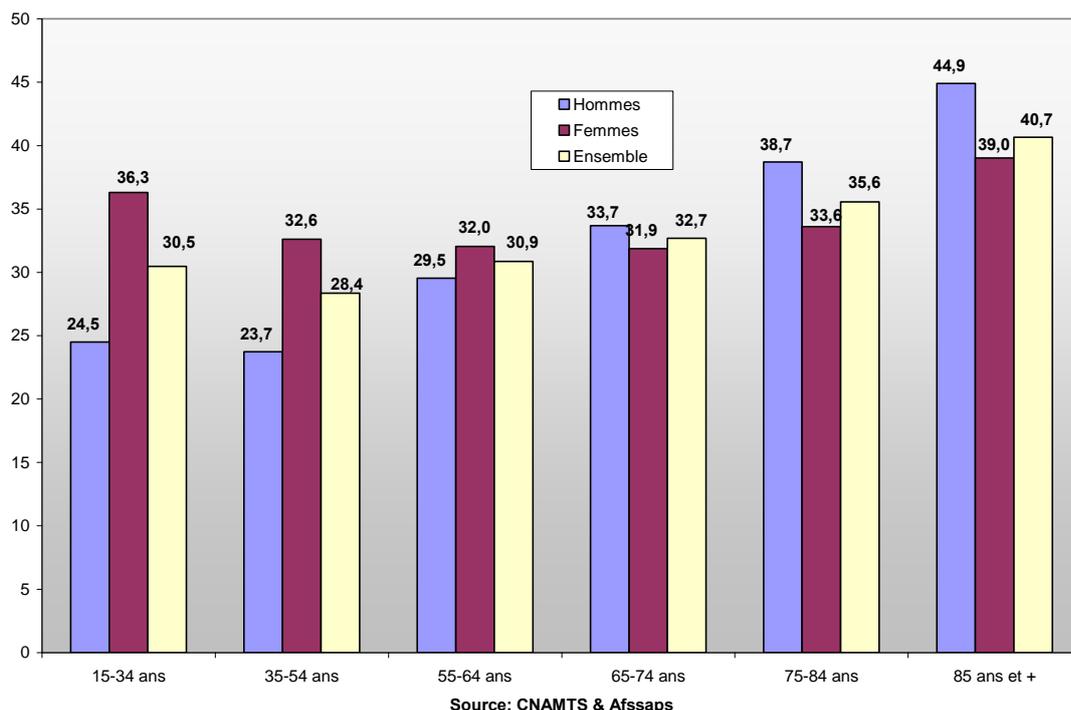
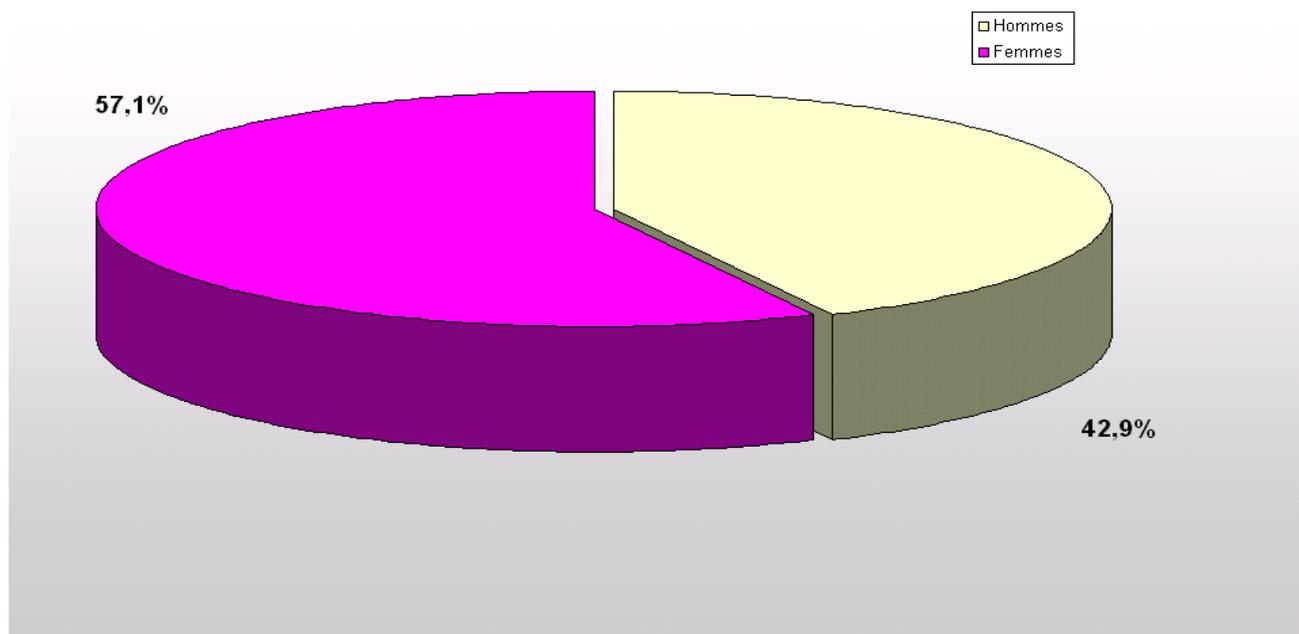


Figure n° 5 : Variations de la consommation selon les tranches d'âge

Pour les raisons déjà indiquées liées à la méthode de calcul, la consommation des enfants ne peut pas être correctement mesurée à partir des DDJ fixées pour un adulte. Aussi la figure n°5 n'indique-t-elle pas le niveau apparent de consommation de la population âgée de moins de quinze ans.

Entre 15 et 54 ans, la consommation des femmes est significativement plus élevée que celle des hommes (particulièrement entre 15 et 34 ans). En revanche, cet écart s'atténue pour la tranche d'âge 55-64 ans, et s'inverse même pour les tranches d'âge supérieures, caractérisées par une forte consommation masculine. Plus généralement, il apparaît que la consommation progresse rapidement à partir de 65 ans et atteint des niveaux très élevés pour la population âgée de plus de 84 ans. . .

*Globalement la consommation est majoritaire chez les patients de sexe féminin*



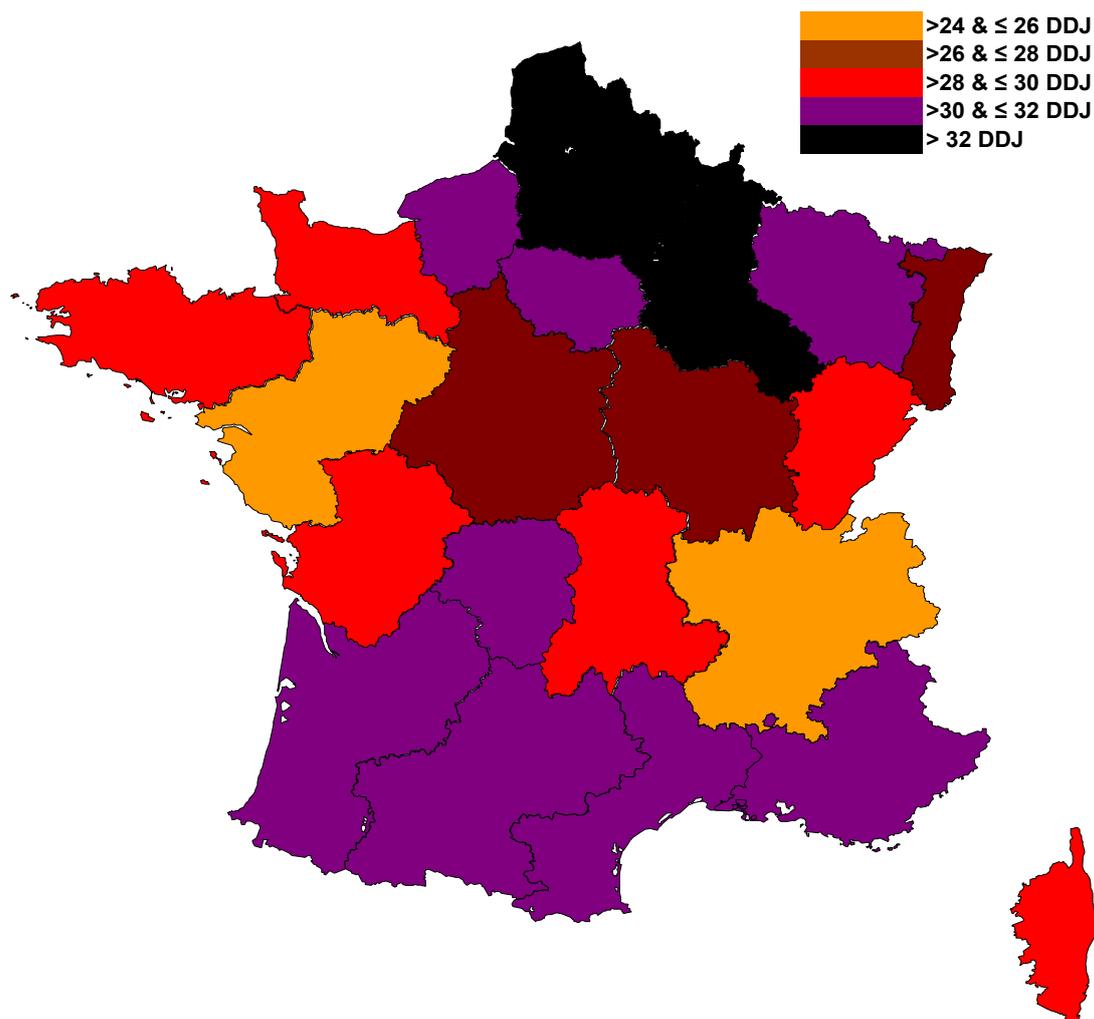
Source : CNAMTS & Afssaps

*Figure n° 6 : Répartition de la consommation d'antibiotiques selon le sexe*

En 2009, la consommation des femmes -57,1% - était significativement plus élevée que leur part dans la population affiliée au régime général : 52,3%. Cet écart peut être expliqué par la conjonction de plusieurs facteurs. En premier lieu, l'espérance de vie des femmes est supérieure à celle des hommes. Ainsi, parmi la population âgée de plus de 64 ans, la proportion des femmes s'élève à 59,5%. En second lieu, pour les tranches d'âges les plus fournies, la consommation des femmes est nettement supérieure à celle des hommes, notamment dans les tranches 15-34 ans et 35-54 ans. Bien qu'ils soient difficilement quantifiables, des facteurs liés aux modes de vie et aux habitudes familiales pourraient expliquer en partie cette consommation supérieure des femmes (par exemple, soins donnés par leurs mères à des enfants habituellement gardés en collectivité et ayant contracté une maladie infectieuse).

Ce déséquilibre entre hommes et femmes ne peut donc être que partiellement compensé par le fait que la consommation masculine est plus élevée dans les tranches d'âge supérieures (qui sont numériquement beaucoup moins fournies que les tranches d'âges correspondant à la population active).

## Il existe des disparités régionales dans la consommation d'antibiotiques



Source : CNAMTS & Afssaps

Figure n°7 : Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les Régions de France métropolitaine

La répartition de la consommation d'antibiotiques en ville fait apparaître d'importantes disparités régionales. Si l'on exclut les départements d'Outre-mer, dont le niveau de consommation est inférieur de 27% à celui des départements métropolitains, les régions du nord de la France sont celles où la consommation est la plus élevée, tandis que les régions Pays de la Loire et Rhône-Alpes se caractérisent par un niveau de consommation plus modéré (quoique supérieur à la moyenne européenne). De nombreux éléments (état de santé, espérance de vie à la naissance et à soixante ans, offre de soins, démographie, facteurs socio-économiques et culturels, impact des actions de bon usage engagées, etc.) doivent être pris en compte pour interpréter correctement ces différences régionales. L'espérance de vie d'une population, notamment, n'est que l'expression statistique de son état de santé et des facteurs de risques auxquels elle est exposée. Variant d'une région à l'autre, ces facteurs induisent, tout au long de la vie, des recours différenciés au système de soins et des niveaux de consommation différents. La complexité de l'analyse régionale des déterminants de la consommation montre qu'on ne peut opposer les régions dont le niveau de prescription est élevé à celles dont le niveau de prescription est plus modéré, sans prendre en compte la prévalence des maladies infectieuses et les inégalités régionales en matière de santé.

### III. LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES A L'HOPITAL

#### III. 1 Evolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers

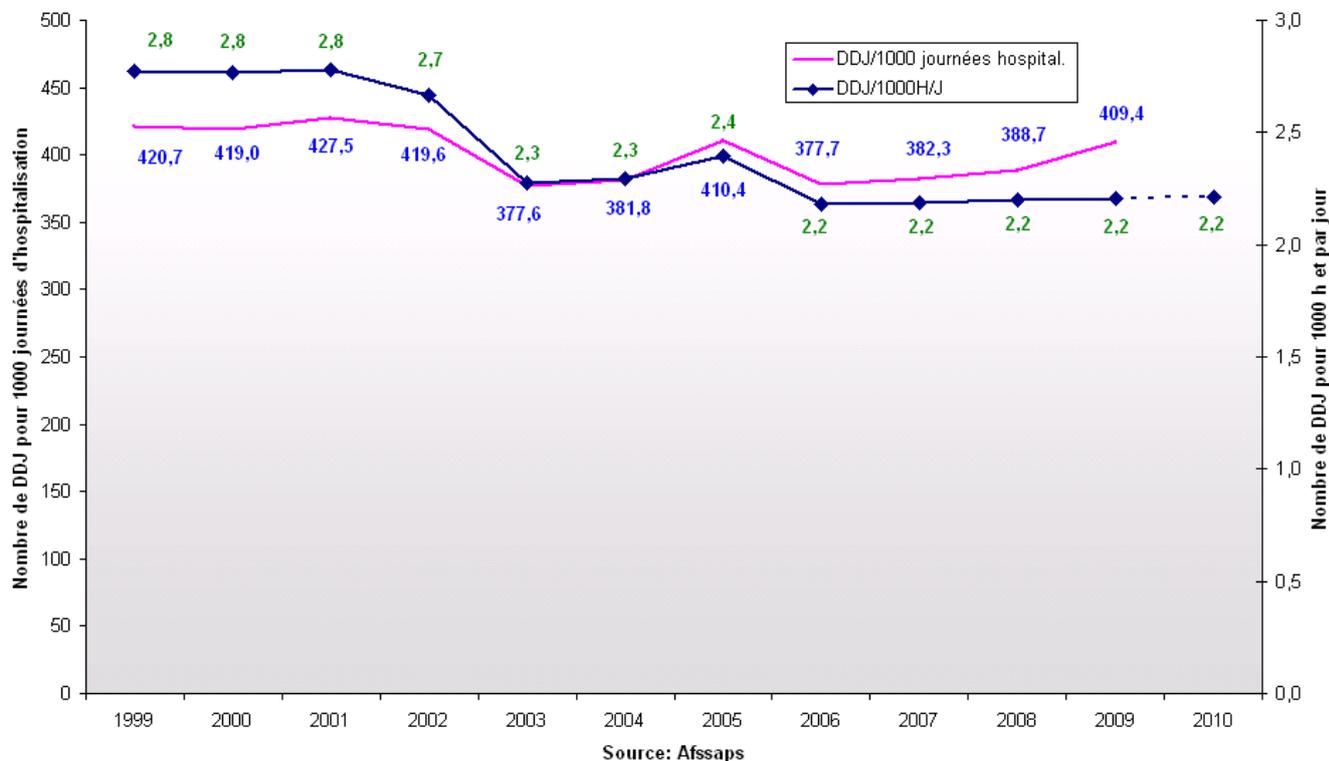


Figure n° 8 : Evolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital

Si en valeur absolue, la consommation d'antibiotiques est beaucoup plus élevée en ville qu'à l'hôpital, en valeur relative, le rapport s'inverse.

Ainsi, comme le montre la figure 8, près de 4 patients sur 10 hospitalisés ont reçu en 2009 un jour donné une dose d'antibiotique, alors qu'en ville ce taux journalier est inférieur à 30 personnes sur 1000 (cf. figure 3).

L'exposition aux antibiotiques est donc majeure à l'hôpital.

Sur l'ensemble de la période étudiée, la consommation a diminué. Comme en ville, la baisse a cependant été plus marquée au cours des premières années, tandis qu'une légère tendance à la reprise paraît caractériser la période la plus récente surtout si l'on prend en compte l'impact de l'évolution de la durée des séjours sur la consommation mesurée par jour d'hospitalisation.

En effet, on observe depuis plusieurs années une baisse du nombre de journées d'hospitalisation, alors que la population augmente. Il en résulte que la consommation peut paraître stable quand on la rapporte à la population (Dose définie journalière /1000 habitants), mais elle est en fait dans une tendance à la hausse lorsqu'on la rapporte au nombre de journées d'hospitalisation (dose définie journalière / 1000 journées d'hospitalisation)

Les premiers résultats de l'année 2010 s'inscrivent dans cette tendance.

Toutefois, en complément des données quantitatives sur l'évolution de l'activité hospitalière, dont l'interprétation peut être difficile<sup>10</sup>, des indicateurs qualitatifs sont nécessaires pour identifier tous les facteurs explicatifs des évolutions constatées (qu'il s'agisse d'antibiotiques ou d'autres médicaments).

### III.2 La consommation d'antibiotiques à l'hôpital évolue sur le plan qualitatif

Classe ATC							% variation
	1999	2002	2005	2007	2008	2009	moyenne annuelle
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	1,54	1,48	1,33	1,16	1,24	1,23	-2,2%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	0,70	0,54	0,46	0,40	0,43	0,41	-5,1%
dont J01CR - Association de pénicillines	0,72	0,85	0,79	0,68	0,74	0,74	0,3%
dont J01CR04 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,67	0,82	0,77	0,66	0,72	0,71	0,6%
dont J01CR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	6,6%
J01D - Autres bêtalactamines	0,34	0,28	0,28	0,24	0,23	0,27	-2,5%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	0,24	0,08	0,05	0,05	0,05	0,05	-13,9%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	0,03	0,06	0,03	0,02	0,02	0,03	-2,9%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	0,07	0,13	0,18	0,14	0,13	0,16	8,8%
dont J01DH - Carbapenems	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	6,6%
J01E - Sulfamides et triméthoprime	0,07	0,04	0,05	0,05	0,04	0,05	-3,3%
J01F - Macrolides	0,20	0,18	0,14	0,14	0,13	0,13	-4,2%
J01G - Aminosides	0,10	0,11	0,07	0,06	0,06	0,06	-5,0%
J01M - Quinolones	0,32	0,34	0,35	0,43	0,31	0,32	-0,1%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	0,17	0,12	0,14	0,13	0,13	0,13	-2,5%
Autres classes	0,04	0,13	0,03	0,03	0,03	0,03	-3,9%
<b>Total (nombre DDJ/1000H/J)</b>	<b>2,8</b>	<b>2,7</b>	<b>2,4</b>	<b>2,2</b>	<b>2,2</b>	<b>2,2</b>	<b>-2,3%</b>

Source : Afssaps

Tableau n° III : Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques à l'hôpital (classification ATC) en Dose Définie Journalière/1000 habitants/jour des principales classes d'antibiotiques

Sur l'ensemble de la période, **la consommation a diminué dans toutes les classes, à l'exception de trois : les associations de pénicilline, les carbapenems (dont la consommation a presque doublé entre 1999 et 2009 en passant de 0,0137 à 0,0261 DDJ/1000H/J), et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération.** Parmi les cinq céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération disponibles, la ceftriaxone était largement prédominante et représentait en 2009 plus de la moitié de la consommation totale. Il faut également relever que la consommation de quinolones est restée stable, en dépit de la tendance à la hausse observée jusqu'en 2007.

<sup>10</sup> Ainsi, la diminution du nombre de journées d'hospitalisation peut-elle résulter de facteurs différents qui auront, chacun, un impact spécifique sur la consommation de médicaments.

Classe ATC	Part dans la consommation 1999	Part dans la consommation 2009
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	55,5%	55,7%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	25,2%	18,8%
dont J01CR - Association de pénicillines	26,0%	33,6%
dont J01CR04 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	24,0%	32,3%
dont J01CR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme	0,5%	1,2%
J01D - Autres bêtalactamines	12,4%	12,1%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	8,6%	2,4%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	1,2%	1,1%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	2,5%	7,2%
dont J01DH - Carbapenems	0,5%	1,2%
J01E - Sulfamides et triméthoprim	2,4%	2,1%
J01F - Macrolides	7,0%	5,7%
J01G - Aminosides	3,5%	2,7%
J01M - Quinolones	11,5%	14,3%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	6,2%	6,0%
Autres classes	1,5%	1,3%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Tableau n° IV : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation à l'hôpital et. Comparaisons 1999-2009

Source : Afssaps

Globalement, les évolutions relevées au cours de ces dix dernières années confirment un usage très important des bêta-lactamines (J01C+J01D), avec un déplacement de la consommation au sein de ses différentes familles.

**A l'hôpital comme en ville, les pénicillines constituent la classe d'antibiotiques la plus utilisée.** L'amoxicilline demeure l'antibiotique de référence, mais le recours à l'association amoxicilline-acide clavulanique est beaucoup plus fréquent à l'hôpital qu'en ville. Même si cette association est la plus largement utilisée, il faut toutefois noter que le poids dans la consommation de la pipéracilline associée au tazobactam augmente. Les quinolones représentent la seconde classe la plus consommée à l'hôpital. La progression de leur usage a cependant été contenue. L'augmentation de la part relative des quinolones dans la consommation hospitalière résulte de ce que la consommation dans la plupart des autres classes a baissé, alors que celle des quinolones s'est stabilisée. Parmi les autres bêta-lactamines, alors que la consommation des céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> générations a diminué dans des proportions importantes, celle des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération mais également celle des carbapenems ont progressé fortement. En ce qui concerne les carbapenems, leur usage croissant est d'autant plus préoccupant que de nouvelles souches résistantes sont apparues.

Parmi les autres classes, il faut relever **une diminution de la part relative des macrolides**. La consommation hospitalière des autres classes est stable. Toutefois, parmi les « autres antibactériens » (J01X), un suivi attentif des consommations de la colistine doit être entrepris en raison du développement de souches bactériennes multi-résistantes.

## IV. LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN EUROPE

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Allemagne (données ESAC)	13,6	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9
Belgique (données ESAC)	26,2	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5
Bulgarie (données ESAC)	15,1	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6
Espagne (données ESAC)	20,0	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7
France (données Afssaps)	34,3	33,4	33,0	32,2	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6
Grèce (données ESAC)	30,7	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6
Italie (données ESAC)	24,5	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7
Pays-Bas (données ESAC)	10,0	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4
Pologne (données ESAC)	22,2	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6
République tchèque (données ESAC)	18,6	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4
Royaume Uni (données ESAC)	14,8	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3
Suède (données ESAC)	15,8	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9

*Tableau n° V : Comparaison des consommations antibiotiques de ville dans plusieurs pays européens, appréciée Dose Définie Journalière par 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)*

Source : European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) et Afssaps (pour les données françaises, également utilisées par ESAC). Le rapport 2009 présente des données pour 32 pays.

➤ En ce qui concerne le secteur ambulatoire en 2009, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union européenne était de l'ordre de 21,3 DDJ/1000J/H.

➤ **La consommation nationale (de 29,6 DDJ/1000H/J) reste donc très au dessus de la moyenne européenne et classe la France dans les pays à forte consommation.**

La consommation en Europe peut être schématiquement divisée en trois zones : les pays du Nord, faibles consommateurs d'antibiotiques, les pays de l'Est, consommateurs modérés et les pays du bassin méditerranéen, forts consommateurs. Toutefois, ces écarts tendent à se réduire au fil des années, même s'ils demeurent importants (il s'agit là aussi d'une tendance observable pour d'autres classes de médicaments que les antibiotiques).

Malgré les efforts de normalisation internationale, que reflète l'usage croissant des DDJ comme outil de mesure des consommations, les données comparatives doivent être interprétées avec prudence. Ainsi, la consommation réelle de l'Espagne est-elle probablement supérieure à celle qui ressort des données ESAC (bien que la réglementation actuelle l'interdise, certaines pharmacies continuent à délivrer sans prescription médicale des antibiotiques tels que l'amoxicilline : ces ventes ne sont pas prises en compte dans les statistiques officielles). De même, les statistiques

grecques intègrent des consommations qui ne sont habituellement pas comptabilisées dans le secteur ambulatoire (cliniques privées et maisons de retraites médicalisées, notamment), mais ce problème de champ statistique ne peut à lui seul expliquer ni le niveau très élevé de la consommation grecque ni l'évolution récente de cette consommation.

	2006	2007	2008	2009
Belgique (données ESAC)		1,9	1,7	
Danemark (données ESAC)	1,7	1,8	1,7	1,8
Finlande (données ESAC)	3,5	3,2	3,3	3,2
France (données Afssaps)	2,2	2,2	2,2	2,2
Grèce (données ESAC)				3,3
Italie (données ESAC)		1,5	2,3	
Lettonie (données ESAC)		3,5	3,0	2,2
Luxembourg (données ESAC)	2,1	2,2	2,1	2,2
Roumanie (données ESAC)				2,6
Russie (données ESAC)	2,1	2,2	1,9	1,8
Suède (données ESAC)	1,5	1,4	1,5	1,5

*Tableau n° VI : Comparaison des consommations antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, appréciée Dose Définie Journalière par 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J)*

*Source : European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) et Afssaps (pour les données françaises, également utilisées par ESAC). Le rapport 2009 présente des données 2009 pour 20 pays.*

➤ **En raison de difficultés de recueil, les données concernant la consommation à l'hôpital sont beaucoup moins nombreuses** que celles se rapportant à la ville : ainsi 15 pays (dont le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Italie) sur les 35 qui participent au projet ESAC n'ont pu, à ce jour, transmettre leurs résultats 2009 en ce qui concerne le secteur hospitalier. De surcroît, les résultats disponibles sont plus difficiles à interpréter car les problèmes de champ couverts par les statistiques hospitalières (centres de soins, maisons de retraite médicalisées, etc.) se posent avec beaucoup plus d'acuité que dans le secteur ambulatoire. Parmi les pays qui ont répondu en 2009, la France se situait au cinquième rang, avec une consommation de 2,2 DDJ/1000H/J, derrière la Grèce (3,3), la Finlande (3,2), la Roumanie (2,6) et le Luxembourg (2,2). La place qu'occupe la France ne pourra cependant être déterminée avec certitude que lorsque le niveau de consommation des pays les plus peuplés d'Europe sera connu et pourra être exprimé en prenant en compte l'activité hospitalière.

Les données présentées dans ce rapport apportent une information quantitative aussi complète et aussi détaillée que possible sur la consommation des antibiotiques en France. Cet état des lieux, ainsi que les analyses qui l'accompagnent, doivent cependant être enrichis par des éléments qualitatifs portant sur les pathologies traitées, sur le recours aux soins, sur les caractéristiques des consultations médicales, etc. Ces informations complémentaires, qui permettraient de mieux appréhender l'évolution des pratiques médicales, ne concernent pas seulement le secteur ambulatoire. Dans le secteur hospitalier, des données détaillées par typologies de services, et par groupes homogènes de malades, seraient bien sûr utiles pour relier les consommations aux patients et aux pathologies qui ont justifié leur hospitalisation.

Ce rapport ne prétend donc pas restituer toutes les informations qu'il serait utile de connaître concernant l'usage des antibiotiques. En retraçant la consommation au cours de ces dix dernières années, il a pour ambition d'apporter les éléments quantitatifs indispensables à toute réflexion et de favoriser de nouveaux travaux qui, davantage axés sur les aspects qualitatifs, aideraient à approfondir l'analyse de la consommation d'antibiotiques et de ses déterminants. Les données présentées tout au long de ce rapport montrent, en effet, que la situation française est loin d'être satisfaisante, même si d'incontestables résultats ont été obtenus. Certaines évolutions peuvent même être jugées préoccupantes, qu'il s'agisse de l'extension de l'usage des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, d'un recours de plus en plus fréquent à l'association amoxicilline-acide clavulanique, dont la justification n'a pas été démontrée, ou - concernant le secteur hospitalier - l'usage accru des carbapénems et de la colistine. La pertinence des choix mérite un examen d'autant plus attentif que le développement des souches résistantes crée déjà des situations d'impasse thérapeutique. Situations auxquelles il ne saurait être remédié à brève échéance par l'introduction de nouvelles molécules : l'innovation est en effet très peu active dans ce domaine. Dans un tel contexte, il est indispensable que les prescripteurs établissent toujours une distinction entre les antibiotiques de première ligne et les antibiotiques de recours (comme les carbapénems) qui, encore plus que les autres antibiotiques, doivent être considérés comme une ressource rare dont l'utilisation doit être limitée à des cas pleinement justifiés.

Rapport coordonné par Philippe Cavalier, avec la collaboration de Catherine Desmares(Afssaps).

Nous tenons tout particulièrement à remercier la CNAMTS qui a mis à notre disposition ses données et les a enrichies de ses commentaires. Nos plus vifs remerciements aux Pr D. Vittecocq, Dr R.Cohen et Pr B. Schlemmer pour leurs commentaires et contributions.

## ANNEXE 1. Les substances antibiotiques : bilan 1999-2009

Substance(s) active(s)	Classe ATC	Commercialisé depuis:	Arrêt de commercialisation en:
Quinupristine/dalfopristine	Streptogramines (synergistines)	2000	
Lévofloxacine	Fluoroquinolones	2000	
Linézolide	Autres antibactériens	2001	
Méropénem	Carbapénems	2002	
Télithromycine	Macrolides	2002	
Moxifloxacine	Fluoroquinolones	2002	
Ertapénem	Carbapénems	2004	
Tigécycline	Tétracycline	2006	
Daptomycine	Autres antibactériens	2007	
Doripénem	Carbapénems	2009	
Oxolinique acide	Autres quinolones		1999
Amphotéricine B/Tétracycline	Tétracycline		2000
Oxytétracycline en association	Tétracycline		2000
Sulfadiazine et triméthoprim	Associations de sulfamides et de triméthoprim		2000
Xibornol	Autres antibactériens		2000
Tétracycline	Tétracycline		2001
Sulbactam	Inhibiteurs de betalactamases		2001
Céfopérazone	Céphalosporine		2001
Dibékacine	Autres aminosides		2001
Sparfloxacine	Fluoroquinolones		2001
Rosoxacine	Autres quinolones		2001
Oxytétracycline	Tétracycline		2002
Ceftizoxime	Céphalosporine		2002
Céfotétan	Céphalosporine		2004
Triméthoprim	Triméthoprim et derives		2004
Clofoctol	Autres antibactériens		2004
Isépamicine	Autres aminosides		2005
Nalidixique acide	Autres quinolones		2005
Bacampicilline	Penicillines a large spectre		2006
Nitroxoline	Autres antibactériens		2006
Pivampicilline	Penicillines a large spectre		2007
Céfapirine	Céphalosporine		2007
Céfalotine	Céphalosporine		2008
Cefsulodine	Céphalosporine		2008
Spectinomycine	Autres antibactériens		2008

source: Afssaps