

Évolution des antibiotiques remboursés de 2015 à 2021

Impact des récentes mesures gouvernementales et du COVID-19 sur l'usage des antibiotiques et spécificités chez les dentistes

Jesse Berwouts et Rose-Marie Ntahonganyira — Service d'étude
Kris Van haecht et Denis Delvenne — Direction Politique

Résumé

La surconsommation d'antibiotiques en Belgique constitue une menace sérieuse pour la santé publique. Les antibiotiques conduisent en effet à l'apparition de bactéries résistantes, ce qui rend le traitement de certaines maladies de plus en plus difficile. Par conséquent, leur utilisation doit être limitée aux cas où ils sont absolument nécessaires. Pour endiguer le problème de la résistance aux antimicrobiens, les règles de remboursement ont été renforcées en 2017 et 2018, et les gouvernements ont lancé un plan d'action en 2019 pour encourager une utilisation moindre et meilleure des antibiotiques.

Dans cette étude, nous examinons l'efficacité de ces initiatives en suivant l'évolution du nombre d'utilisateurs et du volume d'antibiotiques (remboursés). Nous étudions également l'impact de la pandémie de coronavirus sur l'utilisation des antibiotiques et accordons une attention particulière à certains groupes spécifiques d'antibiotiques. Enfin, nous analysons spécifiquement le comportement de prescription des dentistes concernant certains antibiotiques qui ne sont pas recommandés pour l'usage dentaire.

Les résultats de nos analyses montrent que les incitations purement financières ne sont pas suffisantes pour encourager un usage moindre et plus correct des antibiotiques. De plus, il semble que les baisses des antibiotiques remboursés aient été beaucoup plus fortes après les mesures de confinement pendant la pandémie, que les baisses consécutives aux mesures politiques. Enfin, nous constatons que les dentistes prescrivent encore beaucoup d'antibiotiques non recommandés. Il est donc nécessaire de sensibiliser davantage les médecins et les utilisateurs finaux.

Mots clés : antibiotiques, surconsommation, résistance aux antimicrobiens, mesures politiques, quinolones, spiramycine, COVID-19, dentistes

1. Introduction

Dans un pays prospère et de haute technologie comme la Belgique, nous disposons pour presque chaque maladie d'un médicament adapté. Malheureusement, nous le prenons un peu trop au pied de la lettre, ce qui nous pousse parfois à prendre des antibiotiques plus souvent que nécessaire. Nous sommes donc également connus pour être l'un des plus gros utilisateurs d'antibiotiques de l'Union européenne (Tyrstrup et al., 2017). Cependant, le vieil adage de nos grands-mères « si ça ne fait pas de bien, ça ne fait pas de mal » n'est pas transposable à notre utilisation excessive d'antibiotiques : si on peut tuer presque toutes les bactéries qui nous rendent malades avec un antibiotique, les quelques bactéries survivantes peuvent transmettre leur résistance à ce médicament à une nouvelle génération de bactéries beaucoup plus difficiles à combattre avec des antibiotiques. Ainsi, par l'utilisation inconsidérée des antibiotiques, nous encourageons la résistance aux antimicrobiens et risquons de créer une armée de « superbactéries » contre lesquelles les médicaments disponibles sont beaucoup moins efficaces (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Bien que la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC, 2020) indique que tant l'utilisation des antibiotiques que la résistance aux antimicrobiens ont diminué en Belgique au cours de la dernière décennie, elle précise que les bactéries résistantes posent toujours un grave problème en Europe. Chaque année, cela provoque environ 33.000 décès dus à une infection bactérienne non traitable — une morbidité comparable à celle de la grippe, de la tuberculose et du sida réunis. Afin d'endiguer l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens, les organisations de santé de notre pays se sont fortement engagées en faveur de l'antibiogouvernance, un ensemble coordonné de stratégies visant à promouvoir un usage avisé des antibiotiques afin de freiner la résistance aux antimicrobiens (Leroy et al., 2019). Ces initiatives ont pris forme au cours de la dernière décennie grâce, par exemple, à la modification des règles de remboursement et aux campagnes de sensibilisation menées par des instances telles que la BAPCOC.

L'objectif de cette étude est de dresser un état des lieux exploratoire de l'utilisation des antibiotiques suite à trois de ces mesures d'antibiogouvernance :

- 1) le transfert des antibiotiques vers une catégorie de remboursement plus stricte en 2017,
- 2) les règles de remboursement modifiées pour les quinolones en 2018,
- 3) la mise en œuvre du plan d'action *One Health* en 2019 (Leroy et al., 2019).

Dans le même temps, nous voulons évaluer l'impact sur l'utilisation des antibiotiques d'une période sur laquelle nous avons moins de prise : la pandémie de coronavirus de mars 2020 et les confinements qui y étaient associés. Enfin, nous accordons une attention particulière à certains groupes spécifiques d'antibiotiques fréquemment utilisés (amoxicilline avec/sans acide clavulanique et antibiotiques de deuxième ligne) et à l'utilisation d'antibiotiques non conseillés en pratique dentaire sur la base des récentes recommandations du KCE (Leroy et al., 2020). Notre question générale de recherche reste donc assez large, exploratoire et composite : quel est l'impact des récentes mesures gouvernementales et de la pandémie de coronavirus sur l'utilisation des antibiotiques en Belgique, et dans quelle mesure constate-t-on des irrégularités au sein de la pratique dentaire ?

2. Méthodologie

Pour répondre aux questions de recherche ci-dessus, nous considérons les données sur les antibiotiques entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2021. Les médicaments repris dans l'analyse concernent le code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, un système de classification des médicaments) J01 ; ce code désigne les agents antibactériens à usage systémique. Une exception à cette délimitation est le métronidazole dans les analyses chez les dentistes, un médicament qui n'est pas à proprement parler un antibiotique mais qui est néanmoins mentionné dans les directives du KCE (2020) pour un usage rationnel des antibiotiques en pratique dentaire. Ces délimitations de temps et de type s'appliquent à toutes les analyses énumérées ci-dessous.

Pour une évaluation de l'utilisation globale des antibiotiques et des groupes spécifiques, nous utilisons les données des antibiotiques remboursés aux membres de la MC et délivrés dans les pharmacies publiques. Pour les analyses plus spécifiques des types d'antibiotiques et des ventilations par spécialité, seul le code ATC correspondant à l'antibiotique en question est examiné ou filtré selon le type de prescripteur (dentiste, généraliste ou spécialiste). Le cas échéant, l'analyse est également scindée par caractéristiques des utilisateurs ou des prescripteurs, telles que la région ou l'âge. Les variables d'analyse pour évaluer l'utilisation sont le nombre d'utilisateurs ayant eu au moins une prescription remboursée par la Mutualité chrétienne dans la période considérée (mois, trimestre ou année) ; le volume en doses journalières

définies (DDD) dans cette période ; et le montant total restant à charge du patient et/ou de l'assurance obligatoire. En nous focalisant sur l'utilisation, nous considérons généralement le nombre d'utilisateurs et le volume. Comme notre base de données de facturation pour les médicaments délivrés en officine publique ne contient pas de données diagnostiques, pour une analyse approfondie des quinolones remboursées, nous utilisons notre base de données des autorisations de remboursement pour les médicaments du chapitre IV¹, dans lequel les données diagnostiques sont bien enregistrées (INAMI, 2018).

3. Résultats

3.1. Chiffres globaux

Le tableau 1 et la figure 1 montrent une tendance générale à la baisse de l'utilisation des antibiotiques en Belgique au fil des ans, ce qui a également été noté par Bruyndonckx et collègues (2020). On constate également que le nombre d'utilisateurs et le volume ont connu des évolutions similaires. En outre, nous observons que les coûts pour

l'assurance ont diminué de manière disproportionnée et que les coûts à la charge du patient ont en revanche augmenté. Ces différences ne sont pas une surprise, car les modifications dans le remboursement signifient que davantage de coûts sont effectivement supportés par le patient. Nous constatons des baisses plus marquées après 2018 et surtout en 2020, ce qui pourrait être dû à la modification des règles de remboursement des quinolones et à la crise du COVID-19, respectivement. Dans les analyses ci-dessous, nous examinons de plus près des antibiotiques et des périodes spécifiques.

Pour évaluer les chiffres globaux, nous nous baserons tout d'abord sur l'évolution des données pour les médicaments remboursés et délivrés en officines publiques dans la Figure 1 et la Figure 2. Une tendance générale qui se dégage immédiatement est celle des fluctuations saisonnières également décrites par Martinez et collègues (2020) : en automne, nous sommes plus sensibles aux infections (respiratoires), de sorte que les antibiotiques sont utilisés plus souvent pour les combattre. Il est important de prendre en compte ces tendances saisonnières lorsque nous évaluons ci-dessous, respectivement, l'impact du transfert des antibiotiques vers la catégorie de remboursement C, le plan d'action *One Health* et la crise du COVID-19.

Tableau 1 : Évolution de l'utilisation des antibiotiques chez les membres MC entre 2015 et 2021 (officines publiques/données MC)

| Année | Nombre d'utilisateurs | Volume (DDD) | Montant à charge de l'assurance obligatoire, en euros | Montant à charge du patient, en euros |
|---------------------|-----------------------|--------------|---|---------------------------------------|
| 2015 | 1.853.437 | 39.972.350 | 43.570.134 | 10.902.230 |
| 2016 | 1.820.566 | 38.135.797 | 41.611.249 | 9.941.159 |
| 2017 | 1.730.477 | 35.957.140 | 33.010.736 | 16.068.476 |
| 2018 | 1.703.262 | 35.235.233 | 28.315.645 | 19.064.308 |
| 2019 | 1.620.859 | 33.588.588 | 25.956.362 | 17.444.689 |
| 2020 | 1.262.192 | 25.811.359 | 20.472.629 | 13.178.464 |
| 2021 | 1.311.892 | 26.779.053 | 21.027.110 | 12.985.610 |
| Evolution 2015-2018 | -8,1% | -11,9% | -35,0% | 74,9% |
| Evolution 2015-2019 | -12,5% | -16,0% | -40,4% | 60,0% |
| Evolution 2015-2021 | -29,2% | -33,0% | -51,7% | 19,1% |

¹ L'INAMI classe les spécialités pharmaceutiques en « chapitres », en fonction des conditions de remboursement. Un chapitre plus élevé indique des conditions de remboursement plus strictes pour le médicament en question. Le chapitre IV signifie que les quinolones ne seront remboursées que si une demande de remboursement avec des motifs légitimes de prescription est introduite (voir 3.4 pour plus de détails).

Figure 1 : Évolution du nombre d'utilisateurs d'antibiotiques entre 2017 et 2021 sur une base mensuelle (officine publique/données MC)

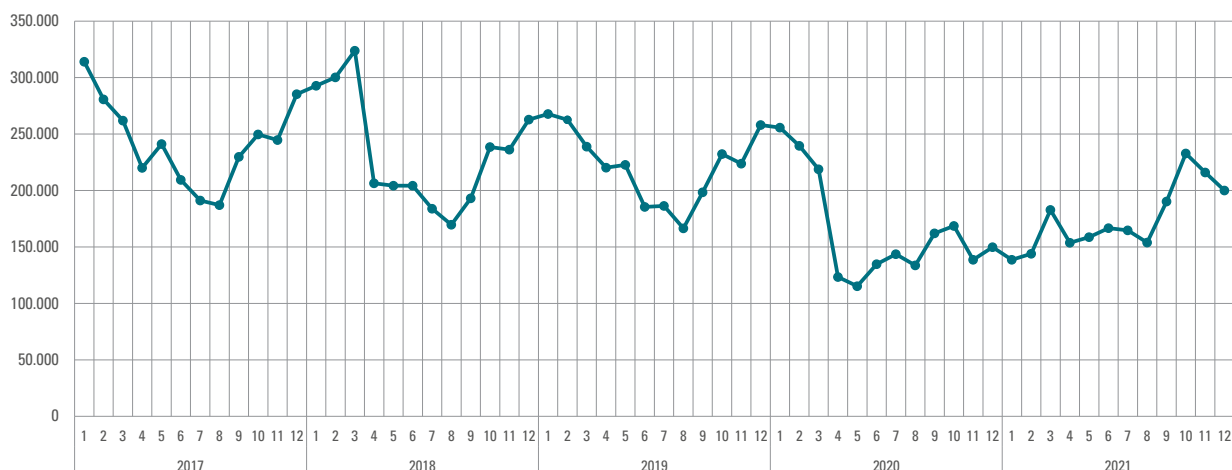
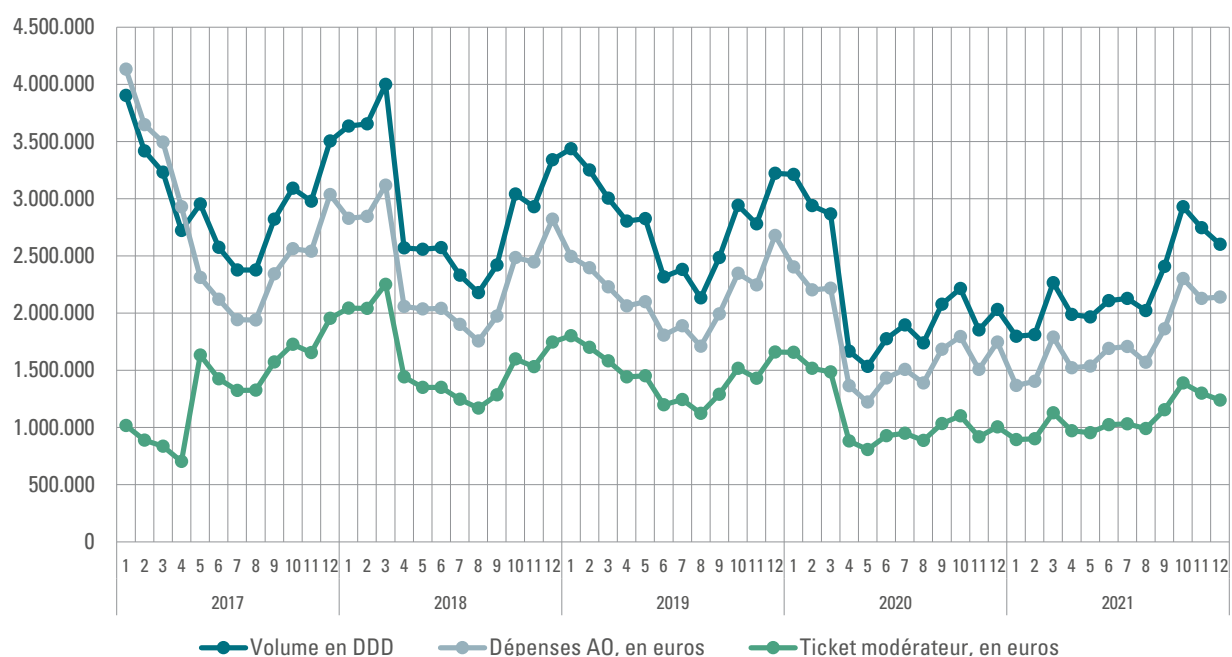


Figure 2 : Évolution de l'utilisation d'antibiotiques entre 2017 et 2021 sur une base mensuelle : volume et dépenses (officine publique/données MC)



3.1.1. Transfert des antibiotiques vers la catégorie de remboursement C en 2017

Une première mesure récente qui a tenté de réduire l'utilisation des antibiotiques a été le transfert des antibiotiques de la catégorie de remboursement B à C : depuis le 1er mai 2017, les antibiotiques ne sont plus classés dans les spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan théra-

peutique, mais dans les médicaments destinés au traitement symptomatique (INAMI, 2017). Avec cette mesure, les antibiotiques entrent dans une catégorie de médicaments moins « nécessaires », de sorte que les coûts supportés par l'utilisateur sont deux fois plus élevés qu'auparavant. L'INAMI justifie cette mesure dans le cadre de la lutte contre la surconsommation d'antibiotiques en Belgique et la résistance aux antimicrobiens qui en découle.

Dans les figures 1 et 2, nous ne trouvons pas immédiatement d'indications que cette mesure ait été efficace : le volume et le nombre d'utilisateurs n'ont pas baissé davantage dans les mois qui ont suivi la mesure, que ce qui pouvait être attribué aux saisons et à la tendance générale à la baisse des années précédentes (en effet, aux deuxième et troisième trimestres de 2016, le nombre d'utilisateurs avait déjà baissé de 12% et 33% respectivement). Ce constat avait déjà été rapporté dans une étude antérieure de la MC (Van haecht et al., 2019), qui concluait que la mesure était essentiellement bénéfique pour le budget de l'INAMI. Le seul impact substantiel que le transfert a eu semble concerner les coûts pour les utilisateurs et l'assurance obligatoire soins de santé (respectivement une augmentation et une diminution), ce qui est évidemment une conséquence naturelle d'une telle mesure. Bruyndonckx et al. (2020) ont également constaté une diminution des coûts de l'assurance obligatoire suite à cette mesure, plutôt que de la consommation totale ou du nombre de prescriptions. Le transfert des antibiotiques vers la catégorie de remboursement C semble donc n'avoir pas atteint son objectif : bien que les coûts pour l'assurance obligatoire aient diminué, cette réduction manque l'objectif visant à freiner la résistance aux antimicrobiens.

3.1.2. Évolution de l'utilisation des antibiotiques dans les premiers mois suivant le plan d'action One Health

En collaboration avec le Centre d'expertise fédéral pour les soins de santé (Leroy et al., 2019), la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC, 2019) a élaboré un plan d'action national avec une approche One Health intégrée et holistique contre la résistance aux antimicrobiens, à mettre en œuvre dans les secteurs médical, pharmaceutique et vétérinaire, à partir de fin 2019. Cette approche One Health vise à coordonner l'approche de l'utilisation irrationnelle des antibiotiques en médecine « humaine » avec celle de la médecine vétérinaire et les actions liées à la chaîne alimentaire et à l'environnement. Les acteurs impliqués abordent ensemble le problème de la résistance aux antimicrobiens difficile à contrôler en Belgique, situent le problème dans un cadre plus large que la seule médecine humaine (par exemple les bactéries résistantes dans notre eau potable), définissent les objectifs pour la période 2020-2024, discutent des recommandations pour l'approche holistique souhaitée et traduisent ces recommandations en propositions opérationnelles plus concrètes, avec les indicateurs de performance critiques nécessaires à l'évaluation. De la sorte, les recommandations du KCE (Leroy et al., 2019) mettent l'accent sur la prévention, la sensibilisation et la transparence : elles plaident, entre autres,

pour la prévention des infections qui inciteraient à employer des antibiotiques, la mise en œuvre de connaissances sur l'utilisation consciente des antibiotiques dans la formation des médecins (vétérinaires), une information transparente sur les doses/conditionnements, et une vigilance accrue dans les « foyers » de surconsommation comme les hôpitaux, les maisons de repos et les exploitations agricoles.

Les figures 1 et 2 ont déjà montré qu'il n'y avait pas de réelle amélioration dans les premiers mois suivant la mise en œuvre : dans les mois suivant novembre 2019, aucune différence substantielle n'est perceptible. Le pic de décembre suit les tendances saisonnières normales, et les baisses du début de 2020 sont proches des tendances saisonnières et des fluctuations aléatoires des années précédentes. Nous devons également garder à l'esprit que le premier confinement a eu lieu à la mi-mars 2020, et qu'il a pu y avoir des effets immédiats sur l'utilisation des antibiotiques aux alentours des deux premières semaines. Pour cette raison, il ne semble pas utile de regarder au-delà du mois de mars pour évaluer le plan d'action One Health : dans la prochaine sous-section, nous verrons que les chiffres à partir d'avril 2020 sont complètement dominés par les mesures sanitaires, de sorte qu'un « effet net » de One Health est presque impossible à identifier. Toutefois, il serait erroné de qualifier le plan d'action d'inefficace pour la simple raison qu'aucune amélioration notable n'a été constatée au cours des premiers mois suivant son lancement. Un tel plan d'action est un travail de longue haleine, qui se fera globalement sentir beaucoup plus lentement qu'un événement perturbateur tel que la crise du COVID-19 et les confinements qui y étaient associés. Nous ne pouvons que conclure que le plan d'action a eu la malchance de coïncider avec un facteur déterminant beaucoup plus important de l'utilisation des antibiotiques, et nous ne pouvons qu'encourager les décideurs politiques à s'en tenir aux objectifs, aux points d'action et aux indicateurs de performance pour permettre une évaluation plus objective en temps « normal ».

3.1.3. Impact de la crise sanitaire sur l'utilisation des antibiotiques

Après que les mesures et interventions évoquées ci-dessus se soient généralement révélées moins efficaces que prévu (comme l'objectif BAPCOC de réduire l'utilisation totale des antibiotiques à 600 prescriptions pour 1000 habitants d'ici 2020), la nature a généré une intervention beaucoup plus perturbatrice au début de l'année 2020, que personne n'avait prévue. À partir de février, le coronavirus s'est répandu en Belgique comme une traînée de poudre, obligeant le pays à fermer ses portes le 18 mars — des

contaminations et des mesures dont l'impact se fait encore sentir aujourd'hui. Malgré les effets défavorables de cette pandémie sur nos vies, dans de nombreux pays, la forte baisse de l'utilisation des antibiotiques semble être un effet secondaire souhaitable. Outre la diminution observée des prescriptions d'antibiotiques en Belgique (Colliers et al., 2021), des diminutions globales similaires du nombre de prescriptions, du nombre d'utilisateurs ou du volume ont été observées au Royaume-Uni (Armitage & Nellums, 2021 ; Hussain, Paudyal & Hadi, 2021 ; Zhu et al, 2021a), aux Pays-Bas (van de Pol et al., 2021), en Italie (Gagliotti et al., 2021) et aux États-Unis (King et al., 2020). Dans les soins de première ligne anglais, par exemple, une diminution globale de 13,5% par rapport à 2019 a été observée dans le nombre d'antibiotiques prescrits, les diminutions les plus fortes concernant les antibiotiques utilisés principalement contre les infections des voies respiratoires (Hussain, Paudyal & Hadi, 2021). Colliers et d'autres (2021) décrivent également que l'utilisation d'antibiotiques s'est « rétablie » pendant l'été, mais a à nouveau diminué avec le début de la deuxième vague de COVID-19. Au début de la pandémie, certaines augmentations de l'utilisation des antibiotiques ont été observées çà et là, par exemple une légère augmentation des antibiotiques à large spectre² (Zhu et al., 2021). Cette augmentation a été attribuée par les auteurs à la confusion initiale entourant le diagnostic et le traitement des symptômes du coronavirus : les médecins étaient également à la recherche de la thérapie la plus appropriée au début de la pandémie, ce qui rendait l'utilisation d'un antibiotique à large spectre encore quelque peu justifiable lors du traitement de patients présentant des symptômes de pneumonie. Un antibiotique qui a connu une augmentation au début de la pandémie est l'azithromycine (Gagliotti et al., 2021 ; Hussain, Paudyal & Hadi, 2021 ; King et al., 2020), suite à une hypothèse initiale mais non confirmée par la suite, selon laquelle cet antibiotique pourrait s'avérer utile dans le traitement du COVID-19.

Étant donné que le premier confinement, et le plus perturbant, a été mis en œuvre le 18 mars 2020, une comparaison entre le premier et le deuxième trimestre de 2020 semble être le moyen le plus informatif d'évaluer l'impact de la crise sanitaire. Les figures 1 et 2 suggèrent déjà que le choc le plus important s'est produit entre mars et avril, ce qui impliquerait qu'il n'a fallu qu'une à deux semaines pour que l'impact du confinement sur l'utilisation

des antibiotiques se fasse sentir. Nous pouvons constater que l'usage global d'antibiotiques a chuté de 47% (nombre d'utilisateurs) et de 45% (volume) au deuxième trimestre 2020, ce qui, selon les figures 2 et 3, est principalement dû à une chute presque immédiate après le confinement initial, suivie d'une « reprise » progressive. Contrairement aux années précédentes, l'utilisation d'antibiotiques connaît une augmentation significative au troisième trimestre 2020 ; il convient de noter que ces pics et creux en 2020 présentent une sorte de tendance saisonnière « inversée » caractérisée par des augmentations de l'utilisation pendant les mois d'été et des diminutions en automne. Ces tendances semblent intuitives car elles suivent l'assouplissement en juin et le nouveau confinement à la mi-octobre 2020. Les chiffres sur les médicaments remboursés par la MC et délivrés dans les pharmacies publiques semblent donc tout à fait conformes aux conclusions présentées ci-dessus. La reprise décrite par Colliers et al. (2021) est également perceptible dans les tendances saisonnières inversées, mais on ne peut évidemment pas déduire de ces chiffres globaux une augmentation de certains types d'antibiotiques.

Comme nos chiffres correspondent aux évaluations de la pandémie par d'autres chercheurs, leurs explications semblent également plausibles pour l'utilisation des antibiotiques en Belgique. Une première explication évidente serait que la réduction des contacts sociaux due au confinement et l'hygiène plus stricte prescrite par les mesures de prévention (comme le port d'un masque buccal et la désinfection des mains) ont non seulement contribué à contenir la propagation du coronavirus, mais, comme autre conséquence, ont également fourni à d'autres maladies infectieuses moins d'occasions de se propager (Colliers et al. 2021 ; Gagliotti et al. 2021 ; Hussain, Paudyal & Hadi, 2021 ; King et al. 2020 ; Subramanya et al. 2021). La conséquence logique de ces mesures restrictives est donc qu'il y a moins d'infections et donc moins d'antibiotiques à prescrire. Une deuxième explication ne réside pas tant dans une moindre prévalence des maladies bactériennes, mais plutôt dans le manque d'opportunités d'obtenir une prescription pour celles-ci auprès d'un médecin (Colliers et al., 2021 ; van de Pol et al., 2021). En raison de la pression croissante causée par la pandémie, le secteur de la santé a été confronté à de graves problèmes de capacités. De ce fait, les soins non réguliers étaient parfois reportés ou certains patients hésitaient à demander une aide médicale. Par conséquent, il y a eu

2 Les antibiotiques à large spectre sont des antibiotiques visant à inhiber la croissance de différents types de bactéries (aussi bien les bactéries pathogènes que les « bonnes » bactéries importantes pour la flore endogène), ce qui les rend efficaces pour lutter contre un large éventail de pathologies bactériennes, mais favorise également la résistance et les effets secondaires.

moins d'occasions de se faire prescrire des antibiotiques. En réalité, la baisse de l'utilisation des antibiotiques est très probablement due à une combinaison de ces deux explications : les gens étaient moins susceptibles d'être infectés en respectant les mesures — ce qui s'applique évidemment à bien d'autres choses que le seul coronavirus — et s'ils tombaient malades, le seuil pour aller chez le médecin et se voir prescrire un antibiotique était plus élevé qu'en temps « normal ». Ces explications sont étayées par les étapes ultérieures de nos données : avec l'apaisement de la situation durant l'été 2020, le contact social et l'aide médicale sont devenus plus accessibles, ce qui s'est accompagné d'une augmentation de l'utilisation des antibiotiques. Le schéma inverse a été observé au cours des derniers mois de 2020, lorsqu'un nouveau confinement a été déclaré (bien que ce schéma soit contraire aux tendances saisonnières « normales »). En supposant que la pandémie soit sous contrôle, il semble probable que l'utilisation des antibiotiques revienne également à la « nouvelle normalité », comme le suggèrent, par exemple, les chiffres de la fin 2021.

3.2. Amoxicilline et amoxicilline en association avec l'acide clavulanique

Après avoir discuté des chiffres globaux, nous examinons plus en détail certains antibiotiques spécifiques. Un premier antibiotique qui mérite une attention particulière est l'amoxicilline, un médicament courant de la famille des pénicillines qui est prescrit pour un large éventail d'affections telles que les infections des voies respiratoires ou urinaires. Pour cette étude, l'amoxicilline présente un intérêt particulier en raison de son association fréquente avec l'acide clavulanique. Cette association — également appelée « co-amoxiclav » — peut être utilisée comme un antibiotique à large spectre contre des groupes plus larges de bactéries si celles-ci sont résistantes à l'amoxicilline. Cependant, la force de cette combinaison a également des effets néfastes sur la résistance aux antimicrobiens, c'est pourquoi la BAPCOC a fixé comme objectif pour 2018 que pour quatre prescriptions d'amoxicilline, il n'y ait qu'une seule prescription de co-amoxiclav — une évolution du ratio 50/50 de l'époque à 80/20 (Leroy et al., 2019).

Bien que nous soyons principalement intéressés par les proportions d'amoxicilline et de co-amoxiclav mentionnées ci-dessus, nous considérons d'abord à la figure 3 le nombre absolu d'utilisateurs. Dans une certaine mesure, l'évolution semble similaire aux chiffres globaux : le nombre d'utilisateurs atteint systématiquement un pic au cours des premier et quatrième trimestres, tandis que l'amoxicilline en particulier chute au printemps. L'impact de la crise de coronavirus semble beaucoup plus fort pour l'amoxicilline que pour le co-amoxiclav avec des diminutions de 66% (d'environ 200.000 à 68.000 utilisateurs) et 46% (d'environ 160.000 à 91.000 utilisateurs) respectivement. En raison de cette différence dans les chocs liés à la COVID-19³, le nombre d'utilisateurs du co-amoxiclav dépasse pour la première fois celui des consommateurs d'amoxicilline, ce qui ne semble se rétablir qu'à la fin de l'année 2021. La diminution observée pour l'amoxicilline au cours de la période de COVID-19 est identique à celle rapportée par Colliers et al. (2021), tandis que pour le co-amoxiclav, ils ont observé une baisse de seulement 38,1%, à comparer à la diminution de 66% du nombre global d'utilisateurs dans la figure 1.

La « robustesse » du co-amoxiclav au choc COVID-19 est également visible à la figure 4. Il est frappant de constater que le ratio avant la crise sanitaire devient systématiquement de 50/50 en été, avec une dominance de l'amoxicilline lors des autres trimestres. Après le premier confinement, la proportion de co-amoxiclav est supérieure à 50%, et ce n'est qu'à la fin que l'amoxicilline semble redevenir légèrement dominante. Bien que cette évolution dans le contexte sanitaire semble correspondre au statut du co-amoxiclav en tant qu'antibiotique à large spectre relativement lourd pour des infections potentiellement graves, la dominance de la combinaison avec l'acide clavulanique est plutôt inquiétante : le rapport souhaité de 80% d'amoxicilline pour 20% de co-amoxiclav semble encore loin. Une nuance importante ici est que l'utilisation absolue des deux antibiotiques reste inférieure à ce qu'elle était avant la pandémie, et que la réduction de la consommation absolue du co-amoxiclav est évidemment un objectif plus fondamental que le ratio avec l'amoxicilline.

3 Dans cet article, par le terme « choc COVID-19 », nous entendons une baisse brutale de l'utilisation d'antibiotiques au début du confinement. Cette baisse se produit toujours entre mars et avril 2020, ou entre le premier et le deuxième trimestre 2020.

Figure 3 : Évolution du nombre d'utilisateurs de l'amoxicilline et de co-amoxiclav entre 2015 et 2021 sur une base trimestrielle (officine publique/données MC)

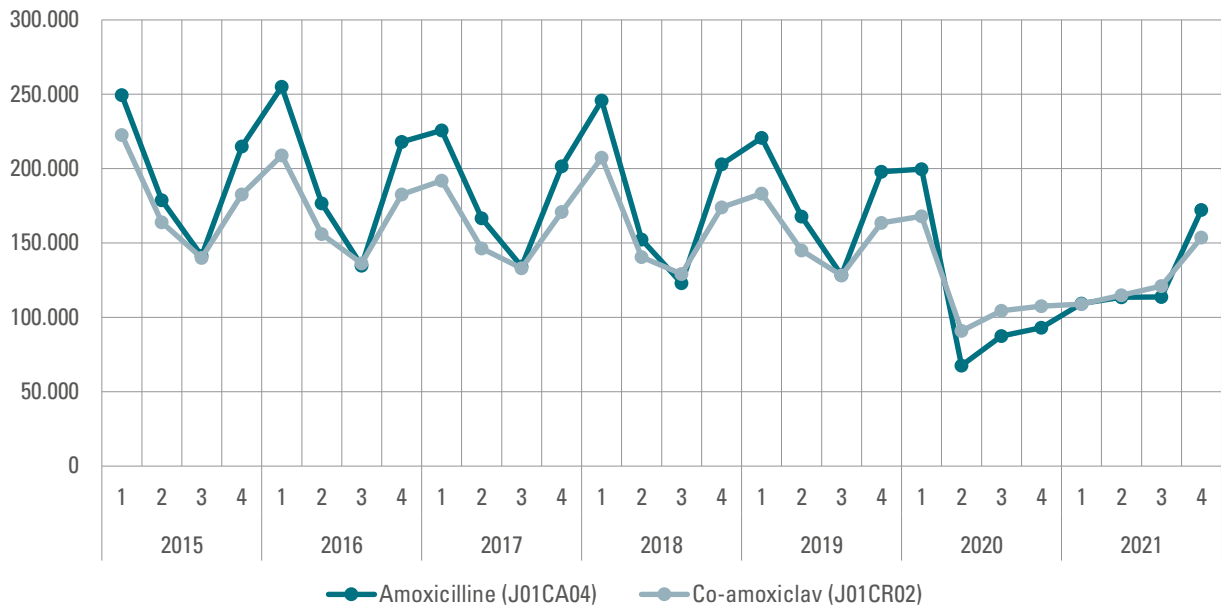
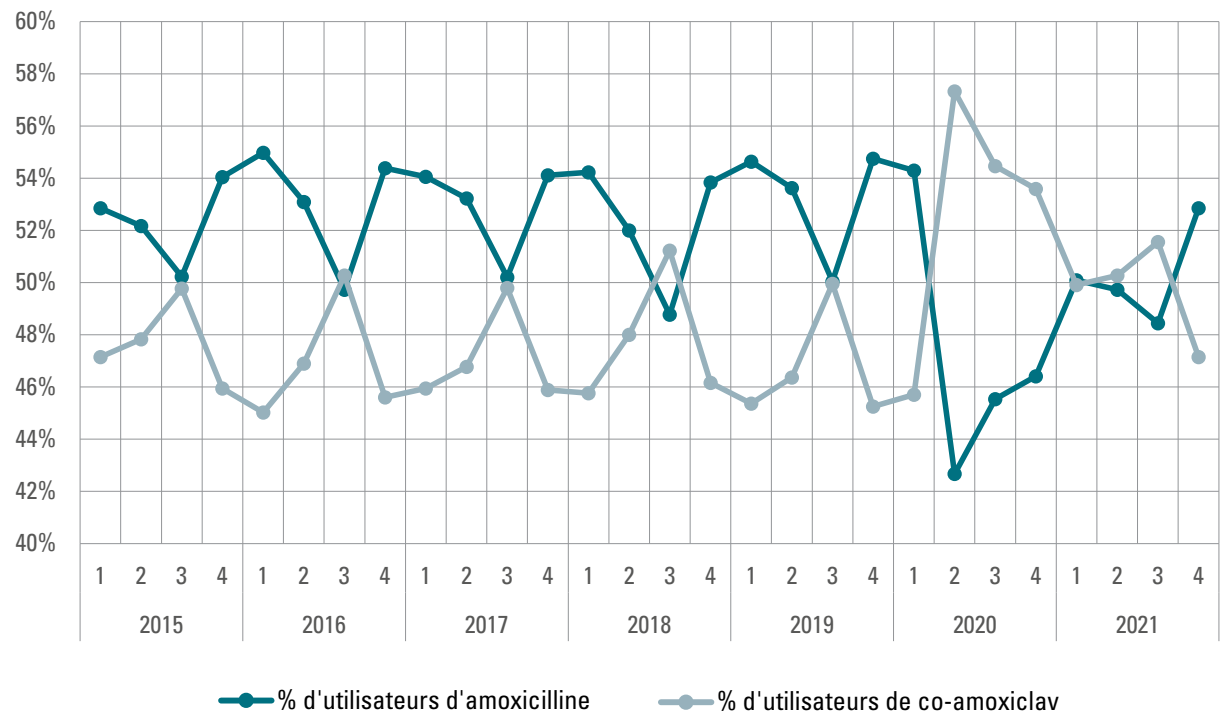


Figure 4 : Évolution du ratio d'utilisateurs d'amoxicilline et de co-amoxiclav entre 2015 et 2021 sur une base trimestrielle (officine publique/données MC)

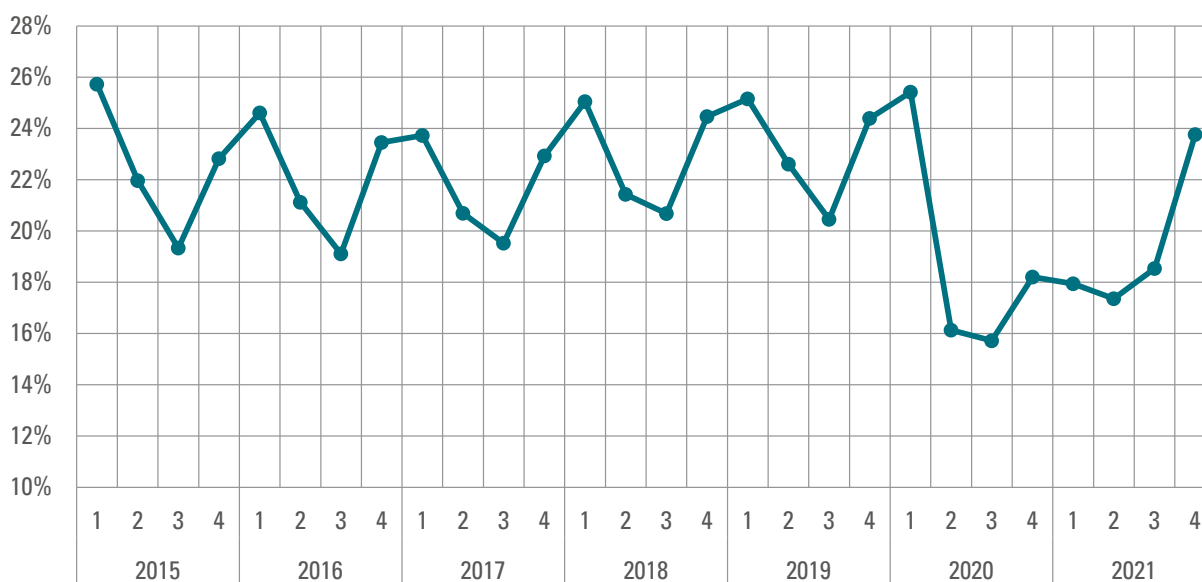


3.3. Macrolides et céphalosporines

Contrairement à la plupart des autres antibiotiques mentionnés dans cet article, les macrolides et les céphalosporines sont des antibiotiques de deuxième ligne typiques. Par conséquent, à la figure 5, nous considérons les ratios du nombre d'utilisateurs de ces antibiotiques par rapport au nombre total d'utilisateurs. Ce qui est le plus frappant, c'est le « contrecoup » de la pandémie de coronavirus en mai 2020 : alors qu'on ne constate habituellement une forte baisse du nombre d'utilisateurs qu'entre mars et avril, le nombre

d'utilisateurs continue ici de baisser jusqu'en mai. Entre mars et avril, le nombre d'utilisateurs est passé de 51.241 à 22.148 (-57%), avant de chuter à nouveau en mai à 17.083, soit une baisse totale de 67%. Cette baisse « retardée » au début du premier confinement est frappante, mais elle est parfaitement compréhensible dans le contexte des antibiotiques de deuxième ligne : les traitements antibiotiques de deuxième ligne ont généralement des indications plus sévères, et seront donc moins brusquement interrompus par un confinement.

Figure 5 : Rapport entre le nombre d'utilisateurs de macrolides et de céphalosporines et le nombre total d'utilisateurs d'antibiotiques entre 2015 et 2021 sur une base trimestrielle (officine publique/données MC)



Ce qui est également frappant dans les chiffres ci-dessus, c'est que les fluctuations semblent être relativement fortes par rapport à l'utilisation totale d'antibiotiques discutée ci-dessus. Ces fluctuations sont donc encore perceptibles dans l'évolution de la proportion de macrolides et de céphalosporines par rapport à l'utilisation totale d'antibiotiques dans les figures 1 et 2, bien que l'utilisation totale d'antibiotiques soit évidemment aussi soumise aux tendances saisonnières et au confinement, et des fluctuations de cette proportion suggèrent que les macrolides et les céphalosporines connaissent des fluctuations plus fortes. En général, la proportion semble fluctuer entre 16 et 25%, avec des proportions proches de cette limite inférieure au printemps et pendant le confinement.

3.4. Quinolones

En Belgique, en 2017, environ 10% du volume d'antibiotiques prescrits étaient constitués de quinolones (ECDC, 2017). Ces antibiotiques sont notamment efficaces dans les infections des voies respiratoires et des voies urinaires (Vermeulen et al. 2021), mais induisent plusieurs effets secondaires notables, tels que des plaintes gastro-intestinales et une neurotoxicité (excitation, hallucinations, mais aussi convulsions et dépression). En outre, l'émergence rapide de bactéries résistantes est un inconvénient important de l'utilisation des quinolones. En raison de cet impact défavorable à la fois sur la santé publique (consommation élevée + résistance) et sur l'individu (effets secondaires), les quinolones constituent

une catégorie d'antibiotiques évidente à réduire par des mesures politiques, à la fois en termes de consommation et de résistances.

À partir du 1er mai 2018, une telle mesure a été prise, par laquelle les cinq médicaments de la famille des (fluoro)quinolones ont été transférés au chapitre IV de la liste des médicaments remboursables de l'INAMI. Concrètement, ce transfert signifiait qu'à partir du 1er mai 2018, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine ne seraient remboursées qu'à la condition de diagnostics très spécifiques confirmés par le médecin prescripteur (INAMI, 2018). L'INAMI a spécifié sept conditions diagnostiques fortement délimitées, telles que la « prostatite aiguë », laissant la place à deux diagnostics légèrement plus génériques, tels qu'une « situation exceptionnelle et urgente nécessitant l'initiation d'un traitement à la quinolone ». L'INAMI décrit également comment la charge administrative de ce diagnostic ne repose pas sur les épaules du patient, mais sur celles du médecin prescripteur : ce remboursement n'est validé que si le médecin introduit une demande électronique ou indique sur la prescription que « le régime du tiers payant s'applique ». À partir de l'aperçu pharmacothérapeutique du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 2021), on peut facilement vérifier que les prix de vente de ces quinolones sont relativement bas (généralement entre 8 et 25 euros par cure, selon le volume), dont la partie remboursée est généralement de quelques euros au maximum. Le caractère relativement modeste de cette incitation financière est important à la lumière de la justification fournie par l'INAMI (2018) pour cette nouvelle mesure : elle place la nouvelle condition de remboursement dans le contexte de l'utilisation excessive d'antibiotiques en Belgique, et de la nécessité absolue de freiner cette surconsommation dans la lutte contre les résistances.

Les figures 6 et 7 montrent l'évolution globale des quinolones remboursées entre 2015 et 2021. Les chiffres agrégés sur une base annuelle se trouvent dans le tableau 2, dans la reconstitution (estimée) de l'utilisation totale et non remboursée. On constate que l'évolution des quinolones remboursées est complètement dominée par la mesure de mai 2018 : la diminution du nombre d'utilisateurs en mai 2018 par rapport à avril est d'environ 75%. Comme les chiffres de la figure 6 sont trimestriels et que le mois d'avril se situe encore au deuxième trimestre, nous constatons une transition un peu plus progressive de -64% au deuxième trimestre, puis de -51% au troisième trimestre (au troisième trimestre, le nombre d'utilisateurs a chuté de 79% par rapport

au premier trimestre, mais cette baisse est en partie due aux tendances saisonnières). En termes de volume, on constate une évolution similaire, qui est chaque fois un peu plus faible. Cette baisse plus faible du volume n'est pas une surprise, car les personnes qui se conforment aux nouvelles règles de remboursement sont bien sûr libres de conserver leur ancien volume — éventuellement relativement élevé. Le choc lié au COVID-19 est également visible, avec des réductions de 39% et 34% respectivement au second semestre 2020. Si l'on compare cette réduction avec les chiffres de COVID-19 déjà évoqués, il est frappant de constater que les quinolones ont subi un impact relativement faible du COVID-19. Ce choc COVID-19 plus faible peut être une conséquence attendue du fait que l'utilisation des quinolones remboursées a déjà subi un « filtre » à travers la mesure de 2018, et de la possibilité que la proportion d'utilisateurs pour lesquels ces médicaments sont strictement nécessaires soit plus importante que pour les antibiotiques qui n'étaient pas soumis à une telle mesure. En tout état de cause, en ce qui concerne les quinolones remboursées, l'objectif de la mesure semble avoir été atteint. Les chiffres et les résultats de notre analyse sont donc conformes aux conclusions de Vermeulen et al. (2021), qui ont constaté que le volume de quinolones remboursées est passé de 2,12 DDD pour 1000 habitants avant la mesure (janvier 2017-avril 2018) à 0,52 DDD pour 1000 habitants ensuite (mai-novembre 2018). Ils ont également constaté une diminution significative de la proportion de quinolones dans le volume total des antibiotiques prescrits, qui est passée de 9,14% à 6,52%.

Bien que ces baisses soient encourageantes, quelques commentaires critiques s'imposent ici. Vermeulen et collègues (2021) indiquent eux-mêmes que cette proportion reste en deçà de l'objectif de 5%, et il est également frappant de constater que la baisse de l'utilisation remboursée (d'environ trois quarts) est beaucoup plus forte que la baisse de la proportion de l'utilisation prescrite (d'environ un tiers). Vermeulen et ses collègues notent également que les proportions de nitrofurantoïne, de nifurtoïne et de phosphomycine prescrites ont augmenté de manière significative après la mesure, ce qui, selon eux, pourrait être dû à une « compensation » pour les quinolones car ces antibiotiques sont également souvent utilisés contre les infections de la vessie. Comme nos chiffres sont basés sur les données de facturation — et donc en principe sur les quinolones remboursées — nous ajoutons dans le tableau 2 et la figure 8 une reconstitution basée sur les chiffres de l'Association pharmaceutique belge (APB, 2020). Ils observent également une diminution des quinolones remboursées d'environ 75% (sur la base des dépenses de l'INAMI), mais cette diminution s'accompagne d'une baisse

négligeable de moins de 4% des coûts supportés par le patient. Si la consommation générale a diminué de 37%, cette baisse est évidemment loin d'être proportionnelle à la baisse des médicaments remboursés. L'APB nuance encore cette différence d'efficacité en indiquant qu'avant la mesure, la quasi-totalité (plus de 9 sur 10) des quinolones étaient remboursées, alors qu'après celle-ci, la proportion de quinolones remboursées est tombée à environ 36%. Autrement dit, la mesure semble surtout profiter aux mutualités et un nombre important d'utilisateurs continuent à prendre les quinolones à leurs frais. Nous avons utilisé ce pourcentage de quinolones remboursées pour faire une reconstitution hypothétique de l'utilisation totale : comme il a été indiqué que seulement 36% des quinolones

sont remboursées après la mesure, nous avons fait une approximation de l'utilisation totale en divisant le nombre d'utilisateurs dans nos analyses par 0,36. Le nombre d'utilisateurs de quinolones non remboursées peut alors être facilement estimé en calculant la différence entre le nombre total et le nombre remboursé. Puisque l'APB (2020) a déclaré qu'avant la mesure « au moins neuf quinolones sur dix étaient remboursées », nous avons reconstitué le total avant la mesure de manière analogue en divisant par la limite inférieure prudente de 0,9. Le tableau 2 montre ces chiffres reconstitués avec les évolutions en pourcentage, comparés aux évolutions en pourcentage des quinolones remboursées dans notre base de données sur une base annuelle (avec mai comme mois de rupture).

Figure 6 : Évolution du nombre d'utilisateurs de quinolones entre 2015 et 2021 sur une base trimestrielle (officine publique/données MC)

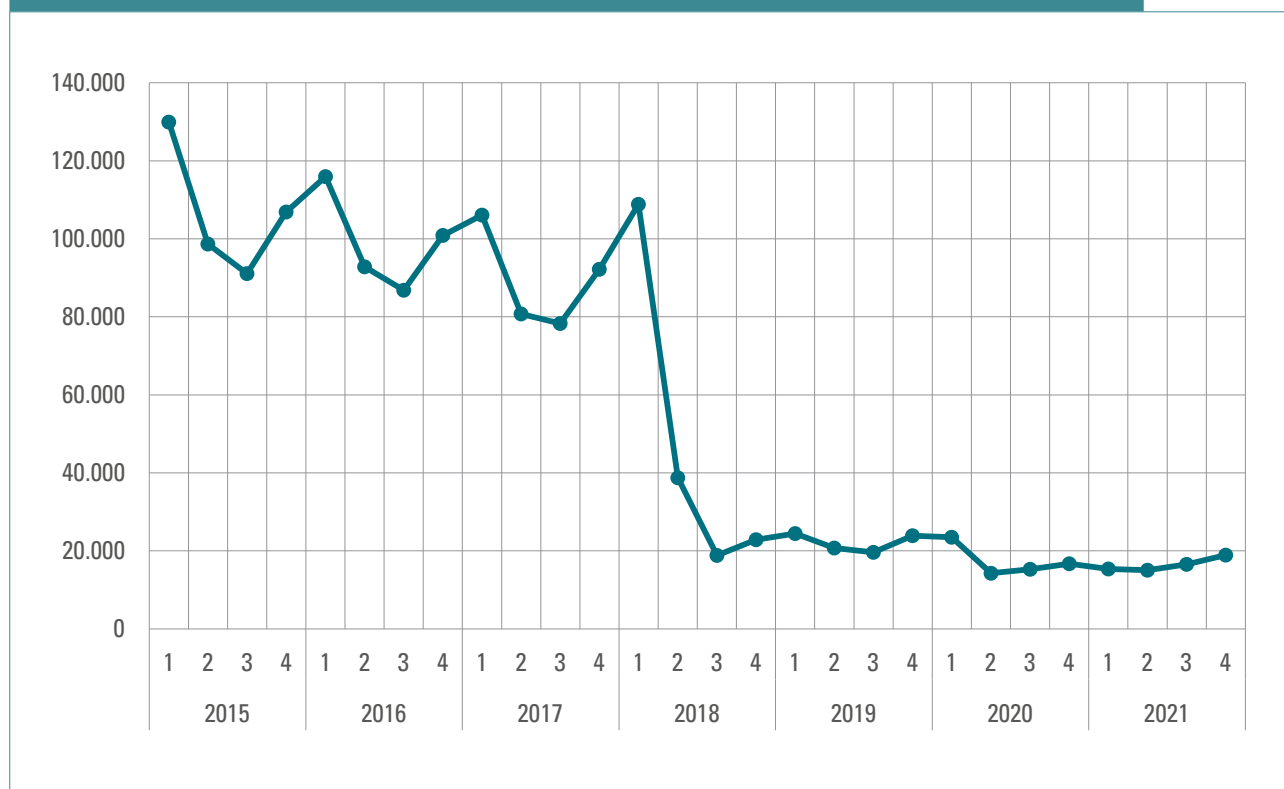


Figure 7 : Évolution de l'utilisation des quinolones entre 2015 et 2021 sur une base trimestrielle : volume et dépenses (officine publique/données MC)

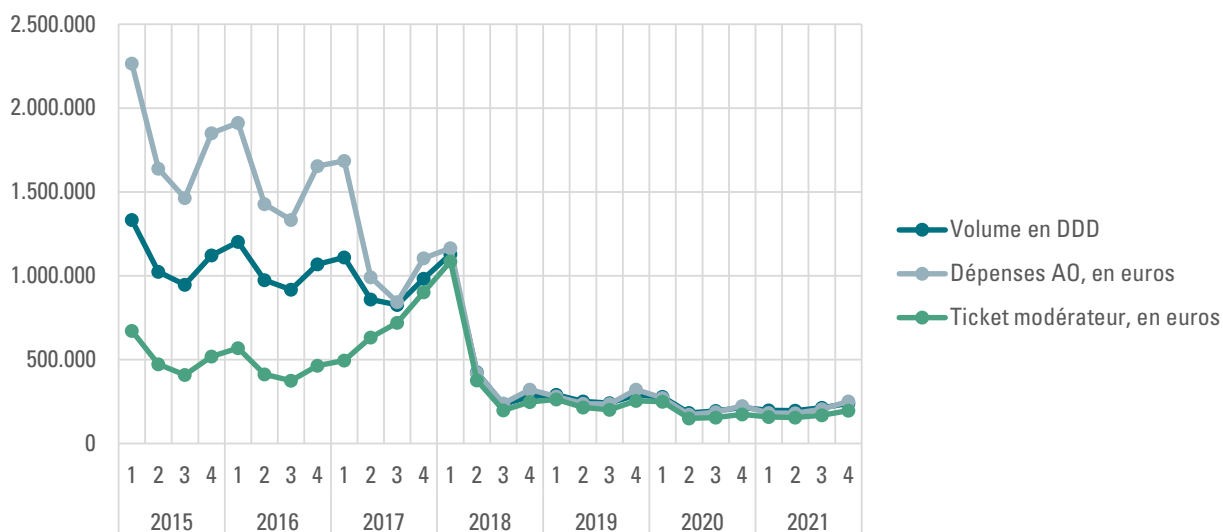


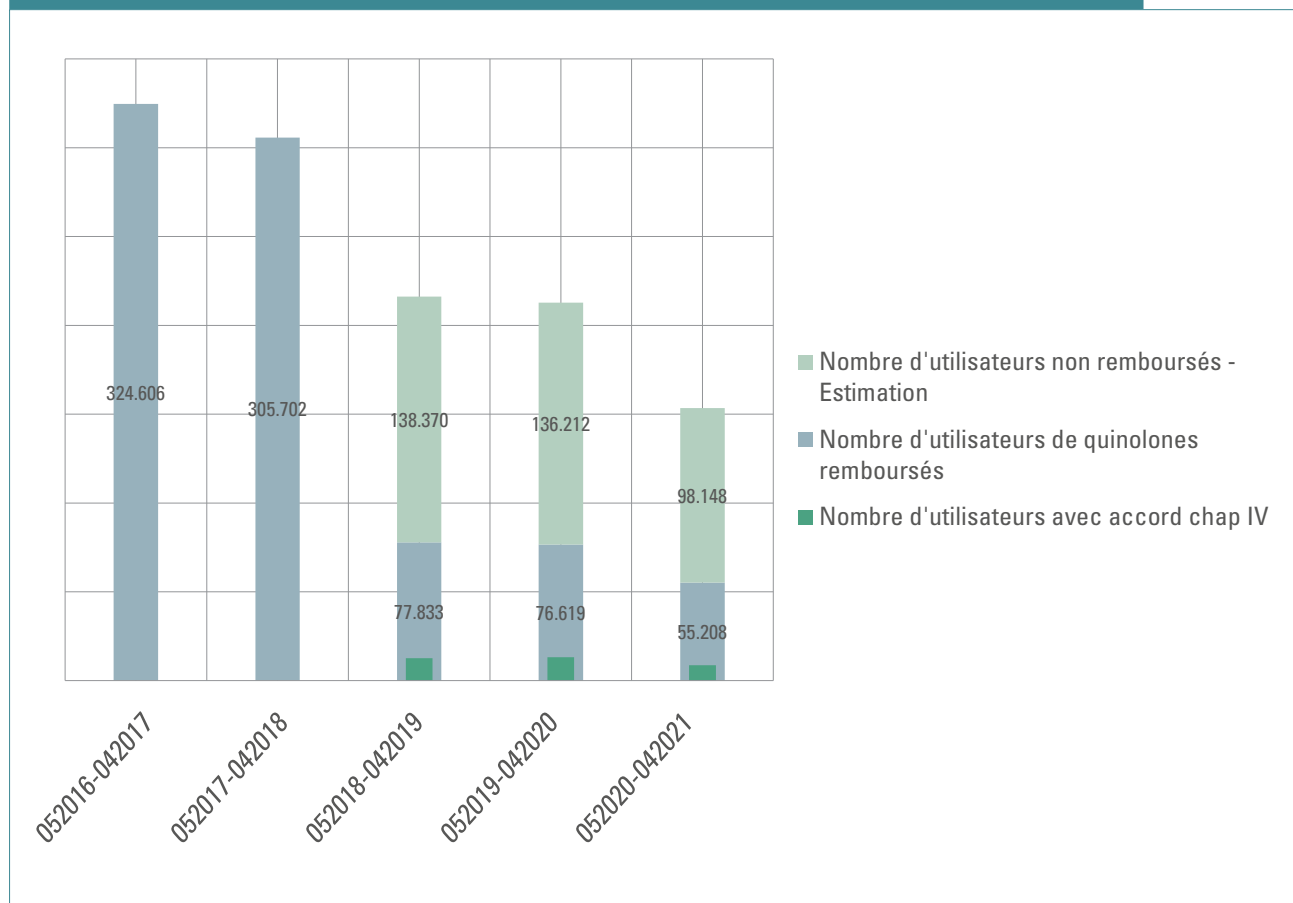
Tableau 2 : Nombre d'utilisateurs de quinolones remboursées et estimation du nombre d'utilisateurs de quinolones non remboursées entre 2016 et 2021 (officine publique/données MC/estimations APB)

| Période | Quinolones remboursées | | Quinolones remboursées et non-remboursées | | Quinolones non-remboursées | |
|----------------------|------------------------|--|---|--|----------------------------|--|
| | Nombre d'utilisateurs | Variation en % par rapport à la période précédente | Nombre d'utilisateurs | Variation en % par rapport à la période précédente | Nombre d'utilisateurs | Variation en % par rapport à la période précédente |
| 1/05/2016-30/04/2017 | 324.606 | / | 360.673 | / | 36.067 | / |
| 1/05/2017-30/04/2018 | 305.702 | -5,82% | 339.669 | -5,82% | 33.967 | -5,82% |
| 1/05/2018-30/04/2019 | 77.833 | -74,54% | 216.203 | -36,35% | 138.370 | +307,37% |
| 1/05/2019-30/04/2020 | 76.619 | -1,56% | 212.831 | -1,56% | 136.212 | -1,56% |
| 1/05/2020-30/04/2021 | 55.207 | -27,95% | 153.353 | -27,95% | 98.146 | -27,95% |

Les évolutions en pourcentage entre le 1er mai 2018 et le 30 avril 2019 sont particulièrement intéressantes sur une base annuelle, on retrouve bien la diminution des quinolones remboursées d'environ 75%, mais pour le nombre total de quinolones, cela ne semble même pas être la moitié. Certes, si la mesure a permis de réduire l'utilisation globale des quinolones, il ne faut pas fonder cette réussite uniquement sur les quinolones remboursées. Il serait intéressant d'effectuer des analyses de sous-groupes sur le nombre total d'utilisateurs pour voir si ces différences ont effectivement des implications sociales, mais sur la base de ces données reconstituées, une telle analyse n'est pas possible. Toutefois, il est important de considérer l'efficacité (encore considérable) de la mesure dans le

contexte global, c'est-à-dire en tenant compte également des antibiotiques compensatoires éventuels et de l'impact plus faible sur la consommation globale. Cet écart entre la baisse de l'usage remboursé et l'usage effectif est qualifié par l'APB de « médecine de classe » découlant de la lutte contre les résistances : l'incitation financière serait moins efficace parmi les classes aisées, la mesure pourrait donc potentiellement favoriser la stratification sociale de la santé. Dans le même temps, le CBIP nous apprend que ces remboursements concernent généralement des montants très faibles, mais qu'ils sont précédés d'un processus très précis, voire bureaucratique. La figure 8 illustre graphiquement ces différences entre l'utilisation remboursée et l'utilisation totale :

Figure 8 : Estimation du nombre d'utilisateurs de quinolones totales et non remboursées entre 2016 et 2021 (officine publique/données MC/estimations APB)



Enfin, il est intéressant d'examiner le nombre de membres ayant un accord pour le remboursement des quinolones sur la base des diagnostics requis enregistrés par l'INAMI. Le tableau 3 montre le nombre de membres par année et par diagnostic pour la période allant du 1er mai 2018 au 30 avril 2021, avec à chaque fois le mois de mai comme mois de rupture. Nous constatons que le nombre de membres avec accord est plus faible dans la période entre le 1er mai 2020 et le 30 avril 2021, ce qui pourrait être une conséquence de la réduction de l'utilisation des antibiotiques pendant la crise du COVID-19 (voir plus loin). Il est frappant de constater que les diagnostics sont dominés par les deux premières options de réponse (pyélonéphrite aiguë et prostatite aiguë), et surtout par le diagnostic générique d'une situation exceptionnelle et

urgente — qui, avec 18% à 29%, s'avère finalement ne pas être si exceptionnelle. La prédominance de cette catégorie de génériques suggère qu'il existe encore une grande marge d'amélioration pour limiter l'utilisation des quinolones aux situations strictement nécessaires. Dans l'ensemble, nous pouvons donc conclure que, bien qu'il semble y avoir une amélioration en termes d'utilisation des quinolones, il y a encore du pain sur la planche — ce qui se reflète, par exemple, dans la constatation de Vermeulen et autres (2021) que, même avec cette amélioration, nous n'avons pas encore atteint la proportion cible de 5% de quinolones dans l'utilisation totale des antibiotiques.

Tableau 3 : Diagnostics des membres MC avec accord de remboursement des quinolones entre 2018 et 2021 (officine publique/données MC)

| Période | 1 ^{er} mai 2018 - 30 avril 2019 | 1 ^{er} mai 2019 - 30 avril 2020 | 1 ^{er} mai 2020 - 30 avril 2021 |
|--|---|---|---|
| Diagnostic | Nombre de membres avec accord (%) | | |
| Pyélonéphrite aiguë, après prélèvement d'une culture pour antibiogramme | 2.574 (20,46%) | 2.702 (20,46%) | 2.388 (27,74%) |
| Prostatite aiguë | 2.253 (17,90%) | 2.443 (18,50%) | 1.917 (22,27%) |
| Prostatite chronique, après prélèvement d'une culture pour antibiogramme | 177 (1,41%) | 179 (1,36%) | 123 (1,43%) |
| Urétrite aiguë, après prélèvement d'une culture pour antibiogramme | 646 (5,14%) | 743 (5,63%) | 528 (6,13%) |
| Orchi-épididymite | 612 (4,86%) | 633 (4,79%) | 480 (5,58%) |
| Pelvic Inflammatory Diseases | 234 (1,86%) | 240 (1,82%) | 179 (2,08%) |
| Diverticulite aiguë, non compliquée | 983 (7,81%) | 1.017 (7,70%) | 756 (8,78%) |
| Chez les patients présentant des comorbidités graves, ou traités avec un immunosuppresseur, ou présentant une tumeur maligne ou une infection par le VIH | 1.542 (12,26%) | 1.433 (10,85%) | 635 (7,38%) |
| Une situation exceptionnelle et urgente nécessitant l'instauration d'un traitement aux quinolones | 3.559 (28,29%) | 3.817 (28,90%) | 1.603 (18,62%) |
| Nombre total de membres avec accord | 12.580 | 13.207 | 8.609 |

3.5. Comportement de prescription des dentistes

Le KCE (Leroy et al., 2020) indique qu'en 2016, 5,8% des antibiotiques dans les soins ambulatoires belges ont été prescrits par des dentistes, et que ces chiffres étaient encore plus élevés pour la clindamycine, le métronidazole et l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique. Toutefois, dans le même rapport, le KCE a énuméré un certain nombre d'indications dentaires pour ces antibiotiques, de sorte que la prédominance de ces types d'antibiotiques chez les dentistes ne doit pas nécessairement être considérée comme choquante. Le tableau 4 présente les 10 antibiotiques les plus fréquemment prescrits par les dentistes en

2019, dont certains ne figurent pas dans les applications dentaires rationnelles sélectionnées par le KCE (en bleu dans le tableau 4). Afin de se faire une idée de l'ampleur de l'utilisation d'antibiotiques inappropriés en soins dentaires, cette section zoome sur certains des médicaments utilisés dans les cabinets dentaires. Pour cela, nous utilisons 2019 comme dernière année « normale ». En effet, Subramanya et collègues (2021) ont constaté une augmentation des antibiotiques dentaires pendant la période où les cabinets dentaires devaient rester fermés mais où les prescriptions étaient encore possibles par voie électronique (les antibiotiques pouvaient alors être utilisés pour soulager les symptômes dentaires, par exemple).

Tableau 4 : Top 10 des médicaments les plus fréquemment prescrits par les dentistes en 2019 selon le nombre d'utilisateurs d'antibiotiques et de métronidazole (officine publique/données MC)

| Classement | Médicament | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | Amoxicilline | 93.406 | 90.892 | 86.981 | 83.700 | 83.122 | 76.093 | 78.503 |
| 2 | Amoxicilline avec acide clavulanique | 59.868 | 61.856 | 60.834 | 61.074 | 62.870 | 62.490 | 64.006 |
| 3 | Clindamycine | 23.328 | 22.724 | 21.637 | 21.264 | 20.796 | 19.477 | 19.329 |
| 4 | Azithromycine | 6.236 | 6.180 | 5.822 | 5.819 | 5.972 | 5.510 | 5.987 |
| 5 | Metronidazol | 3.479 | 3.641 | 3.547 | 3.512 | 3.721 | 3.264 | 3.727 |
| 6 | Claritromycine | 4.785 | 4.545 | 4.105 | 3.707 | 3.329 | 2.709 | 2.599 |
| 7 | Doxycycline | 3.718 | 3.363 | 3.036 | 2.683 | 2.504 | 1.855 | 1.625 |
| 8 | Spiramycine | 2.120 | 1.961 | 1.762 | 1.443 | 1.454 | 1.068 | 893 |
| 9 | Fosfomycine | 249 | 274 | 285 | 291 | 307 | 232 | 224 |
| 10 | Céfuroxime | 331 | 305 | 324 | 300 | 296 | 244 | 220 |

3.5.1. Comportement de prescription de la spiramycine et de la doxycycline en 2019

La spiramycine et la doxycycline ne sont pas mentionnées dans le rapport du KCE évoqué plus haut, mais se classent respectivement en huitième et septième position parmi les antibiotiques les plus fréquemment prescrits par les dentistes dans le tableau 4. Cette utilisation est curieuse, étant donné qu'il y a un manque de preuves scientifiques pour l'utilisation

de ces deux antibiotiques dans les soins dentaires. Pourtant, on constate que 26,5% du volume total de spiramycine en 2019 a été prescrit par des dentistes. Nous nous concentrons sur la comparaison entre le nombre moyen d'utilisateurs par prescripteur et le volume moyen par prescripteur.

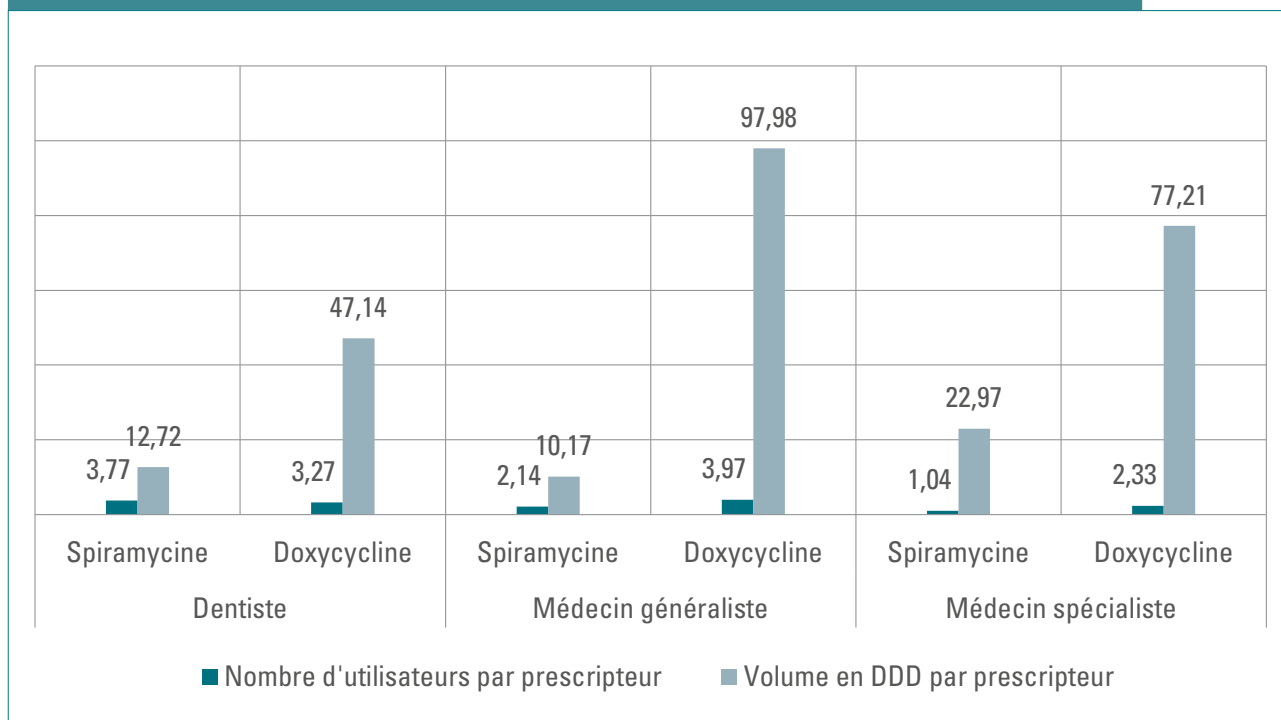
La comparaison entre le nombre moyen d'utilisateurs par prescripteur et le volume moyen par prescripteur⁴ dans la

4 Dans nos chiffres moyens par prescripteur, il est important de noter que cette moyenne est calculée sur la base du nombre total de médecins ayant prescrit des antibiotiques en 2019. Pour les dentistes, selon nos chiffres, il s'agit de 65% de l'ensemble des dentistes en exercice en 2019.

figure 9 montre que le volume relatif pour la spiramycine ne diffère pas tellement de celui des généralistes (alors que pour les spécialistes, il est presque deux fois plus élevé parce qu'ils ont tendance à prescrire des doses plus élevées à un plus petit nombre de patients présentant des problèmes graves). Nous constatons également que les dentistes sont plus enclins à prescrire des doses plus faibles pour un plus grand nombre de patients. Pour la doxycycline, tant le nombre d'utilisateurs que le volume par prescripteur sont

plus faibles chez les dentistes que chez les généralistes, bien que cette utilisation ne puisse pas non plus être justifiée. Dans tous les cas, ces chiffres nous apprennent qu'il y a une utilisation injustifiée de ces antibiotiques dans les cabinets dentaires ; l'idéal serait de réduire ces chiffres à 0 utilisateur par prescripteur. Notre analyse incite à réfléchir à l'utilisation de la spiramycine et de la doxycycline dans les cabinets dentaires, car le taux d'utilisation élevé ne semble pas conciliable avec les faibles évidences scientifiques.

Figure 9 : Nombre moyen d'utilisateurs et volume (DDD) par prescripteur de spiramycine et de doxycycline en 2019 (officine publique/données MC)



Afin d'aborder ce comportement de prescription de manière plus détaillée, nous avons examiné l'utilisation de la spiramycine dentaire dans une région et par catégorie d'âge des prescripteurs dentistes. Ce qui frappe dans le tableau 5, c'est que le taux de prescription est plus de deux fois plus élevé en Wallonie qu'en Flandre. Cependant, il est important de noter que la différence de pourcentage est minime (1 point

de pourcentage en 2019) en raison du faible pourcentage d'utilisateurs. On observe également une tendance favorable dans les deux régions. La situation à Bruxelles est moins bonne qu'en Flandre, mais meilleure qu'en Wallonie, bien que l'on constate ici une évolution favorable un peu plus lente que dans les autres régions.

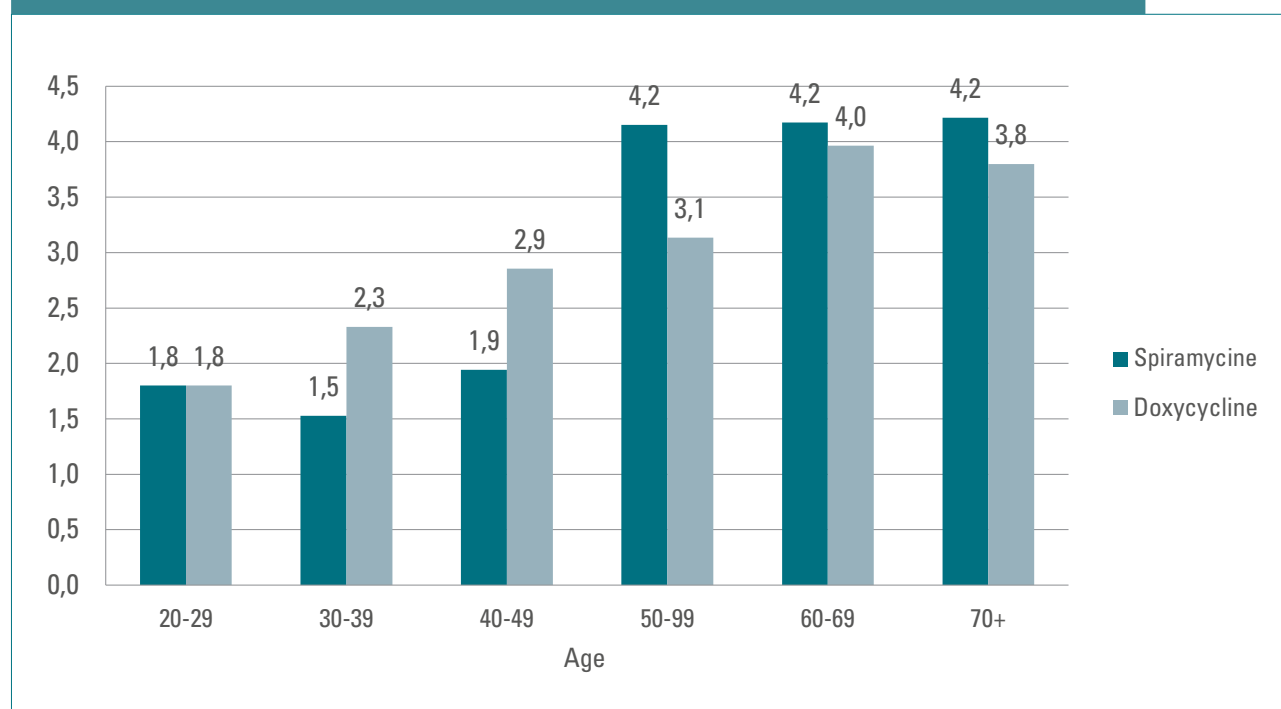
Tableau 5 : Évolution du pourcentage d'utilisateurs de spiramycine prescrite par les dentistes par rapport au nombre total d'utilisateurs d'antibiotiques prescrits par les dentistes entre 2015 et 2021 (officine publique/données MC)

| Région | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|
| Bruxelles | 1,1% | 0,8% | 1,0% | 0,9% | 1,0% | 0,7% | 0,8% |
| Wallonie | 2,1% | 2,1% | 1,9% | 1,7% | 1,6% | 1,3% | 1,0% |
| Flandre | 0,8% | 0,8% | 0,7% | 0,5% | 0,6% | 0,5% | 0,4% |

Dans la figure 10, on constate que ce sont surtout les dentistes de plus de 50 ans qui ont tendance à prescrire de la spiramycine et de la doxycycline. Cette différence peut s'expliquer par la formation dentaire. En effet, dans les années 1980, la spiramycine et la doxycycline étaient recommandées pour les parodontites en cas d'allergie à la pénicilline, alors que l'évolution des connaissances recommande aujourd'hui l'azithromycine, la clarithromycine, la clindamycine et le métronidazole dans ce scénario. Nous pouvons donc dire

que la prescription de spiramycine et de doxycycline peut être solutionnée, sachant que les principaux problèmes se situent chez les dentistes de plus de 50 ans. Les générations de dentistes plus âgés semblent donc être le groupe le plus intéressant pour sensibiliser à l'utilisation rationnelle de ces antibiotiques. De même, pour la spiramycine, la Wallonie serait une région plus intéressante à approcher, car les taux de prescription y sont les plus élevés.

Figure 10 : Nombre moyen d'utilisateurs par prescripteur de spiramycine et de doxycycline chez les dentistes, par groupe d'âge, en 2019 (officine publique/données MC)

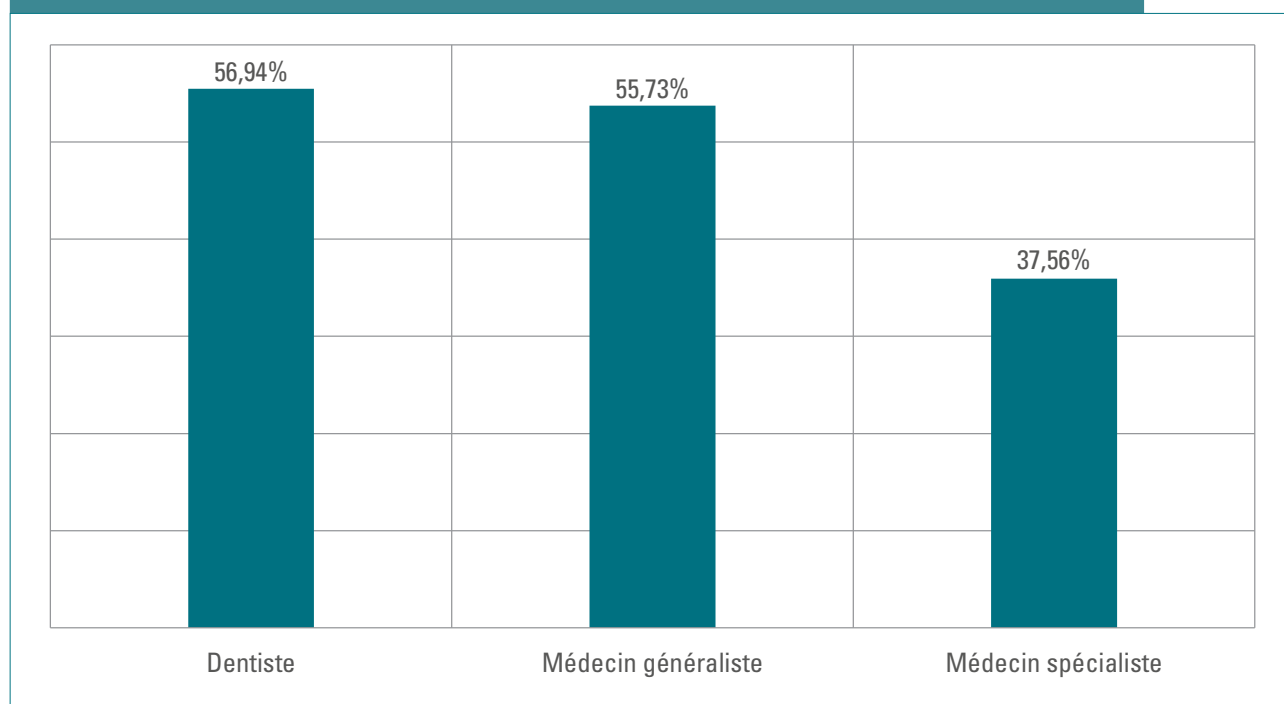


3.5.2. Ratios d'amoxicilline avec et sans acide clavulanique en 2019

Comme l'amoxicilline et le co-amoxiclav figurent tous deux dans le top 10 des antibiotiques les plus fréquemment prescrits par les dentistes, mais que le KCE (Leroy et al., 2020) ne donnait que des recommandations sur l'utilisation de l'amoxicilline sans l'association avec l'acide clavulanique, nous examinons en Figure 11 le nombre d'utilisateurs de ces deux antibiotiques ventilés par spécialité. Nos chiffres

montrent que, si nous suivons strictement les directives du KCE, il y a en principe 62.870 utilisateurs de co-amoxiclav de trop dans le secteur dentaire. La proportion d'amoxicilline est plus élevée chez les dentistes que chez les généralistes et les spécialistes ; cette proportion est encore loin du rapport 80/20 souhaité. La faible proportion d'amoxicilline chez les spécialistes, 37,5%, semble logique dans leur contexte de soins de deuxième ligne plus lourds et réservés aux cas graves.

Figure 11 : Ratio du nombre d'utilisateurs d'amoxicilline par rapport au co-amoxiclav par prescripteur en 2019 (officine publique/données MC)

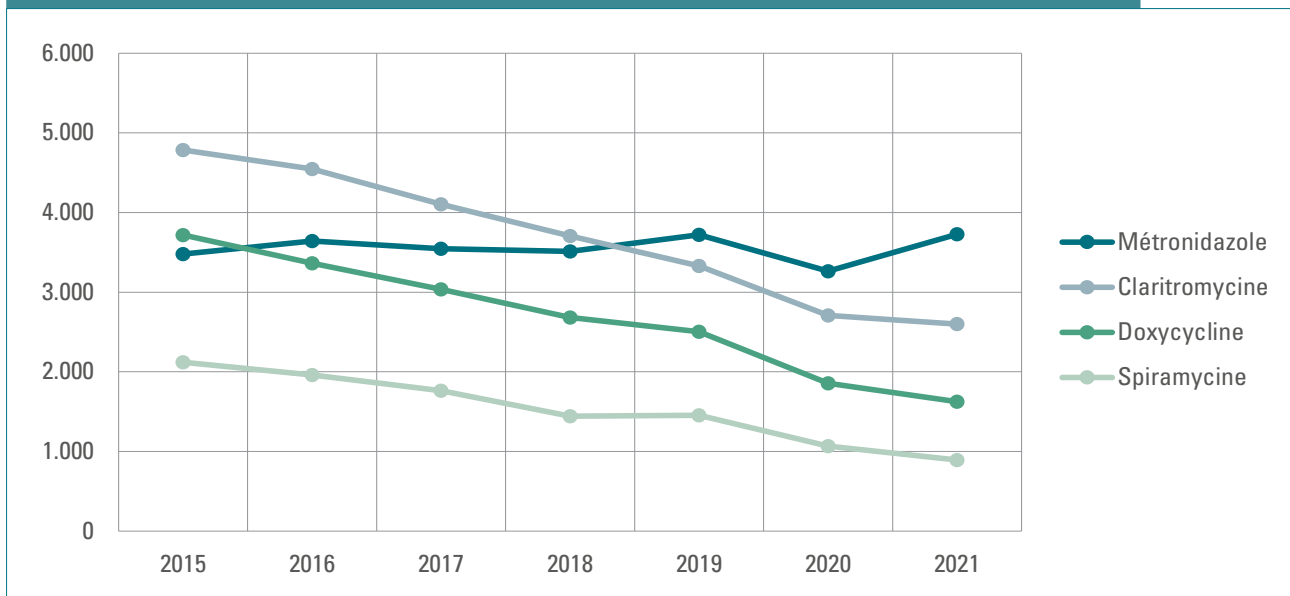


3.5.3. Comportement de prescription du métronidazole en 2019

Bien que le métronidazole soit mentionné dans les recommandations du KCE (Leroy et al., 2020), ce médicament ne fait pas techniquement partie des 10 antibiotiques les plus fréquemment prescrits par les dentistes dans le tableau 4. Il y a une bonne raison à cela : à proprement parler, il s'agit d'un antiparasitaire et non d'un antibiotique. Comme ce médicament a des applications antibactériennes et se situe parmi les recommandations dentaires du KCE pour un usage rationnel des antibiotiques, nous examinons également le nombre absolu et relatif d'utilisateurs et le volume pour le métronidazole en 2019. Nous constatons qu'en 2019, 3.721 utilisateurs se sont vu prescrire du métronidazole par un dentiste, soit plus que le nombre d'utilisateurs de doxycycline

et de spiramycine (voir Figure 12). Contrairement à ces deux antibiotiques prescrits à tort, les utilisateurs de métronidazole peuvent avoir des raisons dentaires légitimes de le faire, puisque le médicament est recommandé par le KCE pour le traitement non chirurgical de la parodontite agressive (bien qu'il ne le recommande que faiblement). Le nombre moyen d'utilisateurs par prescripteur est de 2,9 utilisateurs, et pour le volume, il est de 16,2 DDD. Nos analyses montrent également que — bien que 15% des dentistes prescripteurs prescrivent le médicament — la proportion d'utilisateurs et surtout le volume restent constamment très faibles, à savoir 2% et 1% respectivement. Le métronidazole n'apparaît donc pas d'emblée comme un médicament problématique en pratique dentaire, même si, selon le KCE (Leroy et al., 2020), son efficacité n'est pas particulièrement convaincante.

Figure 12 : Évolution du nombre d'utilisateurs de métronidazole, de clarithromycine, de doxycycline et de spiramycine chez les dentistes entre 2015 et 2021 (officine publique/données MC)



4. Conclusions et recommandations

Nous avons vu que les mesures ont eu un succès variable : suite au transfert des antibiotiques vers la catégorie de remboursement C et au plan d'action One Health, aucune amélioration immédiate n'a été perceptible, tandis que dans le cas du remboursement des quinolones, cela a semblé fonctionner principalement pour les quinolones remboursées et dans une moindre mesure pour l'utilisation totale. Un premier fil conducteur de nos analyses semble aller dans le sens de notre étude précédente (Van haecht et al., 2019) : les incitations financières au détriment de l'utilisateur final ne semblent pas être le saint graal de l'utilisation rationnelle des antibiotiques. Par ailleurs, ces règles de remboursement fournissent une raison purement extrinsèque de réduire la consommation, sans convaincre les patients que leur mode de consommation est nuisible pour eux-mêmes et pour la santé publique. En outre, nous avons constaté que ces mesures étaient dérisoires par rapport à l'impact du COVID-19, une « mesure » qui échappe à notre contrôle. Cependant, tout porte à croire qu'avec l'évolution vers une « nouvelle normalité », l'utilisation des antibiotiques va également retrouver un nouveau modèle de consommation stable, semblable à celui d'avant la crise de coronavirus. La sensibilisation, la prévention et la motivation semblant plus souhaitables que les incitations purement financières, une telle approche « douce » serait parfaitement compatible avec le plan d'action One Health en cours, lequel a été contraint de fonctionner dans l'ombre de la pandémie ces deux dernières années.

Une première recommandation consisterait donc à assurer une transition raisonnable vers la nouvelle normalité : nous pourrions intégrer les leçons de la crise sanitaire dans un plan d'action redéfini pour atteindre l'utilisateur final sur le plan comportemental, plutôt que de le « punir » simplement par des mesures financières. Bien qu'une grande partie de la diminution de l'utilisation des antibiotiques au cours de la pandémie ait sans aucun doute été le résultat de mesures de confinement auxquelles nous ne voulons plus jamais revenir et que les antibiotiques ont toujours leur place dans les maladies graves, nous pouvons supposer avec suffisamment de confiance qu'une partie au moins de l'utilisation « disparue » était une consommation inutile d'antibiotiques. La poursuite de la sensibilisation et de la prévention dans le cadre de l'approche One Health pourrait donc, là où c'est possible, mettre l'accent sur cet aspect et décourager les gens de recourir aux antibiotiques en cas de plaintes mineures.

L'approche One Health nous a également appris l'importance de la collaboration et de la coordination au niveau du prescripteur. Une recommandation qui suit cette philosophie est d'encourager la concertation entre médecins et pharmaciens, telle que décrite dans le programme « Moins d'antibiotiques en toute sécurité » (Consultation médico-pharmaceutique, 2020). Ce programme vise à optimiser la collaboration entre médecins et pharmaciens afin d'informer et de sensibiliser au mieux les patients, dans le but de réduire et d'améliorer l'utilisation des antibiotiques. Pour faciliter cette collaboration et les décisions finales, le programme fournit aux deux parties une série de listes de contrôle permettant d'évaluer

si les antibiotiques seraient effectivement la solution pour le patient en question. Il semble essentiel d'encourager ou de poursuivre ces collaborations harmonisées afin de réduire l'utilisation inutile d'antibiotiques et donc la résistance aux antimicrobiens. Outre la collaboration, la sensibilisation est également essentielle au niveau des prescripteurs : nos analyses ont suggéré que les connaissances des prescripteurs en matière d'utilisation rationnelle des antibiotiques doivent être actualisées ici et là. Nous recommandons donc vivement à toute personne autorisée à prescrire des antibiotiques d'actualiser régulièrement ses connaissances sur le sujet en y apportant de nouveaux éclairages et de nouvelles recommandations, par exemple en suivant les directives de la BAPCOG sur le site du CBIP dont nous avons déjà parlé.

Cependant, nous constatons également que la décision finale de prescrire ou non des antibiotiques appartient principalement au médecin, en tant que « gatekeeper » des médicaments. Il est donc également logique de s'adresser aux médecins prescripteurs plutôt qu'au seul utilisateur final. Bien sûr, ceci est déjà partiellement repris dans One Health, puisqu'ils sont également approchés par des actions de sensibilisation et de prévention. Une approche comportementale possible pourrait consister à lever l'incertitude au moment du diagnostic afin que le médecin puisse juger plus objectivement de la nécessité de prescrire ou non des antibiotiques. Un outil utile pour améliorer la certitude du diagnostic est fourni par le dosage de la protéine C-réactive comme test 'point of care' (POC-CRP), un test administré dans le cabinet du médecin pour mesurer le niveau de CRP (un indicateur d'inflammation (bactérienne)). Bien que tous les résultats de la littérature ne montrent pas un impact significatif du test POC-CRP sur le comportement de prescription, Boere et al. (2021) et Lemiengre et al. (2018), entre autres, rapportent des résultats favorables. Un tel test peut en effet contribuer à réduire l'incertitude quant au diagnostic et à la nécessité éventuelle de recourir aux antibiotiques, et donne également au médecin un point d'ancrage plus objectif et une justification pour oser refuser les antibiotiques aux patients qui pourraient les demander. Dans cette optique, il nous semble également essentiel qu'un médecin ose refuser la prescription d'un antibiotique à un patient pour lequel ce traitement ne semble pas nécessaire et que, le cas échéant, les médecins disposent d'un filet de sécurité approprié pour prendre cette décision parfois difficile. Une dernière recommandation comportementale consiste à « marquer » l'utilisation des antibiotiques, afin de s'écarter subtilement de la norme. Dans une certaine mesure, c'est ce qui s'est passé avec les quinolones en 2018 : le remboursement de ces médicaments ne s'est soudainement plus fait « automatiquement », car le remboursement doit désormais être demandé explicite-

ment par le médecin en indiquant un diagnostic approprié. Bien que nous ayons vu que cette mesure semblait avoir un impact principalement sur les remboursements, nous ne pouvons ignorer le fait que l'utilisation absolue a également diminué de manière significative. Si les recommandations « plus douces » et les autres formes de marquage de l'utilisation des antibiotiques ne sont pas efficaces, l'extension de la mesure relative aux quinolones à d'autres catégories d'antibiotiques pourrait être un dernier recours pour réduire au moins quelque peu l'utilisation absolue.

En ce qui concerne les dentistes, nous constatons qu'il y a encore beaucoup de progrès à faire pour exclure de leurs prescriptions les antibiotiques non recommandés, la spiramycine, le co-amoxiclav et la doxycycline étant les produits les plus en vue. Bien que des incitations financières concernant le remboursement de ces antibiotiques à usage dentaire puissent être une solution, une approche basée sur la sensibilisation semble également plus souhaitable ici. Comme l'utilisation incorrecte de la spiramycine et de la doxycycline semble être davantage un problème de la génération de dentistes plus âgée, nous pourrions nous concentrer sur la mise à jour des recommandations sur l'utilisation rationnelle et correcte des antibiotiques. Pour cela, les recommandations récentes telles que les directives du KCE et de la BAPCOG évoquées ci-dessus sont essentielles, et celles-ci doivent donc être mises en œuvre avec le soin nécessaire dans les formations et les cours de recyclage pour que chaque dentiste belge soit suffisamment à jour. À cet égard, notre étude constitue un complément important aux recherches de Lamper et Politis (2020) qui, dans leur étude sur le comportement prescriptif des dentistes, soulignent le rôle des programmes universitaires pour favoriser les prescriptions rationnelles. Cette recommandation s'inscrit également parfaitement dans l'approche informative et holistique de One Health et, dans une certaine mesure, elle est reprise dans notre recommandation, discutée précédemment, d'actualiser régulièrement les connaissances sur l'utilisation rationnelle des antibiotiques.

En conclusion, nous pouvons dire qu'il y a en tout cas une évolution positive dans l'utilisation des antibiotiques en Belgique, mais nous ne devons pas nous reposer sur nos lauriers, surtout maintenant que la consommation est presque revenue à ce qu'elle était avant le COVID-19. Les récentes mesures financières ne sont clairement pas suffisantes, et nous devons tous être sur la même longueur d'onde dans cette lutte contre la surconsommation et la résistance aux antimicrobiens.

Bibliographie

- Algemene Pharmaceutische Bond. (2020). Helpt patiënten betaalt chinolonen nu vaak gewoon uit eigen zak. *Farmaceutisch Tijdschrift voor België*, 4, 14-15.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629-655.
- Armitage, R. & Nellums, L.B. (2021). Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), e144.
- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (2022). *Quinolones*. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=10165>
- Commission belge de coordination de la politique antibiotique. (2019). *Plan d'action nationale belge « One Health » de lutte contre la résistance aux antimicrobiens 2020-2024*.
- Commission belge de coordination de la politique antibiotique. (2021). *One Health report on antibiotic use and resistance 2011-2020*.
- Boere, T.M., van Buul, L.W., Hopstaken, R.M., van Tulder, M.W., Twisk, J.W.M.R., Veheij, T.J.M & Hertogh, C.M.P.M. (2021). Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomized controlled trial. *BMJ*, 374.
- Bruyndonckx, R., Coenen, S., Hens, N., Vandael, E., Catry, B. & Goossens, H. (2020). Antibiotic use and resistance in Belgium: the impact of two decades of multi-faceted campaigning. *Acta Clinica Belgica*, 76 (4).
- Colliers, A., De Man, J., Adriaenssens, N., Verhoeven, V., Anthierens, S., De Loof, H., Philips, H., Coenen, S. & Morreel, S. (2021). Antibiotic Prescribing Trends in Belgian Out-of-Hours Primary Care during the COVID-19 Pandemic: Observational Study Using Routinely Collected Health Data. *Antibiotics*, 10, 1488.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2017). *Quality indicators for antibiotic consumption in the community*. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>.
- Lamper, N. & Politis, C. (2020). Voorschrijfgedrag van tandartsen. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 76(22), 1154-1160.
- Leroy, R., Christiaens, W., Maertens De Noordhout, C. & Hanquet, G. (2019). Proposals for a more effective antibiotic policy in Belgium. Brussels. Belgian Health Care Knowledge Centre .
- Leroy, R., Bourgeois, J., Verleye, L., Declerck, D., Depuydt, P., Eloit, A., Carvalho, J.C., Teughels, W., Cauwels, R., Leprince, J., Toma, S., Michiels, K., Aryanpour, S., Vanden Abbeele, A. & De Bruyne, M. (2020). *Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.
- Gagliotti, C., Buttazzi, R., Ricchizzi, E., Di Mario, S., Tedeschi, S. & Moro M.L. (2021). Community use of antibiotics during the COVID-19 lockdown. *Infectious Diseases*, 53(2), 142-144.
- Hussain, A.Z., Paudyal, V. & Hadi, M.A. (2021). Impact of the COVID-19 Pandemic on the Prescribing Patterns of First-Line Antibiotics in English Primary Care: A Longitudinal Analysis of National Prescribing Dataset. *Antibiotics*, 10, 591.
- King, L.M., Lovegrove, M.C., Shebab, N., Tsay, S., Budnitz, T.S., Geller, A.L., Lind, J.N., Roberts, R.M., Hicks, L.A. & Kabbani, S. (2021). Trends in US Outpatient Antibiotic Prescriptions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clinical Infectious Diseases*, 73(3), 652-660.
- Lemiengre, M.B., Verbakel, J.Y., Colman, R., Van Roy, K., De Burghgraeve, T., Buntinx, F., Aertgeerts, B., De Baets, F. & De Sutter, A. (2018). Point-of-care CRP matters: normal CRP levels reduce immediate antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: a cluster randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 36(4), 1-14.
- Medisch-Farmaceutisch Overleg. (2020). *Veilig minder antibiotica*. Disponible sur : <https://www.medischfarmaceutischoverleg.be/antibiotica>.
- INAMI. (2017). Antibiotiques : *remboursement au 1er mai 2017*. Disponible sur : <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/adaptations/Pages/antibiotiques-20170501.aspx>
- INAMI. (2018). *Antibiotiques de la classe des (fluoro)quinolones : remboursement au 1er mai 2018*. Disponible sur : <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/adaptations/Pages/antibiotiques-fluoro-quinolones.aspx>
- Subramanya, S.H., Czyn D.M., Acharya, K.P. & Humphreys, H. (2021). The potential impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance and antibiotic stewardship. *VirusDisease*, 32(2), 330-337.
- Tyrstrup, M., van der Velden, A., Engstrom, S., Goderis, G., Molstad, S., Verheij, T., Coenen, S. & Adriaenssens, N. (2017). Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 35(1), 10-18.
- van de Pol, A.C., Boeijen, J.A., Venekamp, R.P., Platteel, T., Damoiseaux, R.A.M.J., Kortekaas, M.F. & van der Velden, A.W. (2021). Impact of the COVID-19 Pandemic on Antibiotic Prescribing for Common Infections in The Netherlands: A Primary Care-Based Observational Cohort Study. *Antibiotics*, 10, 196.
- Van haecht, K., Callens, M., Ntahonganyira, R. & Morel, M. (2019). Augmentation des prix des antibiotiques. *MC-Informations*, 277, 31-36.

Vermeulen, H., Coenen, S., Hens, N. & Bruyndonckx, R. (2021). Impact of changing reimbursement criteria on the use of fluoroquinolones in Belgium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76, 2725-2732.

Zhu, N.J., Aylin, P., Ricchizzi, E., Rawson, T., Gilchrist, M., Majeed, A. & Holmes, A. (2021). Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clinical Microbiology and Infection*, 27, 762-768.

Zhu, N.J., McLeod, M., McNulty, C.A.M., Lecky, D.M., Holmes, A.H. & Ahmad, R. (2021). Trends in Antibiotic Prescribing in Out-of-Hours Primary Care in England from January 2016 to June 2020 to Understand Behaviours during the First Wave of COVID-19. *Antibiotics*, 10, 32.