HAL open science

Impact à long terme de l'activité professionnelle sur la consommation antibiotique chez les actifs agricoles

Dorothée Duron Lombardo

To cite this version:

Dorothée Duron Lombardo. Impact à long terme de l'activité professionnelle sur la consommation antibiotique chez les actifs agricoles. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02169392

HAL Id: dumas-02169392

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02169392

Submitted on 1 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

IMPACT À LONG TERME DE L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE SUR LA CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE CHEZ LES ACTIFS AGRICOLES

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Dorothée DURON épouse LOMBARDO

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 05/07/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Pr Pierrick BEDOUCH

Membres :

M. le Dr Sébastien CHANOINE, directeur de thèse

M. le Pr Vincent BONNETERRE

Mme le Dr Virginie NERICH

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS -CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCF	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCF	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCF	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot,
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

À Monsieur le Professeur Pierrick BEDOUCH,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury,

Pour m'avoir donné le goût de la pharmacie clinique et de mon métier,

Pour m'avoir gratifiée de votre confiance depuis le début de mon internat,

Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Sébastien CHANOINE,

Pour tes précieux conseils, ta rigueur scientifique et ta disponibilité,

Pour ton encadrement depuis mes débuts,

Pour ton enthousiasme et ton dynamisme,

Je te prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon amitié.

À Monsieur le Professeur Vincent BONNETERRE,

Pour votre expertise et pour votre confiance dans la réalisation de ce projet dont vous êtes à l'initiative,

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur Virginie NERICH,

Pour me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Veuillez accepter le témoignage de mon profond respect.

Aux équipes qui ont contribué à ma formation

Aux équipes pharmaceutiques du Centre Hospitalier de Montélimar (et particulièrement, à Géraldine, Audrey et Sophie),

Aux équipes pharmaceutiques de l'Institut de Cancérologie de la Loire Lucien Neuwirth (notamment, à Sandrine, Agnès, Fabien et Xavier),

Aux équipes médicales et soignantes des services de Pneumologie et Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes,

À l'ensemble de l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (en particulier, à Audrey, Louise, Anne et Sylvie du secteur des essais cliniques),

À toute l'équipe du Centre d'Investigation Clinique du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (et spécialement, à Charles, Adeline, Matthieu et Jean-Luc),

Je vous remercie pour la contribution que vous avez apportée à l'élaboration de mon cursus, et pour m'avoir fait aimer les différentes facettes du métier de pharmacien hospitalier.

Aux personnes ayant collaboré à ce travail

Aux équipes EPSP et ThEMAS du laboratoire TIMC-IMAG (nommément, à Pauline, Charlotte et Delphine),

Je vous remercie pour votre participation à la réalisation de ce travail.

À la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole pour son support, en particulier Nadia Joubert (Directrice des Statistiques, des Etudes et des Fonds), Alain Pelc (préalablement responsable de ce service), Damien Ozenfant (responsable département prestations maladies, référent pour les données médicaments et soins), Marc Parmentier, Patrick Le Bourhis et Valérie Vincent (référents données cotisants), Nicolas

Sabin (référent données ALD), Nicolas Viarouge et Sébastien Odiot référents (données AT et MP), Thierry Grech (référents données retraités), ainsi que Pr William Dab (ancien président du conseil scientifique risques professionnels de la MSA), Pr Anne Laure Crémieux (anciennement médecin national MSA), et Pr Jean Marc Soulat (médecin national MSA),

Pour leur intérêt sur ce projet.

À l'Agence Nationale de SÉcurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui a permis l'initiation du croisement des bases de données de la CCMSA à des fins de vigilance sanitaire des travailleurs agricoles en finançant la mise en place de ces travaux et leur phase pilote, en particulier Mathile Merlo, Alexandra Papadopoulos, Fabrizzio Botta (unité phytopharmacovigilance) et Jean Luc Volatier (unité méthodologie),

Pour leur support technique et scientifique.

À mes amis

À tous mes co-internes pharmaciens et médecins (Arnaud, Armance, Aurélie, Camille, Emilie, Elodie, Julian, Margaux, Marie, Marine, Maud, Myrtille, Victor, et bien d'autres),

Pour votre bonne humeur.

À mes amis de longue date et plus récemment rencontrés (Alicia, Amandine, Ariane, Caro, Cindy, Déborah, Delphine, Elisa, Emilie, Flore-Anne, Hélène, Laura, Maelle, Monia, Nicolas, Thomas),

Pour tous ces précieux instants passés ensemble.

À ma famille

À mon parrain,

Merci d'être toujours là dans les moments importants.

À mes cousines et à ma famille,

Pour tous ces bons moments passés et à venir.

À ma sœur,

Pour tout ce que tu m'as apporté,

En souvenir de notre enfance ensemble, et à tout ce qu'il nous reste à partager dans le futur.

À mes neveux, Seyni-Charles et Madiba, mes rayons de soleil.

À mes parents, dont le dévouement sans égal m'a permis de réaliser tous mes vœux. C'est à vous que je dédie ce travail. Je profite de ces quelques lignes pour vous remercier pour votre amour sans limite, votre soutien, et votre confiance sans faille à mon égard. Je vous aime plus que tout.

À toi Anthony, l'amour de ma vie. Merci pour ta gentillesse, ta tendresse, ton soutien, et pour rendre ma vie chaque jour plus belle. Je t'aime d'un amour qui fait de chaque instant, un moment précieux.

À toi, mon petit garçon, pour m'avoir ouvert les yeux sur là où l'importance doit être posée, depuis la première seconde où j'ai su que tu étais en moi. Dans quelques semaines, tu seras là, dans mes bras, et je te promets de tout faire pour être à la hauteur, d'apprendre de mes erreurs et de t'offrir tout ce qu'il y a de meilleur.

En espérant n'avoir oublié personne...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 4

TABLE DES MATIERES 8

LISTE DES TABLEAUX 10

LISTE DES FIGURES 11

LISTE DES ABREVIATIONS 13

INTRODUCTION 15

1. Données massives en Santé : un nouveau challenge pour la recherche médicale... 15

2. Antibiorésistance : une menace préoccupante au niveau mondial 17

3. Agriculture : une exposition professionnelle à risque 22

4. Big data pour la santé des actifs agricoles : un projet multidisciplinaire 23

ARTICLE 29

1. Introduction 29

2. Population et Méthodes 31

2.1 Population d'étude 31

2.2 Activité professionnelle 31

2.3 Consommation antibiotique 32

2.4 Stratégie d'analyse 34

2.4.1 Description de la consommation antibiotique 34

2.4.2 Identification de profils longitudinaux de consommation antibiotique 36

2.4.3 Etude d'association entre l'activité professionnelle et les profils de consommation antibiotique 36

3. Résultats 38

3.1 Population d'étude 38

3.2 Analyse descriptive de la consommation antibiotique de 2012 à 2016 39

3.2.1 Analyse macroscopique 39

3.2.2 Analyse individuelle 43

3.3 Evolution de la consommation en antibiotiques critiques 46

3.4 Identification de profils longitudinaux de consommation antibiotique par analyse en classes latentes 46

3.5 Association entre activités professionnelles et profils de consommation antibiotique 48

4. Discussion 50

CONCLUSION 56

BIBLIOGRAPHIE 58

ANNEXES 63

SERMENT DE GALIEN 66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution de la consommation antibiotique par grande classe entre 2012 et 2016 42

Tableau 2 : Répartition détaillée du nombre de traitements antibiotiques reçus par les actifs agricoles traités par antibiotique entre 2012 et 2016..... 44

Tableau 3 : Répartition des actifs agricoles au sein des trois profils de consommation antibiotique identifiés par ACL, selon leur activité professionnelle..... 48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Consommation totale en ville des antibactériens à usage systémique, exprimée en DDJ/1000H/j, en Europe, en 2016 (6)..... 18

Figure 2 : Consommation totale en ville des antibactériens à usage systémique, exprimée en DDJ/1000H/j, dans les différents pays européens en 2016 (6) 19

Figure 3 : Hiérarchie et structure des bases de données médico-administratives RAAMSES concernant les médicaments et prestations de soins, centrées autour de la prestation de soins..... 27

Figure 4 : Illustration de la jointure des différentes entités RAAMSES pour la création de la base finale..... 28

Figure 5 : Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015 – ANSM..... 34

Figure 6 : Diagramme de flux..... 37

Figure 7 : Evolution de la consommation antibiotique mesurée en nombre de DDJ 39

Figure 8 : Répartition de la consommation antibiotique par grande classe selon le sexe en 2016..... 40

Figure 9 : Répartition de la consommation antibiotique selon les tranches d'âge en 2016 41

Figure 10 : Répartition de la consommation antibiotique selon le sexe et les tranches d'âge en 2016..... 41

Figure 11 : Répartition des actifs agricoles en fonction du nombre de traitements antibiotiques reçus par an entre 2012 et 2016..... 43

Figure 12 : Répartition du nombre de traitements antibiotiques reçus par les actifs agricoles traités par antibiotique entre 2012 et 2016 44

Figure 13 : Courbes de Lorenz de la consommation antibiotique (tous antibiotiques confondus) de 2012 à 2016, en nombre de boîtes (en haut) et en nombre de DDJ (en bas) 45

Figure 14 : Profils longitudinaux de consommation antibiotique identifiés par l'analyse en classes latentes 47

Figure 15 : Associations entre activités professionnelles (référence : cultivateurs) et profils de consommation antibiotique (référence : non-consommateurs)..... 49

LISTE DES ABREVIATIONS

ACL : Analyse en Classes Latentes

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD : Affection de Longue Durée

ANSES : Agence Nationale de SÉcurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide RiboNucléique

AT/MP : Accidents du Travail / Maladies Professionnelles

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

ATEXA : Assurance contre les Accidents du Travail et les maladies professionnelles des EXploitants Agricoles

BMR : Bactérie Multi-Résistante

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CIA : Critère d'Information d'Akaike

CIB : Critère d'Information Bayésien

CIP : Code Identifiant de Présentation

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10ème révision

DDJ/1000H/j : Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par jour

MSA : Mutualité Sociale Agricole

NAF : Nomenclature des Activités Françaises

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RAAMSES : Régime Agricole d'Assurance Maladie, Statistique Et Santé

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie

TIMC-IMAG : Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité – Informatique, Mathématiques et Applications

INTRODUCTION

1. Données massives en Santé : un nouveau challenge pour la recherche médicale

L'essor des données massives (« *big data » en anglais)* en Santé ouvre de nouvelles perspectives de recherche sur les facteurs de risque et les déterminants de Santé. L'utilisation de larges bases de données médico-administratives offre l'opportunité d'identifier des signaux faibles ou rares par la taille et la diversité des données disponibles. Un des enjeux du « *big data* » en Santé est son positionnement et sa reconnaissance dans le monde de la recherche, actuellement scindée entre les essais cliniques randomisés qui constituent à ce jour le niveau de preuve scientifique le plus élevé en terme d'analyse causale, et la recherche observationnelle ou l'épidémiologie (1). Les bases de données médico-administratives françaises représentent une approche intéressante et récente pour l'étude des médicaments en population. La France est un des rares pays qui dispose de bases de données médico-sociales, dont le patrimoine immatériel est considérable, couvrant de façon exhaustive et permanente l'ensemble de la population dans divers domaines stratégiques (recours aux soins, affections de longue durée [ALD], prestations, situations professionnelles et sociales) (2).

Le Système National des Données de Santé (SNDS) constitue une avancée considérable pour analyser et améliorer la santé de la population ; il regroupe les données chaînées provenant de plusieurs bases de données de santé françaises. Il comprend actuellement le Système d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) qui regroupe les données individualisées, anonymisées et exhaustives de remboursements

de soins de plus de 65 millions de Français, auxquelles s'ajoutent les données relatives aux séjours hospitaliers issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et les données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC). Il permet ainsi de suivre les comportements de soins individualisés en ville et à l'hôpital, remboursés par l'Assurance Maladie, en donnant accès à des données (3) :

- de soins de ville datés (jour, mois, année), telles que les médicaments prescrits (enregistrés sous forme de code selon la classification CIP – Code Identifiant de Présentation) et les actes médicaux (codifiés selon la CCAM – Classification Commune des Actes Médicaux),
- de soins en établissement datés (jour, mois, année), telles que la nature et l'identification des séjours hospitaliers, les diagnostics (principaux, reliés, significatifs) codés suivant la CIM-10 – Classification Internationale des Maladies, 10ème révision, les activités externes des hôpitaux, les actes médicaux (codés selon la CCAM), les médicaments et dispositifs facturés en sus de la tarification des séjours hospitaliers,
- relatives aux pathologies diagnostiquées et traitées : seuls les diagnostics de maladies ayant entraîné une hospitalisation et ceux de maladies définies comme ALD et donc intégralement prises en charge par l'Assurance Maladie, sont enregistrés dans le SNIIRAM ; ils sont codifiés selon la CIM-10,
- sociodémographiques telles que l'âge, le sexe, le lieu de résidence, l'éventuelle date de décès, la caisse d'affiliation et l'accès à la couverture maladie universelle complémentaire.

Le SNDS sera complété, à moyen terme, par l'ajout des données liées au handicap (issues de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie) et des données issues des organismes d'Assurance Maladie complémentaire. Il a pour finalité la mise à disposition de l'ensemble de ces données afin de favoriser les études, recherches ou évaluations présentant un caractère d'intérêt public et contribuant à diverses finalités telles que l'information sur la santé, la mise en œuvre des politiques de santé ou encore, la surveillance, la veille et la sécurité sanitaire.

L'accès aux données médico-administratives offre donc de nouvelles perspectives de recherche mais représente un challenge pour leur utilisation en raison de leur grande complexité. Les données de consommation médicamenteuse représentent une source d'information particulièrement pertinente, permettant d'établir des proxys (ex. : proxys de maladies) (4,5) pour identifier des risques sanitaires comme l'antibiorésistance, un enjeu de santé publique.

2. Antibiorésistance : une menace préoccupante au niveau mondial

Les antibiotiques sont des molécules naturellement synthétisées par les microorganismes (champignons ou bactéries) pour lutter contre des bactéries concurrentes de leur environnement. Ils sont capables de détruire les bactéries (antibiotiques bactéricides) ou d'en empêcher la croissance (antibiotiques bactériostatiques) en se fixant sur des cibles spécifiques pour inhiber la synthèse de leur paroi, de leur matériel génétique (ADN ou ARN), de protéines qui leur sont essentielles, ou encore pour bloquer certaines voies de leur métabolisme. Ils sont composés de molécules naturelles, semi-synthétiques ou de synthèse. Chaque antibiotique est actif sur un nombre plus ou moins important de genres et d'espèces bactériens.

Largement utilisés depuis la seconde guerre mondiale, les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du XXème siècle. Leur efficacité remarquable s'est accompagnée de leur large utilisation en santé humaine et animale. Au cours de la période 2000-2015, la consommation antibiotique a évolué dans de nombreux pays (dont la France) mais aucun changement majeur n'a été observé dans la cartographie des consommations en Europe : en 2000 comme en 2015, ce sont les mêmes pays qui se caractérisent par un niveau modéré (pays du nord de l'Europe) ou élevé (pays du sud de l'Europe) de leur consommation antibiotique (6). En 2016, la consommation antibiotique moyenne au sein des pays de l'Union Européenne était de 21,9 Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par jour (DDJ/1000H/j) pour le secteur ambulatoire (7). Avec une consommation de 30,3 DDJ/1000H/j, la France reste donc très au-dessus de la moyenne européenne et se situe parmi les pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe (figure 1). Elle se plaçait au 3ème rang européen, derrière la Grèce (36,3 DDJ/1000H/j) et Chypre (33,0 DDJ/1000H/j) (figure 2).

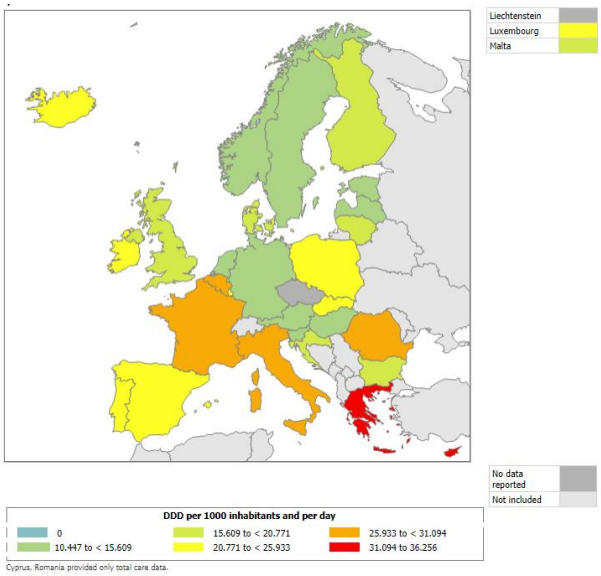


Figure 1 : Consommation totale en ville des antibactériens à usage systémique, exprimée en DDJ/1000H/j, en Europe, en 2016 (6)

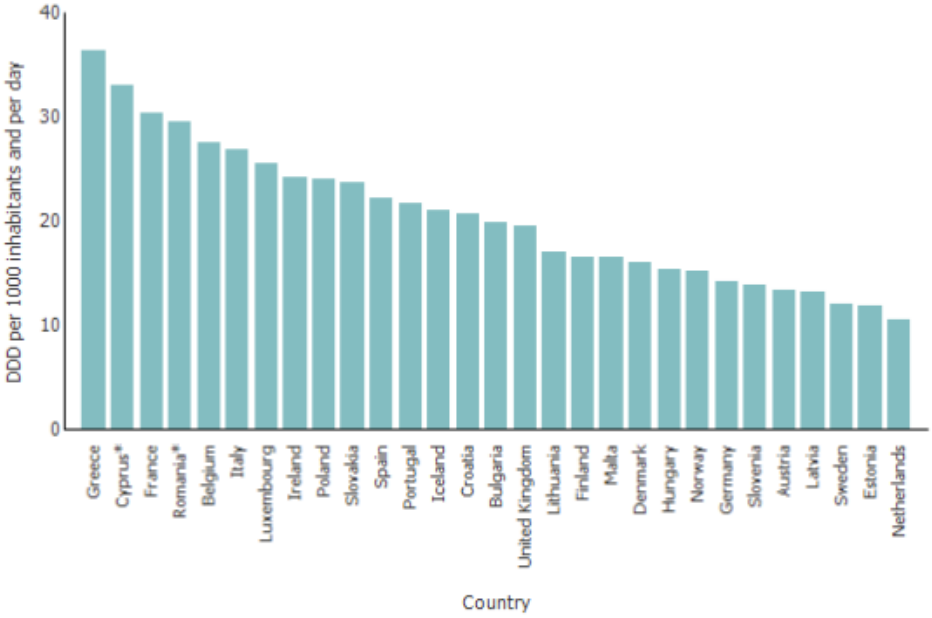


Figure 2 : Consommation totale en ville des antibactériens à usage systémique, exprimée en DDJ/1000H/j, dans les différents pays européens en 2016 (6)

Au total, 786 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine et 514 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé animale ont été vendus en France en 2016. En santé humaine, 93 % des antibiotiques (en volume) sont consommés en médecine de ville et 7 % en établissements de santé (8). En ville, l'amoxicilline représente 40,1 % de la consommation antibiotique, l'association amoxicilline-acide clavulanique 23,8 %, les tétracyclines 10,7 % et les macrolides 9,8 %. La part des fluoroquinolones et celle des céphalosporines de 3ème et 4ème générations sont quasi-équivalentes et représentent respectivement 5 et 4,9 % des consommations (9). La consommation a diminué dans presque toutes les classes thérapeutiques entre 2006 et 2016, dont les fluoroquinolones. Les seules exceptions notables concernent l'amoxicilline et surtout, l'association amoxicilline-acide clavulanique qui contribuent à l'augmentation de la consommation globale en ville et à l'émergence de résistance (8).

En santé animale, 96 % des antibiotiques sont consommés par les animaux destinés à la consommation humaine (le reste étant consommé par les animaux de compagnie). Les

tétracyclines représentent 23 % des traitements antibiotiques, les pénicillines 21 %, les polypeptides 14 %, les sulfamides 9 %, les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3ème et 4ème générations 1 % (9).

L'utilisation massive des antibiotiques, chez l'homme mais également chez l'animal, contribue à la dissémination des bactéries au niveau environnemental, participant à l'évolution du microbiome et générant une pression sur les bactéries. En réponse, les bactéries développent des systèmes de défense contre les antibiotiques ; on parle de pression de sélection, conduisant à l'apparition de résistance.

L'émergence de la résistance bactérienne dépend de :

- la pression de sélection exercée par les antibiotiques (en présence d'un antibiotique, les bactéries qui présentent une résistance vis-à-vis de celui-ci vont survivre ; elles vont donc être « sélectionnées » et prendre la place des bactéries sensibles) (10–13);
- la possibilité de transmission inter-bactérienne, interhumaine, inter-animale, zoo-anthroponotique ou anthropo-zoonotique (14–17) ;
- et le mésusage des antibiotiques.

L'étude Burden-BMR conduite par Santé Publique France a estimé l'impact de la multi-résistance bactérienne à environ 158 000 infections et 12 500 décès en 2012 (18). À l'impact humain s'ajoute un coût économique considérable, porté notamment par la surconsommation française d'antibiotiques. Mauvais élève européen, la France dépense entre 71 millions d'euros (par rapport à la moyenne européenne) et 441 millions d'euros

(par rapport à la moyenne des pays les plus vertueux) de plus que ses voisins en antibiothérapie ambulatoire (18).

Initialement sporadiques, les résistances sont devenues massives et préoccupantes ; la progression mondiale de la résistance aux antibiotiques est actuellement un **problème de santé publique**, d'autant plus inquiétant que la recherche de nouvelles molécules est pauvre ; aucun nouvel antibiotique avec un nouveau mécanisme d'action n'a été développé depuis 20 ans (18). Certaines bactéries sont tellement résistantes qu'elles conduisent les médecins et/ou les vétérinaires dans des impasses thérapeutiques. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'**une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale** (19). En 2001, elle a publié une stratégie sur la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens (20) et, avec la participation des pays de l'Union Européenne, les premiers plans d'action nationaux ont été élaborés en réponse à ces recommandations[1]. Par exemple, trois plans nationaux d'action sur les antibiotiques (premier plan 2001-2005 complété par une deuxième phase 2007-2010, poursuivi par un plan d'alerte 2011-2016) ont été mis en place en France. Au niveau mondial, l'OMS a adopté un plan d'action en 2015 pour combattre la résistance aux antimicrobiens (21). Le 21 septembre 2016, les chefs d'Etats se sont engagés, à l'Assemblée générale des Nations Unies, à décliner le plan d'action afin de s'attaquer aux causes fondamentales de la résistance aux antimicrobiens dans plusieurs domaines, et en particulier la santé humaine, la santé animale et l'agriculture.

[1] Par exemple, une recommandation du Conseil de la Commission Européenne du 15 novembre 2001 concerne l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine (2002/77/CE).

3. ***Agriculture : une exposition professionnelle à risque***

Avec une production dont la valeur était estimée à 75 milliards d'euros, la production agricole en France était considérée comme la première d'Europe en 2013 (22). En 2010, les personnes ayant une activité régulière en agriculture représentaient 3 % de la population active, auxquelles doivent être ajoutés : i) plusieurs centaines de milliers de travailleurs non permanents ainsi que plusieurs dizaines de milliers de stagiaires chaque année, et ii) plus de deux retraités pour un travailleur actif (22). Il n'existe pas réellement de consensus pour définir la population agricole en France. Le terme « actifs agricoles » peut faire référence à différentes réalités statutaires et sociales (chefs d'exploitations, salariés agricoles permanents, saisonniers…). L'activité elle-même peut renvoyer à divers types de culture (plein-champs, arboriculture, sylviculture, pisciculture…) et d'élevage (laitier, bovin, ovin…), réalisés dans des contextes géographiques différents qui influencent eux-mêmes les pratiques agricoles. Ces activités et situations diverses sont associées à autant d'expositions différentes (chimiques [avec l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire mais également, avec les produits phytosanitaires (23–25)], biologiques [infectieux, toxiniques, allergiques] et physiques [UV, vibrations]) à même d'influer potentiellement sur l'état de santé des agriculteurs.

La population des actifs agricoles présente un intérêt majeur dans l'étude des facteurs de risque professionnels, notamment l'antibiorésistance. Cette dernière représente une problématique préoccupante dans les pratiques agricoles (ex. : élevages intensifs, épandage de fumier) mais aussi vétérinaires (ex. : traitements préventifs, curatifs et métaphylactiques), dans lesquelles l'utilisation des antibiotiques contribue à la dissémination des bactéries au niveau environnemental, à la pression de sélection des

bactéries, et participe à l'évolution du microbiome et du résistome (26). Depuis 30 ans, la France dispose d'un réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux (réseau Résapath), et depuis 1999 d'un outil de surveillance national de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire. Ces systèmes ont permis de mettre en évidence que le niveau d'exposition des animaux aux fluoroquinolones a quasiment été multiplié par 2, et celui des céphalosporines a presque triplé (27). Néanmoins, le risque d'exposition humaine, en particulier des éleveurs, est peu connu, alors que près des ¾ des antibiotiques utilisés au niveau vétérinaire sont aussi utilisés chez l'homme (28). Dans ce contexte, un enjeu majeur est d'utiliser les données de consommation médicamenteuse comme proxy pour identifier un risque sanitaire.

4. ***Big data pour la santé des actifs agricoles : un projet multidisciplinaire***

Mon travail de thèse s'inscrit dans un programme de recherche intitulé « Exploration de l'intérêt et du potentiel des « *big data* » de source assurantielle de la MSA, à des fins de génération d'hypothèses pour la vigilance des risques professionnels des actifs agricoles », à savoir l'existence ou non d'un effet « type activité professionnelle » et « type de culture » sur les différentes pathologies observées (investigateur principal : Pr Vincent BONNETERRE). Ce projet multidisciplinaire et collaboratif, soutenu par l'Agence Nationale de SEcurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et porté par plusieurs équipes du laboratoire TIMC-IMAG (Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité – Informatique, Mathématiques et Applications) spécialisées dans la fouille de données de santé, repose sur le

développement de méthodes, complémentaires aux analyses épidémiologiques classiques, basées sur l'analyse de données déjà existantes, dans le but d'exploiter les données médico-administratives de la Mutualité Sociale Agricole (MSA), afin de démontrer la faisabilité et la pertinence de l'approche « *big data* » en santé sur des données assurantielles pour la mise en évidence de signaux de vigilance sanitaire en temps réel (annexe 1). Il permet d'ouvrir de nouvelles perspectives pour les études épidémiologiques (voire toxicologiques) ainsi qu'une possible utilisation en flux continu pour la vigilance sanitaire.

Cette approche basée sur les données médico-administratives de la MSA représente un challenge en raison de la complexité des données. Les bases de données de la MSA, régime de protection sociale des actifs agricoles français sont, pour des raisons évidentes, structurées et séparées en plusieurs « tables », correspondant chacune à des flux particuliers de données.

Certains flux sont réservés aux données administratives pures concernant les cotisants, avec une table dédiée aux chefs d'exploitation ou chefs d'entreprise (également appelés « non-salariés »), une table pour les salariés (permanents et non-permanents), et deux tables pour les retraités agricoles (selon qu'ils aient été salariés ou non auparavant). Les bases de données administratives sont des bases annuelles dans lesquelles une ligne fait référence à un individu. Sont présentes notamment les informations suivantes : le numéro d'identification de l'individu, la date de début d'activité, la date de fin de contrat, le code NAF (Nomenclature des Activités Françaises) de l'activité enregistrée à la Chambre d'agriculture, la catégorie de risques basée sur les montants des cotisations ATEXA (assurance contre les Accidents du Travail et les maladies professionnelles des

EXploitants Agricoles), surfaces d'exploitations… L'historique disponible pour les données des cotisants est de 10 ans, que ce soit pour les salariés, les exploitants et les retraités. L'archivage des bases administratives de la MSA fonctionne par année ; ainsi, il existe autant de tables que d'années étudiées. Une agrégation de toutes les tables à disposition a été assurée par la MSA et une reconstruction de l'historique des activités professionnelles (avant 2012) de chacun des individus grâce à la catégorie de risque ATEXA déclarée annuellement à la MSA, a été effectuée.

Les autres flux concernent les données médico-administratives ayant pour finalité de procéder aux remboursements. Il existe ainsi une table dédiée aux ALD, deux autres pour les Accidents du Travail et les Maladies Professionnelles (AT/MP) selon le statut de salarié ou de chefs d'exploitation ou d'entreprise, et un ensemble d'autres tables concernant les remboursements de médicaments, de soins et de services médicaux (consultation d'un professionnel de santé, hospitalisation …) appelées « RAAMSES » (Régime Agricole d'Assurance Maladie, Statistique Et Santé). L'historique disponible pour ces bases est de 5 ans. Les bases de données médico-administratives sont des bases trimestrielles (bases médico-administratives de médicaments, produits et prestations de soins) ou annuelles (bases AT/MP et ALD), dans lesquelles une ligne fait référence à une feuille de soins ou à une prestation de soins. Afin d'obtenir un historique, il est alors primordial de fusionner toutes ces informations.

La figure 3 représente la structure globale des bases de données médico-administratives « RAAMSES » concernant les médicaments et prestations de soins. Ces bases sont composées de différentes entités, dont les deux principales sont les entités E400 (une ligne fait référence à une prestation de soins) et E300 (une ligne est égale à une feuille de soins). Pour chacune des prestations de soins enregistrées dans l'entité E400,

différentes informations sont associées et stockées dans les entités complémentaires E4XX. On peut alors retrouver :

- le numéro d'identification de la feuille de soins sur laquelle la prestation a été inscrite ;
- la nature et le type de la prestation (consultation d'un professionnel de santé, achat de médicaments, transport en ambulance…) ;
- la date de la prestation ;
- la spécialité du professionnel de santé prescripteur et la spécialité du professionnel de santé exécuteur ;
- le possible rattachement à une déclaration en ALD ;
- et lorsqu'il s'agit d'un médicament :
    - le code affiné : chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est identifiée par un CIP à 7 ou 13 chiffres et est définie par sa dénomination, sa forme pharmaceutique, son dosage, son conditionnement et la contenance de celui-ci ;
    - le prix ;
    - le nombre de boîtes…

Les passerelles entre chacune de ces entités sont possibles grâce au numéro d'identification de la prestation, généré dans l'entité E400, qui est reporté dans chacune des autres entités complémentaires.

Les feuilles de soins sont enregistrées dans l'entité « E300 », seule entité comprenant le numéro d'identification de l'individu concerné (permettant ainsi le lien avec les données administratives). Il est également précisé dans cette entité si la personne bénéficiaire de cette prestation est le cotisant lui-même ou bien un membre du ménage.

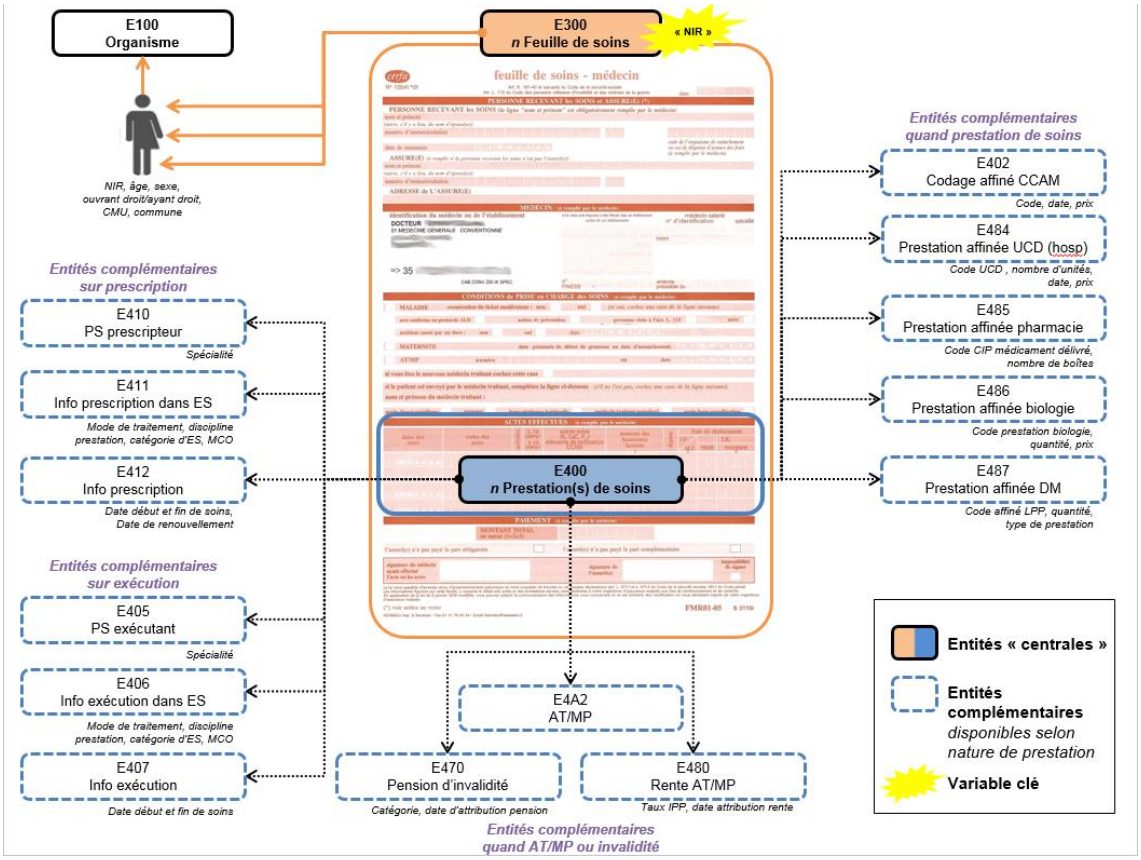


Figure 3 : Hiérarchie et structure des bases de données médico-administratives RAAMSES concernant les médicaments et prestations de soins, centrées autour de la prestation de soins

Comme schématisé ci-dessous (figure 4), il est possible d'avoir plusieurs feuilles de soins pour un individu ; une feuille de soins peut contenir plusieurs prestations de soins. Une étape de jointure (« *data linkage* » en anglais) permet la fusion des bases E300, E400 et des entités complémentaires, en une seule et unique base à l'échelle individuelle.

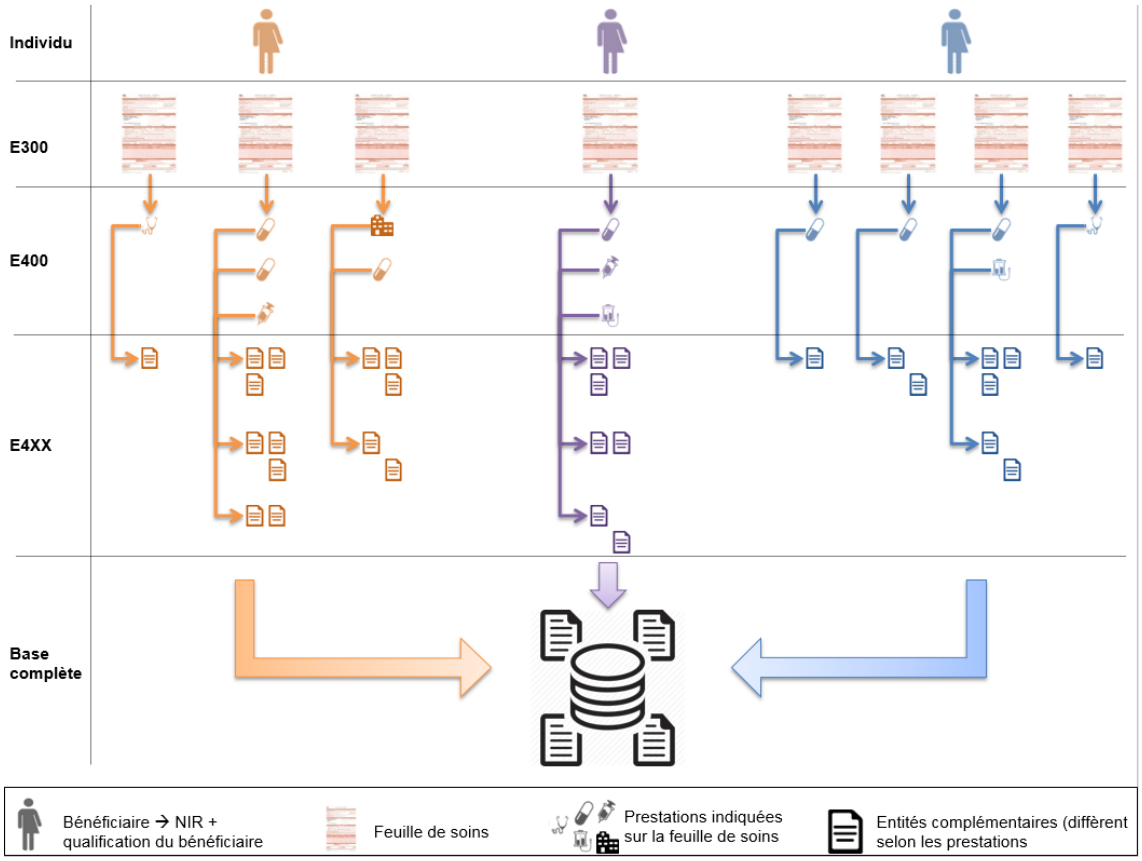


Figure 4 : Illustration de la jointure des différentes entités RAAMSES pour la création de la base finale

ARTICLE

1. Introduction

Malgré des efforts réels (campagnes antibiotiques, recommandations sur les bonnes prescriptions et pratiques de la Haute Autorité de Santé), la France reste l'un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe (6). La consommation élevée d'antibiotiques favorise l'apparition et la diffusion de bactéries de plus en plus résistantes, tant en santé humaine qu'en santé animale et des écosystèmes. L'antibiorésistance est d'ailleurs devenue au cours des dernières années, aux plans européen et international, une préoccupation majeure en terme de santé humaine et animale.

Les actifs agricoles sont des professionnels particulièrement concernés par les risques physiques (contraintes posturales et articulaires, nuisances thermiques et sonores, travail avec machines et outils vibrants), biologiques (du fait du contact avec des animaux ou leurs produits, et/ou un environnement potentiellement contaminé), et chimiques (exposition aux pesticides et médicaments vétérinaires notamment). Plusieurs expositions professionnelles des actifs agricoles ont déjà été identifiées comme facteurs favorisant l'apparition de maladies (23,29). Cependant, le risque d'exposition humaine aux antibiotiques vétérinaires est peu connu, alors que près des ¾ des antibiotiques utilisés au niveau vétérinaire sont aussi utilisés chez l'homme (28).

Les bases de données médico-administratives représentent un outil pertinent pour rechercher des signaux sanitaires faibles, notamment à partir des consommations

médicamenteuses, comme la consommation antibiotique, élément essentiel dans la maîtrise de l'antibiorésistance. En France, les bases de données médicales, sociales et économiques sont structurées et couvrent de façon exhaustive et permanente l'ensemble de la population, constituant un patrimoine immatériel considérable, vraisemblablement sans équivalent au monde (30). La distinction du régime de Sécurité Sociale dédié à la population agricole (MSA), incluant notamment les actifs agricoles, offre l'opportunité d'étudier spécifiquement cette population à des fins de génération d'hypothèses pour la vigilance des risques professionnels des actifs agricoles, à savoir l'existence ou non d'un effet « type activité professionnelle » sur la consommation antibiotique à risque ou témoignant d'une antibiorésistance.

L'objectif général était d'étudier l'effet de l'activité professionnelle sur la consommation antibiotique au long cours des actifs agricoles. Les trois objectifs spécifiques étaient : i) de décrire la consommation antibiotique des actifs agricoles ; ii) d'identifier des profils longitudinaux de consommation antibiotique ; et, iii) d'étudier l'association entre l'activité professionnelle et les profils de consommation antibiotique.

2. Population et Méthodes

2.1 Population d'étude

Tous les actifs agricoles affiliés à la MSA entre 2012 et 2016 étaient inclus dans l'étude, à savoir : les chefs d'exploitations, les salariés travaillant dans des exploitations ou entreprises agricoles, les garde-chasses, garde-pêches, forestiers, jardiniers, les employés de maison au service d'un exploitant agricole, les employés des marais salants et de l'élevage de fruits de mer, les employés des centres équestres, les personnels enseignants des établissements d'enseignement agricole privés ; mais également les salariés des Chambres d'agriculture, les syndicats agricoles, les employés de la MSA ainsi que les employés des banques Crédit Agricole.

La population couverte par le régime de la MSA était de 3 249 522 affiliés en 2016, comprenant environ 1,4 million d'actifs agricoles, 1,1 million d'inactifs (retraités ou personnes sans emploi) et environ 740 000 conjoints et autres membres du ménage (dont 64 % d'enfants).

2.2 Activité professionnelle

Les activités professionnelles entre 2006 et 2011 ont été utilisées pour définir l'exposition professionnelle des actifs agricoles. Ont été considérés comme exposés professionnellement aux antibiotiques vétérinaires tous les actifs agricoles éleveurs (de bovins, d'ovins, de caprins, de porcins, de chevaux, de volailles, de lapins et autres animaux), et aux produits phytosanitaires, tous les actifs agricoles cultivateurs (cultures céréalières et industrielles, viticulture, sylviculture, maraîchage, floriculture, arboriculture fruitière et autres cultures spécialisées) (31). Les actifs agricoles ayant

déclaré une activité d'élevage et de culture entre 2006 et 2011 ont été définis comme actifs agricoles mixtes.

Les mandataires des sociétés ou caisses locales d'assurances mutuelles agricoles ont été considérés, quant à eux, comme non-exposés. Afin de limiter le biais du travailleur sain, ces derniers ont été exclus des analyses étudiant l'association entre activité professionnelle et consommation antibiotique (32–34). Afin de limiter un possible biais de classification, les autres actifs agricoles (actifs agricoles travaillant dans l'entraînement, le dressage, les haras et clubs hippiques, les marais salants, les exploitations de bois et scieries, le stockage et le conditionnement de produits agricoles, la vinification, les entreprises de travaux agricoles ou de jardins, les artisans ruraux, les enseignants des établissements d'enseignement agricole) ont également été exclus de ces analyses en raison de la difficulté d'estimation de l'exposition aux antibiotiques vétérinaires et/ou aux produits phytosanitaires.

2.3 Consommation antibiotique

La consommation antibiotique a été définie à partir de la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC), proposée et recommandée par l'OMS (35). Le 1er niveau « J » de la classification ATC correspond aux antimicrobiens à usage systémique ; les autres niveaux permettent de classer les différents anti-infectieux selon leur structure, leur mode d'action, leur spectre d'activité antimicrobienne, leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ont été identifiés comme antibiotiques : les tétracyclines (J01A), les phénicolés (J01B), les bêta-lactamines (J01C et J01D), les sulfamides (J01E), les macrolides et apparentés (J01F), les aminosides (J01G), les quinolones (J01M), les associations d'antibactériens (J01R) et les autres antibactériens (J01X).

Le niveau de criticité de chaque antibiotique a été défini à partir des recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (36) (figure 5). La définition d'antibiotique « critique » repose sur la notion de pression de sélection et sur l'intérêt en dernier recours ; il s'agit, d'une part, d'antibiotiques (à forte pression de sélection) particulièrement générateurs de résistances bactériennes (du fait de leur impact sur les flores commensales et/ou de leur action anti-anaérobie) et, d'autre part, d'antibiotiques dits « de dernier recours », dont la prescription en première intention doit être – sauf cas particuliers liés à certaines infections – évitée.

Trois niveaux de consommation antibiotique ont été définis pour chaque actif agricole (éleveur, cultivateur, mixte), selon le niveau de criticité et le nombre de boîtes d'antibiotiques consommées par an (un seuil de quatre boîtes par an a été fixé, à partir des données de la littérature, pour les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne (37,38)) :

1. absence de consommation d'antibiotiques,
2. consommation d'antibiotiques autres que critiques ou consommation de quatre boîtes par an ou moins d'antibiotiques générateurs de résistance bactérienne,
3. consommation d'au moins un antibiotique de dernier recours ou de plus de quatre boîtes par an d'antibiotiques générateurs de résistance bactérienne.

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

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

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des *cocci* à Gram positif
- daptomycine
- glycopeptides**
- linézolide, tédizolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif
- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif
- fosfomycine injectable

***Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

Figure 5 : Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015 – ANSM

2.4 Stratégie d'analyse

2.4.1 Description de la consommation antibiotique

Une analyse descriptive des données de remboursement d'antibiotiques a été réalisée de 2012 à 2016, au niveau macroscopique et individuel :

1) en nombre de boîtes remboursées (moyenne et écart-type) ;
2) en nombre de traitements, indicateur qui se calcule en dénombrant les nouvelles prescriptions d'antibiotiques par unité de temps, à partir de la date de début des soins ;
3) et en Doses Définies Journalières (DDJ), unité établie sous l'égide du « *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* » de l'OMS et retenue au niveau européen dans le cadre du projet *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence,

déterminée par des experts internationaux, qui représente la posologie usuelle pour un adulte de 70 kilogrammes dans l'indication principale de chaque substance active. Chaque présentation de substance active peut ainsi être convertie en nombre de DDJ (il suffit de disposer de la quantité totale en gramme de l'antibiotique concerné et de diviser cette quantité par la valeur de la DDJ en gramme pour ce même antibiotique) 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 substance active ou par classe d'antibiotiques. Par convention, les résultats sont présentés pour 1000 Habitants et par jour (DDJ/1000H/j). Cet indicateur rend donc possible les comparaisons spatio-temporelles de consommation (39).

Les plus gros consommateurs d'antibiotiques ont été identifiés en utilisant la courbe de Lorenz (40,41). Cette courbe est une représentation graphique de la distribution de la consommation (en nombre de boîtes ou en DDJ) au sein de la population ; sur le graphique, la droite à 45° représente l'équilibre parfait : celui où tout le monde consommerait la même quantité d'antibiotiques (par exemple, 1 % de la population serait alors à l'origine de 1 % de la consommation antibiotique). Plus la courbe de Lorenz s'éloigne de cette droite, plus la consommation antibiotique est inégale au sein de la population.

Enfin, la consommation en antibiotiques critiques a été analysée.

2.4.2 Identification de profils longitudinaux de consommation antibiotique

Une analyse en classes latentes (ACL) a été utilisée pour identifier des profils longitudinaux de consommation antibiotique de 2012 à 2016 chez les actifs agricoles.

L'ACL est une méthode sans *a priori* qui permet d'identifier différentes classes de consommateurs d'antibiotiques présentant des comportements de consommation similaires. Elle estime deux types de paramètres : i) les probabilités conditionnelles qui correspondent aux probabilités, pour un individu, d'appartenir à une classe, étant donné ses caractéristiques ; et ii) les probabilités *a posteriori* d'appartenance à une classe (dérivées des probabilités conditionnelles), pour chaque individu, qui permettent de prendre en compte l'incertitude dans l'appartenance aux classes dans les analyses. Le nombre de classes latentes a été défini selon les Critères d'Information d'Akaike (CIA) et Bayésien (CIB) (42).

Une analyse de sensibilité a été réalisée avec 4 niveaux de consommation antibiotique (absence de consommation antibiotique, consommation d'antibiotiques autres que critiques, consommation de quatre boîtes par an ou moins d'antibiotiques générateurs de résistance bactérienne, consommation d'au moins un antibiotique de dernier recours ou de plus de quatre boîtes par an d'antibiotiques générateurs de résistance bactérienne) pour vérifier la robustesse des résultats.

2.4.3 Etude d'association entre l'activité professionnelle et les profils de consommation antibiotique

L'association entre l'activité professionnelle (variable catégorielle à 3 classes : élevage, culture et mixte) et les profils de consommation antibiotique (variable catégorielle à 3

classes) a été étudiée par régression logistique multinomiale, une extension de la régression logistique aux variables qualitatives à trois modalités ou plus. Un test de Wald a permis de vérifier la significativité de chaque coefficient dans chaque régression.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R.

3. Résultats

3.1 Population d'étude

Parmi les 3 249 522 d'individus affiliés au régime de la MSA et protégés au titre de la maladie, 1 425 580 étaient actifs agricoles dont 982 746 avec un contrat entre 2012 et 2016 sans année d'interruption (figure 6). Parmi ces derniers, 613 705 actifs agricoles étaient des cultivateurs et/ou des éleveurs et par conséquent, étaient considérés comme exposés professionnellement aux antibiotiques vétérinaires et/ou produits phytosanitaires.

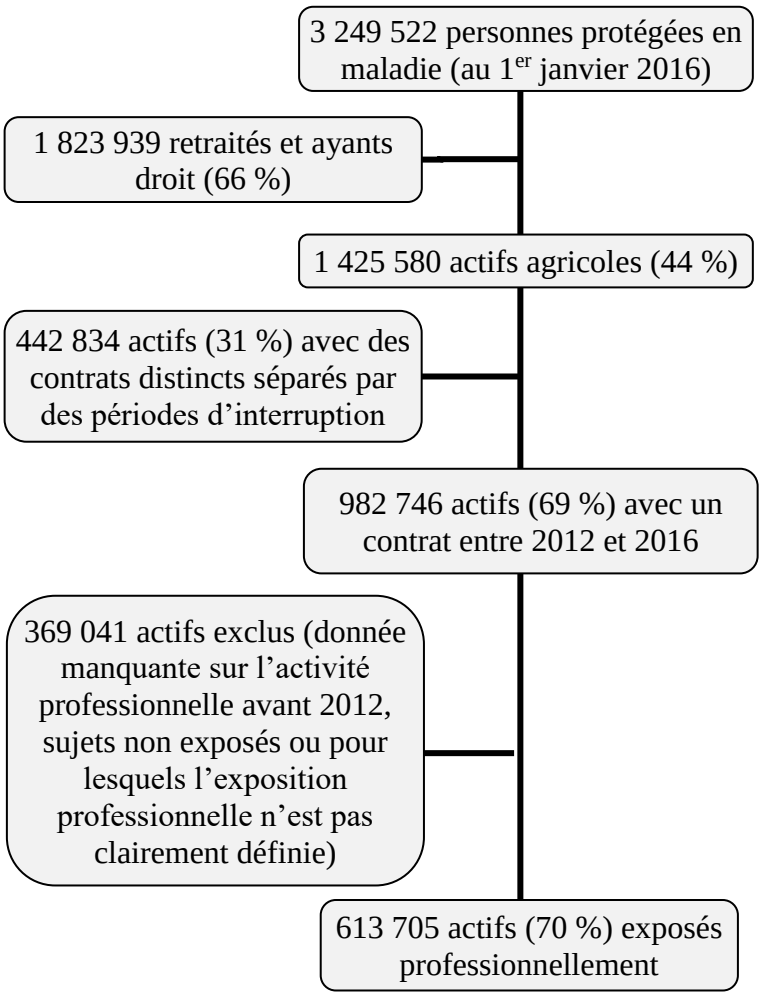


Figure 6 : Diagramme de flux

3.2 *Analyse descriptive de la consommation antibiotique de 2012 à 2016*

3.2.1 Analyse macroscopique

Globalement, la consommation antibiotique des actifs agricoles a diminué de 17,6 % entre 2012 et 2016 en France (*versus* une augmentation de 2,0 % dans la population générale), passant de 49,3 DDJ/1000H/j à 40,7 DDJ/1000H/j (figure 7).

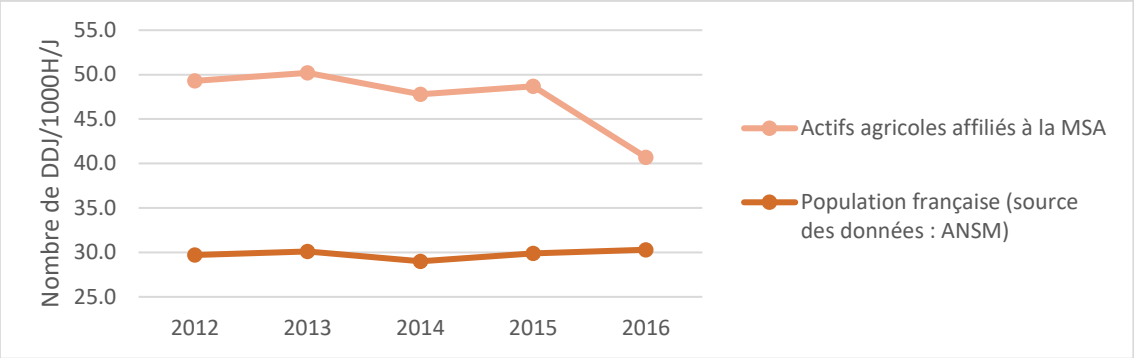


Figure 7 : Evolution de la consommation antibiotique mesurée en nombre de DDJ

Au cours de la période étudiée, cette évolution a été marquée par une diminution de la consommation de l'ensemble des classes médicamenteuses (tableau 1).

La décomposition de la consommation par grande classe thérapeutique a mis en évidence que les trois familles d'antibiotiques les plus remboursés entre 2012 et 2016 étaient les pénicillines, les autres β-lactamines et les macrolides et apparentés ; elles représentaient à elles seules 81,3 % des remboursements d'antibiotiques. Plus précisément, les antibiotiques les plus remboursés étaient l'amoxicilline seul (33,3 %) ou associé à un inhibiteur d'enzyme (16,8 %), le cefpodoxime (6,8 %), la pristinamycine (6,5 %), et le spiramycine-métronidazole (3,3 %).

L'utilisation des différentes familles d'antibiotiques variait selon le sexe et l'âge. Les consommations de tétracyclines, des bêta-lactamines autres que les pénicillines, d'aminosides et de quinolones se répartissaient de façon similaire entre les hommes et les femmes ; tandis que les pénicillines, les sulfamides, les macrolides et les associations d'antibactériens étaient majoritairement consommés par les hommes ; les autres antibactériens étaient, quant à eux, majoritairement consommés par les femmes (figure 8). En outre, les consommations de quinolones augmentaient avec l'âge (figure 9). Avant l'âge de 75 ans, les actifs agricoles de sexe masculin consomment davantage d'antibiotiques que les actifs agricoles de sexe féminin (figure 10).

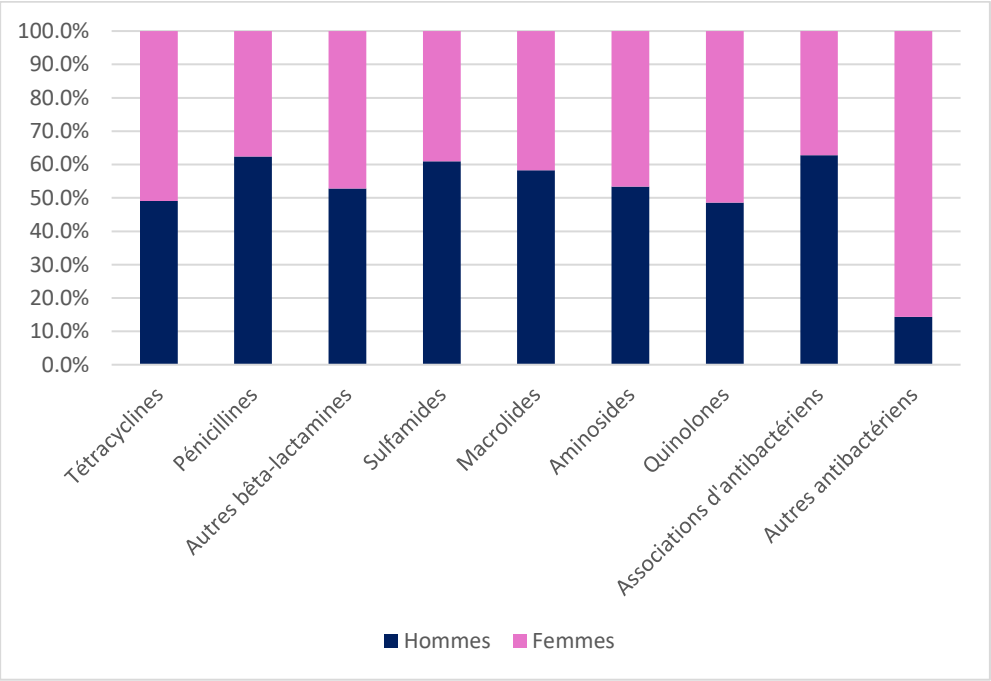


Figure 8 : Répartition de la consommation antibiotique par grande classe selon le sexe en 2016

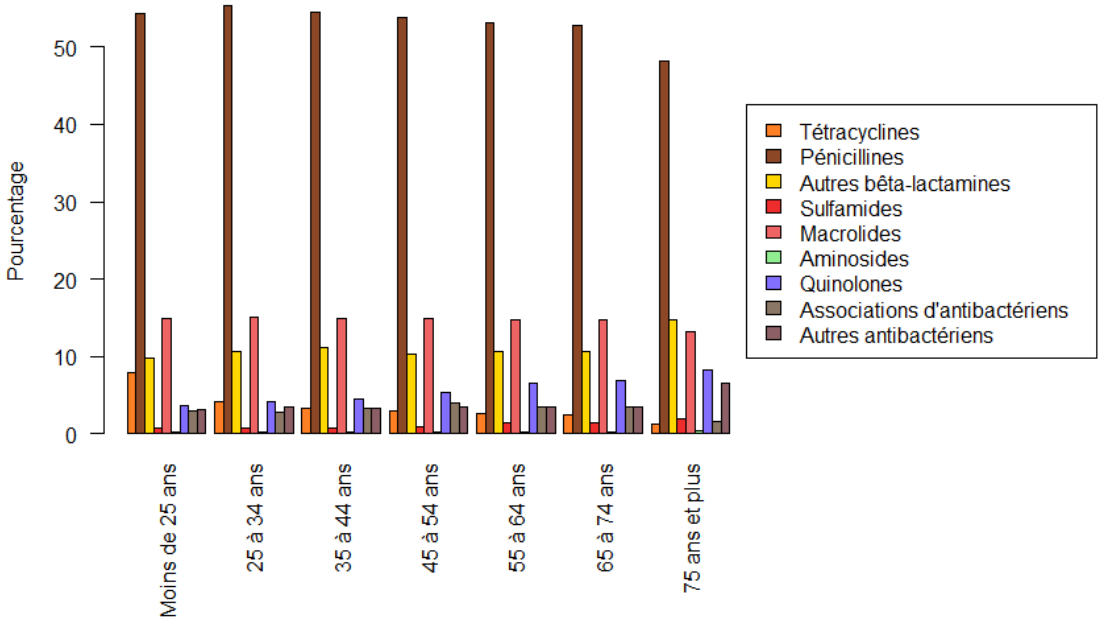


Figure 9 : Répartition de la consommation antibiotique selon les tranches d'âge en 2016

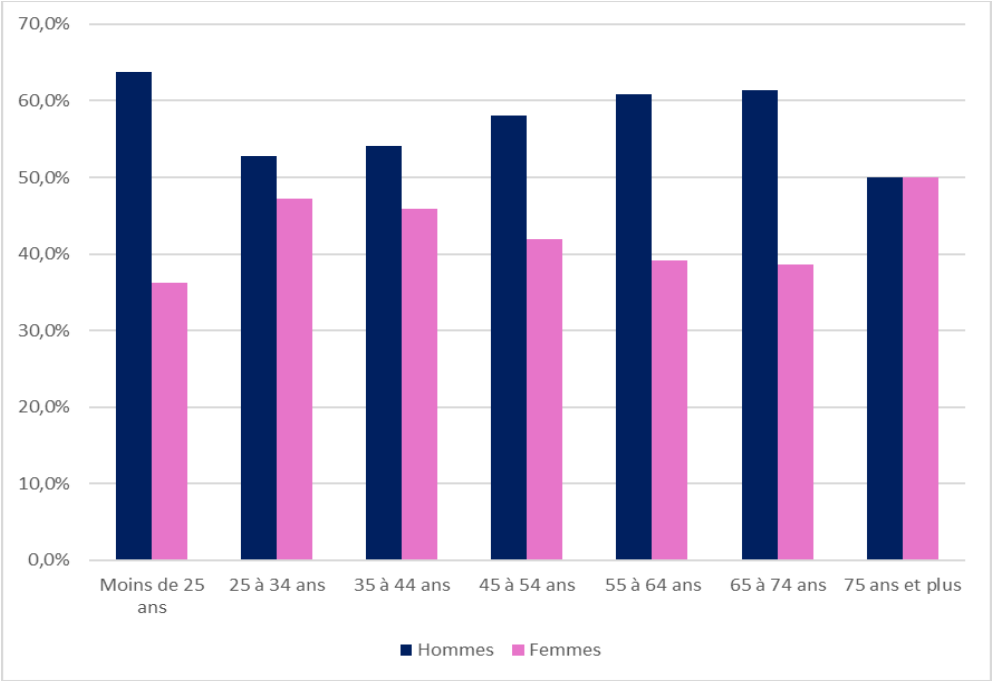


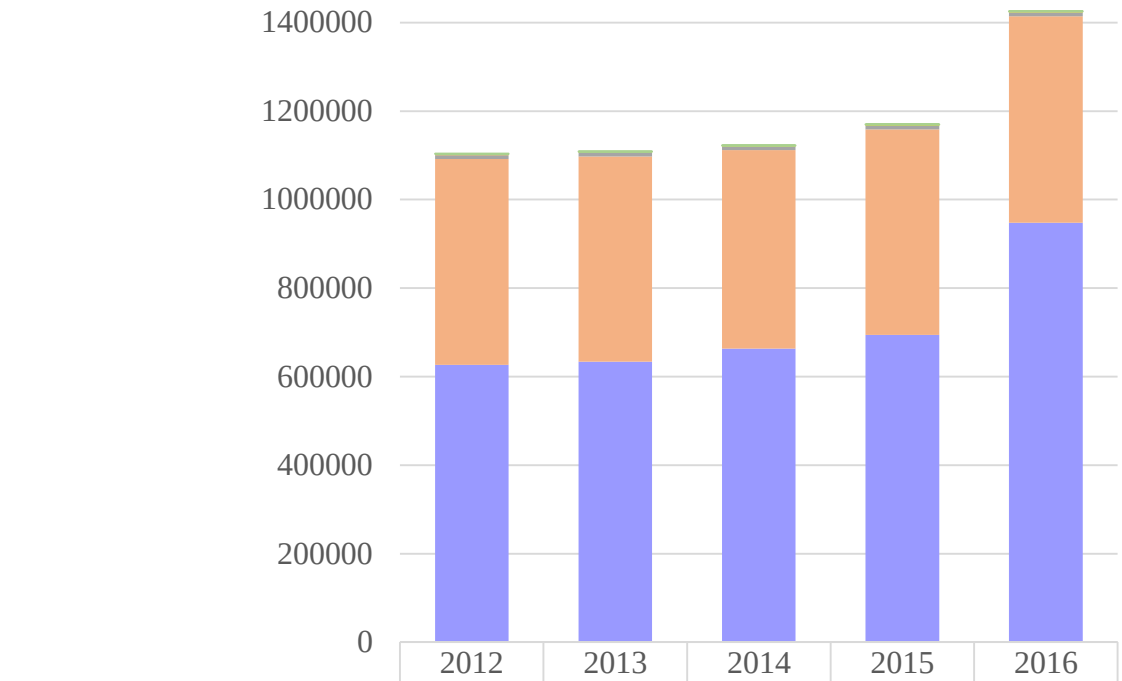
Figure 10 : Répartition de la consommation antibiotique selon le sexe et les tranches d'âge en 2016

Tableau 1 : Evolution de la consommation antibiotique par grande classe entre 2012 et 2016

Code ATC niveau 3	Classe pharmacologique	2012		2013		2014		2015		2016		% de variation entre 2012 et 2016	
		Population MSA	Moyenne nationale	Population MSA	Moyenne nationale	Population MSA	Moyenne nationale	Population MSA	Moyenne nationale	Population MSA	Moyenne nationale	Population MSA	Moyenne nationale
J01A	Tétracyclines	3,4	3,3	3,4	3,4	3,0	3,0	3,1	3,3	2,7	3,2	-19,7	-3,0
J01C	β-lactamines (penicillines)	33,1	17,4	34,9	18,4	34,2	18,0	35,0	18,8	29,7	19,8	-10,2	13,8
J01D	Autres β-lactamines	3,8	2,4	3,4	2,2	3,0	2,1	2,9	2,1	2,2	1,9	-42,7	-20,8
J01E	Sulfamides et trimethoprime	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,5	0,3	0,4	0,3	0,4	-34,7	0,0
J01F	Macrolides, lincosamides et streptogramines	5,5	3,7	5,2	3,5	4,5	3,2	4,7	3,2	3,7	3,0	-32,9	-18,9
J01G	Aminosides antibactériens	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-20,4	-100,0
J01M	Quinolones antibactériennes	2,0	1,9	1,9	1,8	1,8	1,7	1,7	1,6	1,3	1,5	-35,3	-21,1
J01R	Associations d'antibactériens	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,3	0,5	-29,2	0,0
J01X	Autres antibactériens	0,5		0,5		0,4		0,4		0,4		-29,5	
	Total (nombre DDJ/1000/jour)	**49,3**	**29,7**	**50,2**	**30,1**	**47,8**	**29,0**	**48,7**	**29,9**	**40,7**	**30,3**	**-17,6**	**2,0**

3.2.2 Analyse individuelle

À l'échelle individuelle, la majorité des actifs agricoles n'avait pas reçu de traitement antibiotique ou avait reçu moins de 5 traitements par antibiotique et par an entre 2012 et 2016 (figure 11).



	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de sujets ayant eu plus de 12 traitements par antibiotique	645	653	640	664	721
Nombre de sujets ayant eu entre 9 et 12 traitements par antibiotique	2419	2373	2250	2360	2381
Nombre de sujets ayant eu entre 6 et 8 traitements par antibiotique	9030	8791	8178	8455	8517
Nombre de sujets ayant eu entre 1 à 5 traitements par antibiotique	465139	463715	448161	464010	466448
Nombre de sujets n'ayant pas reçu d'antibiotique	626350	633700	663348	694288	947513

Figure 11 : Répartition des actifs agricoles en fonction du nombre de traitements antibiotiques reçus par an entre 2012 et 2016

Les actifs agricoles ayant consommé des antibiotiques entre 2012 et 2016 avaient reçu entre 1 et 38 traitements antibiotiques par an, avec une moyenne de 1,8 et une médiane de 1 traitement antibiotique par an (figure 12 et tableau 2).

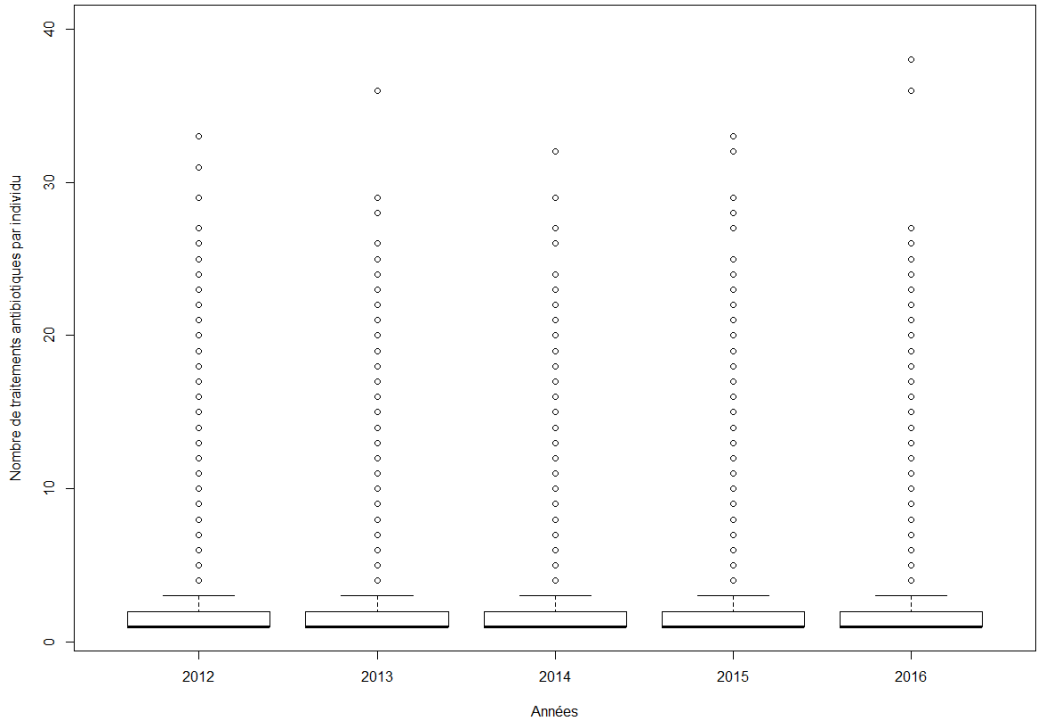


Figure 12 : Répartition du nombre de traitements antibiotiques reçus par les actifs agricoles traités par antibiotique entre 2012 et 2016

Tableau 2 : Répartition détaillée du nombre de traitements antibiotiques reçus par les actifs agricoles traités par antibiotique entre 2012 et 2016

Année	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**Période 2012-2016**
Minimum	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1er quartile	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Médiane	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Moyenne	1,823	1,818	1,797	1,802	1,802	1,808
3ème quartile	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Maximum	33,00	36,00	32,00	33,00	38,00	38,00
Ecart-type	1,41	1,40	1,39	1,40	1,40	1,40

Les courbes de Lorenz (figure 13) montraient que 5 % des plus gros consommateurs d'antibiotiques expliquaient 26,1 % de la consommation antibiotique en nombre de boîtes, et 25,4 % de la consommation en nombre de DDJ entre 2012 et 2016.

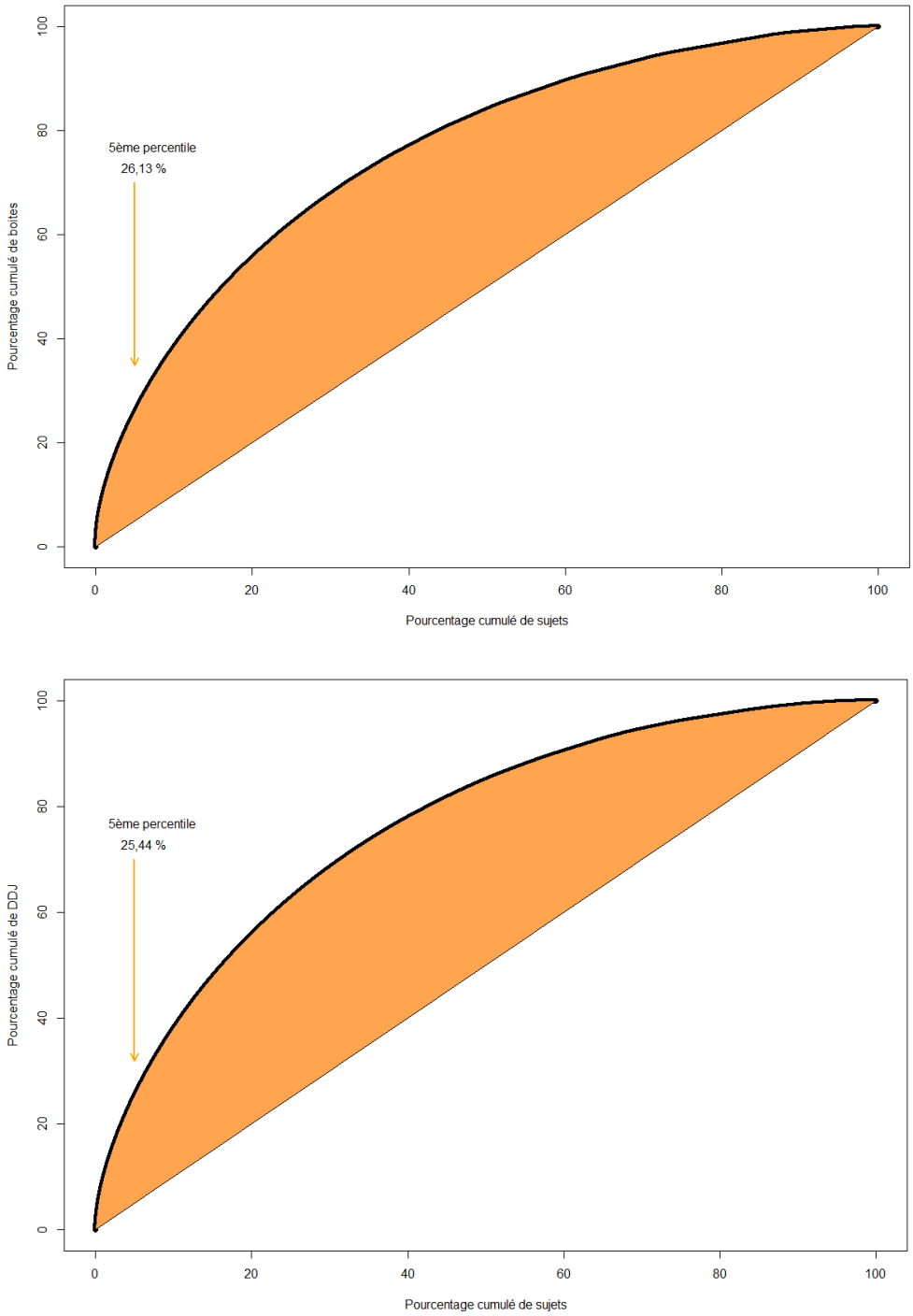


Figure 13 : Courbes de Lorenz de la consommation antibiotique (tous antibiotiques confondus) de 2012 à 2016, en nombre de boîtes (en haut) et en nombre de DDJ (en bas)

3.3 Evolution de la consommation en antibiotiques critiques

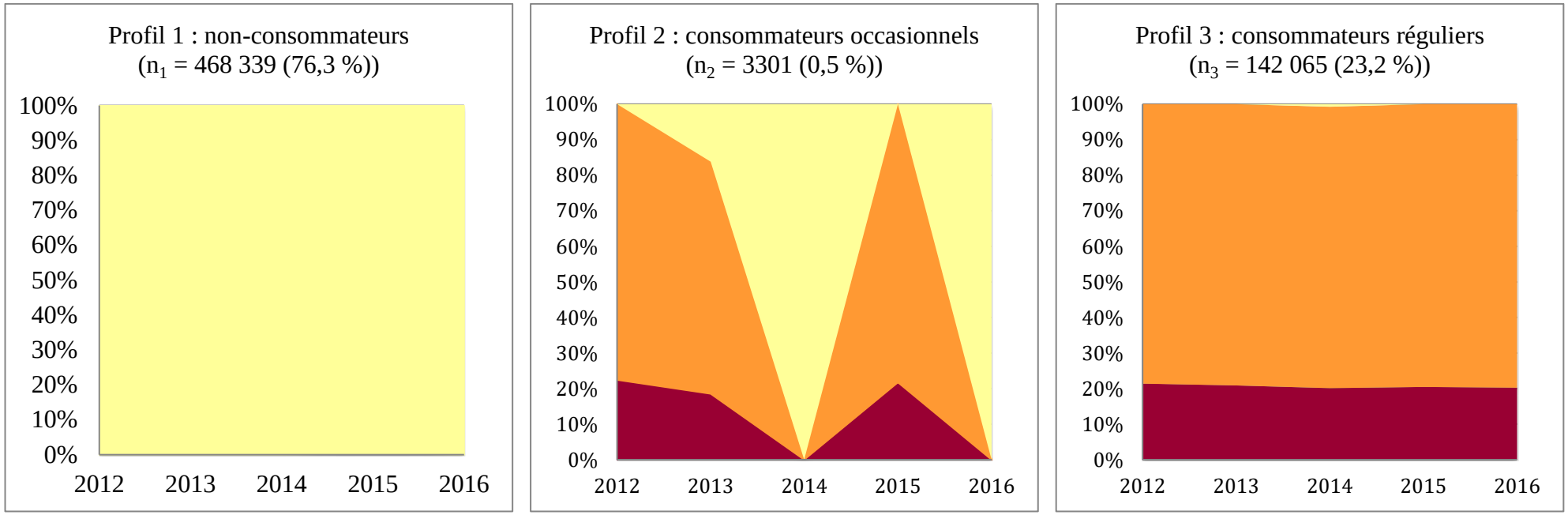
Globalement, la consommation d'antibiotiques « critiques » représentait 37,5 % de la consommation totale d'antibiotiques (*versus* 37,0 % en 2015 en France) : 37,5 % d'antibiotiques particulièrement générateurs de résistance bactérienne et 0,02 % d'antibiotiques de dernier recours. Les antibiotiques « critiques » consommés concernaient principalement l'association amoxicilline - acide clavulanique, dont la consommation représentait 19,4 % de la consommation totale. Parmi les 1 203 893 d'actifs agricoles ayant reçu au moins un antibiotique durant la période d'analyse, 742 712 actifs (61,7 %) avaient reçu un antibiotique « critique » : 742 655 actifs, un antibiotique particulièrement générateur de résistance bactérienne et 601 actifs, un antibiotique de dernier recours[2].

3.4 Identification de profils longitudinaux de consommation antibiotique par analyse en classes latentes

Trois profils de consommateurs d'antibiotiques ont été identifiés par analyse en classes latentes (figure 14) :

- les non-consommateurs (profil 1 ; 76,3 %) ;
- les consommateurs dits « occasionnels » (profil 2 ; 0,5 %) : les actifs agricoles appartenant à ce profil ne consommaient pas d'antibiotiques chaque année ;
- les consommateurs dits « réguliers » (profil 3 ; 23,2 %) : les actifs agricoles appartenant à ce profil consommaient des antibiotiques chaque année entre 2012 et 2016.

[2] Certains actifs agricoles ont reçu un antibiotique générateur de résistance bactérienne et un antibiotique de dernier recours, durant la période d'analyse.



Légende :

- Absence de consommation d'antibiotiques
- Consommation d'antibiotiques autres que critiques ou consommation de quatre boîtes par an ou moins d'antibiotiques générateurs de résistance bactérienne
- Consommation d'au moins un antibiotique de dernier recours ou de plus de quatre boîtes par an d'antibiotiques générateurs de résistance bactérienne

Figure 14 : Profils longitudinaux de consommation antibiotique identifiés par l'analyse en classes latentes

L'analyse de sensibilité effectuée avec quatre niveaux de consommation antibiotique retrouvait les mêmes résultats.

3.5 Association entre activités professionnelles et profils de consommation antibiotique

Les profils de consommation antibiotique variaient en fonction de l'activité professionnelle (éleveur, cultivateur, mixte) (tableau 3) : 78,0 % des cultivateurs étaient non-consommateurs d'antibiotiques entre 2012 et 2016 alors que 26,4 % des éleveurs étaient consommateurs occasionnels ou réguliers. Parmi les actifs agricoles mixtes, 76,1 % et 23,9 % étaient respectivement non-consommateurs et consommateurs occasionnels/réguliers.

Tableau 3 : Répartition des actifs agricoles au sein des trois profils de consommation antibiotique identifiés par ACL, selon leur activité professionnelle

Activité professionnelle	Profil 1 : non-consommateurs	Profil 2 : consommateurs occasionnels	Profil 3 : consommateurs réguliers	Total
Elevage	142 337 (73,6 %)	1 171 (0,6 %)	49 864 (25,8 %)	193 372
Culture	249 091 (78,0 %)	1 575 (0,5 %)	68 576 (21,5 %)	319 242
Mixte	76 911 (76,1 %)	555 (0,5 %)	23 625 (23,4 %)	101 091

Comparativement aux cultivateurs, les éleveurs avaient un risque significativement plus important de consommer occasionnellement (OR [IC 95 %] = 1,30 [1,21 – 1,40], p-value = $1{,}1 \times 10^{-11}$) ou régulièrement (OR [IC 95 %] = 1,272 [1,26 – 1,29], p-value = $2{,}2 \times 10^{-16}$) des antibiotiques au long cours que de ne pas consommer d'antibiotiques (figure 15, annexe 2). Une activité professionnelle mixte (comportant à la fois de

l'élevage et de la culture) était plus souvent associée à une consommation occasionnelle (OR [IC 95 %] = 1,14 [1,04 – 1,26], p-value = 0,8 x10^{-2}) ou régulière d'antibiotiques (OR [IC 95 %] = 1,12 [1,10 – 1,13], p-value = 2,2x10^{-16}) qu'à une absence de consommation antibiotique. Comparativement aux actifs agricoles mixtes, les éleveurs étaient plus à risque de consommer régulièrement des antibiotiques au long cours que de ne pas consommer d'antibiotiques (intervalles de confiance à 95 % non superposés ne nécessitant pas la réalisation d'un test d'homogénéité).

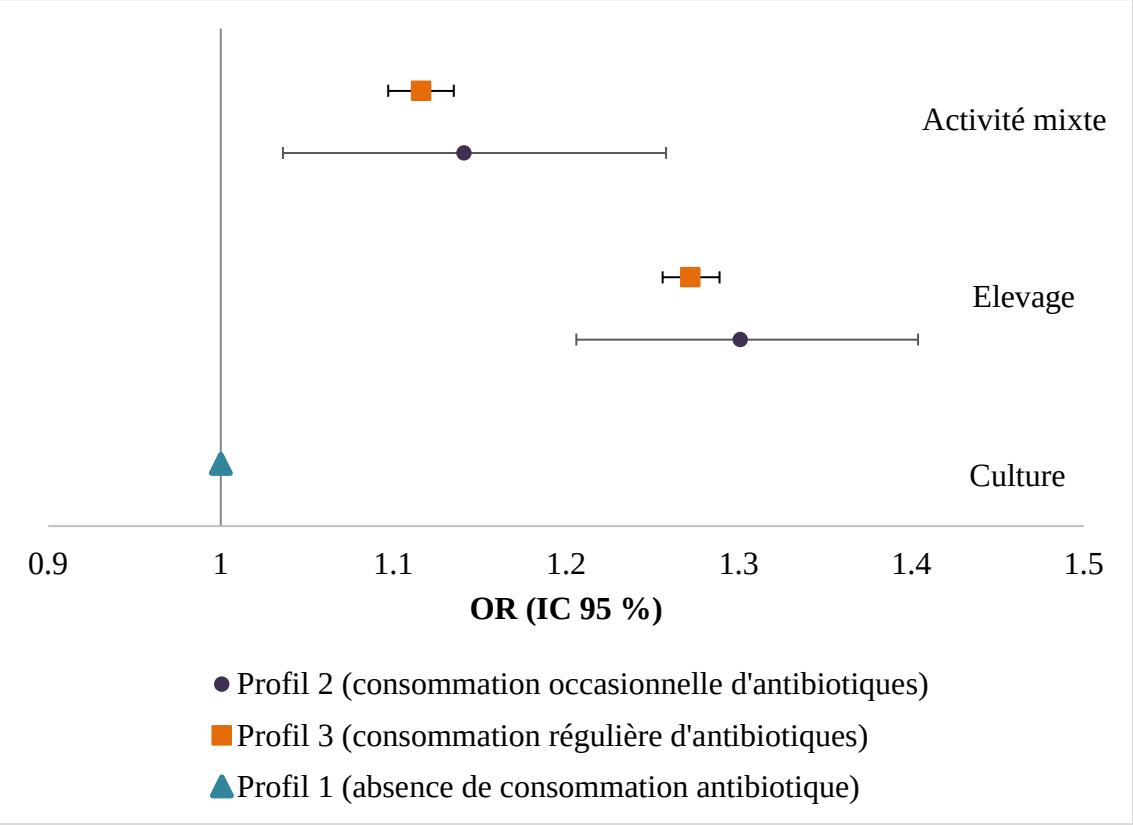


Figure 15 : Associations entre activités professionnelles (référence : cultivateurs) et profils de consommation antibiotique (référence : non-consommateurs)

4. ***Discussion***

L'approche pharmaco-épidémiologique appliquée aux données médico-administratives de la MSA a mis en évidence un recours important aux antibiotiques, malgré une décroissance progressive, chez les actifs agricoles en France. Trois profils longitudinaux de consommation antibiotique ont été identifiés parmi les actifs agricoles, dont deux (profils de consommation régulière ou occasionnelle d'antibiotiques) étaient associés à l'élevage.

L'une des principales forces de cette étude repose sur l'utilisation des bases de données médico-administratives de la MSA. Ces bases contiennent les données structurées, individuelles et médicales, de l'ensemble des personnes affiliées au régime de la MSA (30). Ce régime couvre, au titre de la maladie, l'ensemble de la population agricole, une population d'intérêt pour l'étude de l'antibiorésistance en raison de l'exposition professionnelle des agriculteurs aux agents chimiques, biologiques et aux produits phytosanitaires (31). Afin d'étudier l'impact de l'exposition professionnelle au long cours aux antibiotiques vétérinaires et/ou produits phytosanitaires sur l'émergence d'antibiorésistance, l'analyse s'est centrée sur l'activité des actifs agricoles antérieure à 2012 ; ces derniers sont plus enclins à conserver une même activité au cours du temps et sont supposés avoir des expositions professionnelles plus stables ou de plus longue durée, bien que les pratiques agricoles puissent évoluer au sein d'une même activité. L'exposition professionnelle des actifs agricoles aux antibiotiques vétérinaires et produits phytosanitaires a été estimée à partir des informations exhaustives et validées sur la carrière professionnelle qui servent notamment au calcul des retraites ; ces données purement administratives nous ont permis ainsi d'établir un proxy de

l'exposition professionnelle aux antibiotiques vétérinaires et/ou aux produits phytosanitaires mais ne permettent pas de prendre en compte la nature exacte et le niveau d'exposition.

La consommation antibiotique au long cours a été évaluée à partir du système ATC-DDJ (35), reconnu internationalement, notamment dans l'estimation des évolutions des consommations sur de longues périodes. En l'absence de résultat d'examen clinique ou paraclinique dans les bases de données médico-administratives, un *proxy* d'antibiorésistance a été défini à partir de la liste des antibiotiques « critiques » définis par l'ANSM. Les données de remboursements des médicaments ne correspondent pas à la prise effective des médicaments mais sont largement utilisées dans les études épidémiologiques comme indicateurs d'exposition médicamenteuses (43). Par ailleurs, parmi les inobservances médicamenteuses, celle du traitement antibiotique est la plus faible (44). Cependant, un biais de classement ne peut pas être exclu, conduisant à une sous-estimation des associations (erreur non-différentielle). L'absence de données de pharmacie hospitalière peut expliquer en partie la faible proportion d'individus traités par des antibiotiques de dernier recours, préférentiellement utilisés en milieu hospitalier. Toutefois, les antibiotiques sont plus largement utilisés en ville qu'à l'hôpital en France ; en 2016, seulement 7 % de la consommation antibiotique en volume provenaient des établissements hospitaliers et la consommation dans le secteur hospitalier ne s'élevait qu'à 2,2 DDJ/1000H/j (contre 30,3 DDJ/1000H/j dans le secteur ambulatoire) (7).

La consommation antibiotique a diminué de 17,6 % dans notre population active agricole, entre 2012 et 2016. Cette diminution peut s'expliquer par les plans d'action

entrepris depuis 2001 en France, visant à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques, pour préserver leur efficacité (2002 : « Les antibiotiques, c'est pas automatique », 2010 : « Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts », et le « plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques »). La France fait partie des pays européens au sein desquels la mobilisation politique pour le contrôle de la résistance bactérienne aux antibiotiques est parmi les plus actives. Cette baisse doit toutefois être relativisée puisque les résultats montrent que les actifs agricoles, dont la consommation en 2016 était estimée à 40,7 DDJ/1000H/j, semblent être de plus importants consommateurs d'antibiotiques que la population générale française, dont la consommation en 2016 était estimée à 30,3 DDJ/1000H/j.

Dans notre étude, la consommation antibiotique variait selon le sexe et l'âge. Par exemple, la classe des autres antibactériens (dont fait partie la fosfomycine trométamol par voie orale et qui est spécifiquement destinée aujourd'hui au traitement de la cystite aiguë de la femme) était majoritairement consommée par des femmes. Si la consommation des pénicillines représente, quelque soit la classe d'âge considérée, plus de la moitié des prescriptions, la part relative des autres familles d'antibiotiques (aux indications plus restreintes) varie selon l'âge des actifs agricoles. Les indications de la doxycycline dans le traitement de l'acné peuvent expliquer la part des tétracyclines plus importante chez les moins de 25 ans par rapport aux autres catégories d'âge ; à partir de 25 ans, la consommation de tétracyclines ne cesse de diminuer à mesure que l'âge progresse. Une évolution exactement inverse est observée pour les quinolones, dont les molécules les plus utilisées ont des indications portant sur les infections urinaires, gynécologiques ou prostatiques.

La classe d'antibiotiques la plus utilisée était celle des pénicillines dans notre population des actifs agricoles. En 2015, les affections oto-rhino-laryngologiques et les pneumopathies aiguës communautaires étaient à l'origine de deux prescriptions sur trois (8), conduisant, lorsqu'une antibiothérapie était justifiée, au recours en première intention à l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique (45). Par ailleurs, les pénicillines restent le traitement de première intention dans d'autres infections respiratoires basses de l'adulte, comme dans les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (46). Ces différents arguments peuvent expliquer la part importante de cette classe dans la consommation antibiotique de notre population. Des facteurs explicatifs comme les ALD n'ont pas été pris en compte dans les analyses.

L'analyse en classes latentes, approche statistique sans *a priori*, a identifié trois profils longitudinaux de consommation antibiotique. Une large part de la population (76,3 %) n'a pas consommé d'antibiotiques entre 2012 et 2016. Cette absence de consommation peut notamment s'expliquer par le biais du travailleur sain, lié au fait que notre étude se limite à une population active, dont la santé est supposée meilleure que celle de la population générale. Ce biais, présent dans les études épidémiologiques sur les risques professionnels (32), conduit à un phénomène de sélection dans les emplois pouvant présenter des risques pour la santé (33,34). Le second profil correspondait aux actifs agricoles présentant une consommation occasionnelle d'antibiotiques critiques (0,5 %) alors que le troisième profil regroupait ceux présentant une consommation régulière d'antibiotiques critiques (23,2 %). Comparativement aux autres profils, le profil des consommateurs « réguliers » présenterait un risque plus important de résistance bactérienne (10–13) : par exemple, il a été démontré que l'utilisation de la vancomycine

et des céphalosporines de 3ème génération pouvait être un facteur de risque d'infections à entérocoques résistant à la vancomycine (47,48). La consommation antibiotique des actifs agricoles appartenant au profil des consommateurs « occasionnels » a été particulièrement marquée en 2012, 2013 et 2015. Ces résultats peuvent s'expliquer par les fortes épidémies de grippe qui ont touché la France de mi-décembre de l'année 2012 à mi-mars de l'année 2013 (pic à 770 cas pour 100 000 habitants) ainsi que de mi-janvier à mi-mars de l'année 2015 (pic à 827 cas pour 100 000 habitants). L'importante épidémie de gastro-entérite qui a touché la France de mi-décembre 2012 à fin janvier 2013 (376 cas pour 100 000 habitants) peut également expliquer ce phénomène (49). Cependant, aucun profil de consommation à risque ou témoignant d'antibiorésistance n'a été mis en évidence. En effet, aucun n'était caractérisé par une escalade thérapeutique vers la consommation d'antibiotiques générateurs de résistance bactérienne et la consommation régulière d'antibiotiques de dernier recours au cours du temps. Ceci peut s'expliquer notamment par l'antériorité des données disponibles, limitée à 5 ans, dans un contexte dans lequel les risques de résistance microbienne sont évalués à long terme.

Notre étude a montré pour la première fois que les actifs agricoles impliqués dans l'élevage (associé ou non à la culture) étaient plus à risque d'une consommation régulière (et occasionnelle) d'antibiotiques que les cultivateurs. L'exposition aux antibiotiques en médecine vétérinaire, particulièrement importante chez les éleveurs, semble être un facteur de risque de la consommation antibiotique au long cours, favorisant l'émergence d'antibiorésistance. Etant donné les différents types d'exposition aux antibiotiques vétérinaires selon l'espèce (50), et au vu d'un risque de passage de

l'antibiorésistance entre l'animal et l'Homme (51,52), une analyse par type d'élevage (bovins, ovins-caprins, porcins, volailles, lapins...) permettrait de mieux caractériser ce risque dans cette population.

Dans le contexte de l'essor préoccupant de l'antibiorésistance au niveau mondial, cette étude montre que l'activité professionnelle des actifs agricoles constituerait un facteur influençant l'émergence de résistance. Basée sur une approche pharmaco-épidémiologique à partir des bases de données médico-administratives, elle offre une nouvelle approche pour identifier des signaux d'émergence d'antibiorésistance à l'échelle individuelle et présente l'opportunité de développer de nouvelles politiques de santé publique.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : DURON épouse LOMBARDO Dorothée

TITRE :

IMPACT A LONG TERME DE L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE SUR LA CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE CHEZ LES ACTIFS AGRICOLES

CONCLUSION :

Le développement de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralenti au cours des trois dernières décennies alors que de nouveaux mécanismes de résistance émergent, limitant les thérapeutiques disponibles pour traiter les infections à bactéries résistantes. Dans le contexte de l'essor préoccupant de l'antibiorésistance au niveau mondial, fortement corrélée au mésusage des antibiotiques ainsi qu'à leur surconsommation, les actifs agricoles représentent une population d'intérêt d'un point de vue de la santé publique en raison de leurs activités professionnelles et par conséquent, de leurs expositions professionnelles (aux antibiotiques vétérinaires et/ou produits phytosanitaires) variées. Basé sur une approche pharmaco-épidémiologique à partir des données médico-administratives, l'objectif général de ce travail était d'étudier la relation entre l'activité professionnelle des actifs agricoles et la consommation antibiotique au long cours.

Comparativement à la population générale française, les 1,4 million d'actifs agricoles affiliés au régime de la Mutualité Sociale Agricole entre 2012 et 2016 présentaient une surconsommation globale d'antibiotiques (40,7 *versus* 30,3 Doses Définies Journalières pour 1000 habitants et par jour en 2016), bien que celle-ci soit en nette diminution pendant ladite période (- 17,6 % *versus* + 2 % en France). Trois profils longitudinaux de consommation antibiotique ont été identifiés par analyse en classes latentes, méthode statistique agnostique : les non-consommateurs (76,3 %), les consommateurs réguliers (23,2 %), et les consommateurs occasionnels (0,5 %). Ces profils de consommation antibiotique étaient significativement associés à la nature des expositions professionnelles. Comparativement aux cultivateurs, les actifs agricoles impliqués dans l'élevage (associé ou non à la culture), population exposée professionnellement aux antibiotiques vétérinaires, étaient significativement plus à risque de consommer régulièrement

des antibiotiques au long cours, notamment des antibiotiques critiques, générateurs de résistance bactérienne.

Basé sur les données massives en santé, ce projet en pharmaco-épidémiologie offre une nouvelle approche pour identifier, à l'échelle individuelle, des signaux d'émergence d'antibiorésistance, une thématique préoccupante et présentant des perspectives intéressantes au niveau de la santé publique. Cette approche pourra, à terme, orienter les autorités de santé dans la mise en place d'actions de prévention et de surveillance de l'antibiorésistance.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 21/06/2018

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Pierrick BEDOUCH

BIBLIOGRAPHIE [i]

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche. Paris:HCSP; 2012. 56 p. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=258.

2. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Colloque Big Data en Santé : Quels usages ? Quelles solutions ? [en ligne]. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/colloque_big_data_synthese.pdf.

3. Polton D, Ricordeau P. Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011 [Internet]. 2011. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le_SNIIRAM_et_les_bases_de_donnees_de_l_Assurance_Maladie_en_2011.pdf

4. Scailteux L-M, Balusson F, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N, Nowak E. Rationale and design of the CANARI study: a case-control study investigating the association between prostate cancer and 5-alpha-reductase inhibitors for symptomatic benign prostate hypertrophy by linking SNIIRAM and pathology laboratories in a specific r. Fundam Clin Pharmacol. févr 2018;32(1):120-9.

5. Sbidian E, Mezzarobba M, Weill A, Coste J, Rudant J. Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16,545 biologic-naïve patients from the French national health insurance database (SNIIRAM). Br J Dermatol [Internet]. 23 mai 2018 [cité 8 juin 2018]; Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.16809

6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Stockholm: ECDC; 2017. Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net). Internet. Available from: https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database.

7. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). La consommation d'antibiotiques en France en 2016. Paris : ANSM, 2017, 20 p.

8. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Paris : ANSM, 2017, 44 p.

9. Maugat S, Berger-Carbonne A et al. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! Saint-Maurice : Santé publique France ; 2017. 11 p. [Internet]. [cité 8 juin 2018]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/2017_Brochure_Antibioresistance.pdf

10. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis. 2014;14(1):13.

11. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. The Lancet. janv 2016;387(10014):176-87.

12. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2 juin 2010;340(may18 2):c2096-c2096.

13. Angulo FJ, Mølbak K are. Human health consequences of antimicrobial drug—resistant salmonella and other foodborne pathogens. Clin Infect Dis. 2005;41(11):1613–1620.

14. Acar JF, Moulin G. Antimicrobial resistance at farm level. Rev Sci Tech. 2006;25:775–792.

15. Oppliger A (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)). Numéro 10 du bulletin de veille scientifique - Les staphylocoques résistants à la méticilline (MRSA) : un nouveau risque professionnel chez les éleveurs de porcs[en ligne]. Disponible sur : http://bvs.mag.anses.fr/sites/default/files/BVS-mg-010.pdf.

16. Oppliger A (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)). Numéro 28 du bulletin de veille scientifique - Antibiorésistance : de l'animal à l'homme [en ligne]. Disponible sur : http://bvs.mag.anses.fr/sites/default/files/BVS-mg-028-Oppliger.pdf.

17. Yuan W, Chai TJ, Miao ZM. ERIC-PCR identification of the spread of airborne Escherichia coli in pig houses. Sci Total Environ. févr 2010;408(6):1446-50.

18. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Rapport [en ligne]. Paris: Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf.

19. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 232 p.

20. Organization WH. Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens: résumé. 2001;

21. World Health Organization. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 32 p. [Internet]. [cité 8 juin 2018]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249548/9789242509762-fre.pdf;jsessionid=618014A79336201BD153DAEE7B63EAAE?sequence=1

22. Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Expositions aux pesticides des utilisateurs et des travailleurs agricoles. Maison-Alfort: : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 2016.

23. INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013.

24. Tual S, Clin B, Levêque-Morlais N, Raherison C, Baldi I, Lebailly P. Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) cohort. Ann Epidemiol. sept 2013;23(9):539-45.

25. Alavanja MC, Akland G, Baird D, Blair A, Bond A, Dosemeci M, Kamel F, Lewis R, Lubin J, Lynch C, et al. Cancer and noncancer risk to women in agriculture and pest control: the Agricultural Health Study. J Occup Med. 1994 Nov;36(11):1247-50.

26. Davis MF, Price LB, Liu CM, Silbergeld EK. An ecological perspective on U.S. industrial poultry production: the role of anthropogenic ecosystems on the emergence of drug-resistant bacteria from agricultural environments. Curr Opin Microbiol. 2011 Jun;14(3):244-50.

27. Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. Rapport d'expertise collective – Edition scientifique. [En ligne] Disponible sur : http://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2011sa0071Ra.pdf.

28. Done HY, Venkatesan AK, Halden RU. Does the Recent Growth of Aquaculture Create Antibiotic Resistance Threats Different from those Associated with Land Animal Production in Agriculture? AAPS J. 2015 May;17(3):513-24.

29. Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, Elbaz A. Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population Eur J Epidemiol 2017;32(3):203-16.

30. Fender P, Weill A. Epidémiologie, santé publique et bases de données médico-tarifaire. (Éditorial) Rev Epidemiol Santé Publique, 2004, 52,113-117.

31. Mutualité Sociale Agricole (MSA). Bulletin SUMER AGRI (2010) : Les expositions professionnelles des salariés agricoles en Culture-Elevage [en ligne]. Disponible sur : http://ssa.msa.fr/lfr/documents/21447876/0/11623_Bulletin%20agri.2010-%20Culture-Elevage.pdf/d947aa55-4dfc-4b53-bbe3-4ec1a9a17362.

32. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D. Bias in occupational epidemiology studies. Occup Environ Med. 1 août 2007;64(8):562-8.

33. Baillargeon J. Characteristics of the healthy worker effect. Occup Med. 2001 Apr-Jun;16(2):359-66.

34. Li CY, Sung FC. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. Occup Med (Lond). 1999 May;49(4):225-9.

35. Belaiche A (Organisation Mondiale de la Santé (OMS)). Système ATC/DDD [en ligne]. Disponible sur : http://http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/8document_atc.pdf.

36. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. Paris : ANSM, 2016, 14 p.

37. Rossignol L, Maugat S, Blake A, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, et al. Risk factors for resistance in urinary tract infections in women in general practice: A cross-sectional survey. J Infect. 2015;71(3):302–311.

38. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. Intensive Care Med. nov 2012;38(11):1769-78.

39. Circulaire DGS/DHOS/DSS/5AE2/2006/139 du 23 mars 2006 relative à la diffusion d'un guide pour une méthode de calcul des consommations d'antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.

40. Malo S, José Rabanaque M, Feja C, Jesús Lallana M, Aguilar I, Bjerrum L. High Antibiotic Consumption: A Characterization of Heavy Users in Spain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. sept 2014;115(3):231-6.

41. Hallas J, Nissen A. Individualized drug utilization statistics. Eur J Clin Pharmacol. 1994;47(4):367–372.

42. Nylund KL, Asparouhov T, Muthén BO. Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modeling: a Monte Carlo simulation study. 2007; 14:535-69.

43. Goldberg M, Coeuret-Pellicer M, Ribet C, Zins M. Cohortes épidémiologiques et bases de données d'origine administrative: Un rapprochement potentiellement fructueux. médecine/sciences. avr 2012;28(4):430-4.

44. Tamblyn R, Eguale T, Huang A, Winslade N, Doran P. The Incidence and Determinants of Primary Nonadherence With Prescribed Medication in Primary CareA Cohort StudyPrimary Nonadherence With Prescribed Medication in Primary Care. Ann Intern Med. 2014;160(7):441–450.

45. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant [en ligne]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf.

46. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Mise au point sur l'antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf.

47. Dahms RA, Johnson EM, Statz CL, Lee JT, Dunn DL, Beilman GJ. Third-generation cephalosporins and vancomycin as risk factors for postoperative vancomycin-resistant enterococcus infection. Arch Surg 1998 ; 133 : 1343-6.

48. Fish DN, Piscitelli SC, Danziger LH. Development of resistance during antimicrobial therapy : A review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. Pharmacotherapy 1995 ; 15 : 279-91.

49. Réseau Sentinelles, INSERM/UPMC, http://www.sentiweb.fr.

50. Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2016. Maison-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 2016.

51. Madec J-Y, Gay E. Antibiorésistance: le passage Animal-Homme, mythe ou réalité. Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment. 2012;53:50–52.

52. Aubry-Damon H, Ndiaye Sall P, Grenet K, Che D, Cordeiro E, Emma R, et al. Résistance aux antibiotiques des bactéries commensales isolées chez les éleveurs de porcs, France 2001. Vol. 66. 2005. 181 p.

---

[i] Tous les liens ont été consultés le 1er juin 2018.

ANNEXES

Annexe 1 : Avis CNIL autorisant à travailler sur les données nationales de la MSA

CNIL.
COMMISSION NATIONALE INFORMATIQUE & LIBERTÉS

Le Vice-Président délégué

Monsieur Vincent BONNETERRE
Médecin, Praticien
UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
TIMC-IMAG
POLE SANTE
DOMAINE DE LA MERCI
38710 - LA TRONCHE

Paris, le 19 JAN. 2017

N/Réf. : MMS/SBM/AE171001

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DE-2017-005 autorisant L'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES Timc-Imag à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité une exploration de l'intérêt et du potentiel des big data médico-administratives de sources assurantielle MSA à des fins de génération d'hypothèses pour la vigilance des risques professionnels des travailleurs agricoles. (Demande d'autorisation n° 1968884)

Monsieur,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

EXPLORATION DE L'INTÉRÊT ET DU POTENTIEL DES BIG DATA MÉDICO-ADMINISTRATIVES DE SOURCES ASSURANTIELLE MSA À DES FINS DE GÉNÉRATION D'HYPOTHÈSES POUR LA VIGILANCE DES RISQUES PROFESSIONNELS DES TRAVAILLEURS AGRICOLES.

Dans le cadre du projet de veille sanitaire des risques professionnels sollicité par le conseil scientifique de la Mutualité sociale agricole (MSA), et appuyé par l'ANSES, le CNRS met en place une étude visant à évaluer la pertinence de l'utilisation des données médico-administratives de la MSA pour la détection d'événements de santé associés aux différents types d'activités agricoles. L'objectif de l'étude est d'étudier les conditions de travail des salariés agricoles et d'améliorer les plans de prévention. Cette étude vise l'inclusion d'une population constituée des ouvrants-droits (exploitants et salariés), ayant exercé une activité significative dans une entreprise relevant du régime agricole à partir de l'année 2005 ainsi que des ayant droits (membres de la famille).

Ce traitement relève de la procédure des articles 62 et suivants de la loi du 6 janvier 1978, dans sa rédaction antérieure à la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
3 Place de Fontenoy, TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07 - 01 53 73 22 22 - www.cnil.fr

santé, en vigueur au moment de la transmission de la demande.

Vous indiquez que des mesures de sécurité physique et logique seront mises en place pour garantir la confidentialité des données et que le traitement informatique des données sera réalisé sous votre responsabilité et celle de vos collaborateurs.

J'attire votre attention sur les obligations qui incombent désormais à ces personnes qui doivent :

- n'utiliser les fichiers qu'à des fins d'analyse comparative de l'activité de soins,
- respecter et faire respecter le secret des informations cédées par toutes les personnes susceptibles de travailler sur ces données, ces personnes étant astreintes par écrit au secret professionnel,
- prendre toutes précautions utiles afin de préserver la sécurité des informations ainsi transmises et notamment empêcher qu'elles ne soient déformées, endommagées ou communiquées à des tiers non autorisés,
- ne pas rétrocéder ou divulguer à des tiers les informations fournies sous quelque forme que ce soit,
- ne pas procéder à des rapprochements, interconnexions, mises en relation, appariements avec tout fichier de données directement ou indirectement nominatives ou toute information susceptible de révéler l'identité d'une personne et/ou son état de santé,
- ne pas utiliser de façon détournée les informations transmises, notamment à des fins de recherche ou d'identification des personnes.

En outre, le responsable du projet devra s'engager à ce que les informations tirées des exploitations de fichiers et susceptibles d'être diffusées se présentent uniquement sous la forme de statistiques agrégées de telle sorte que les personnes concernées ne puissent pas être identifiées.

La durée de conservation relative aux catégories de données est fixée à 5 ans.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Marie-France MAZARS

Annexe 2 : Résultat du modèle de régression logistique multinomiale

	Profil 2 : consommateurs « occasionnels »		Profil 3 : consommateurs « réguliers »	
	OR [IC à 95 %]	p (test de Wald)	OR [IC à 95 %]	p (test de Wald)
Elevage *vs.* Culture	1,301 [1,206-1,404]	$1,076 \times 10^{-11}$	1,272 [1,256-1,289]	$< 2,2 \times 10^{-16}$
Activité professionnelle mixte (Culture + Elevage) *vs.* Culture (seule)	1,141 [1,036-1,258]	0,008	1,116 [1,097-1,135]	$< 2,2 \times 10^{-16}$

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Dorothée DURON épouse LOMBARDO

IMPACT À LONG TERME DE L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE SUR LA CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE CHEZ LES ACTIFS AGRICOLES

RÉSUMÉ :

La lutte contre l'antibiorésistance est un enjeu de santé publique au niveau mondial. Les actifs agricoles, en raison de leurs expositions professionnelles, représentent une population particulièrement à risque.

Une approche pharmaco-épidémiologique à partir des bases de données médico-administratives de la Mutualité Sociale Agricole a été appliquée chez les actifs agricoles affiliés à ce régime entre 2012 et 2016. Les objectifs de ce travail étaient : i) de décrire la consommation antibiotique des actifs agricoles ; ii) d'identifier des profils longitudinaux de consommation antibiotique (par analyse en classes latentes) ; et, iii) d'étudier l'association entre activité professionnelle et profils de consommation antibiotique (par régression logistique multinomiale).

Une surconsommation antibiotique a été mise en évidence chez les 1,4 million d'actifs agricoles inclus dans l'étude (40,7 *vs.* 30,3 DDJ/1000H/j dans la population française, en 2016), bien que celle-ci soit en nette diminution entre 2012 et 2016 (-17,6 % *vs.* +2,0 % en France). Trois profils longitudinaux de consommation antibiotique ont été identifiés : non-consommateurs (76,3 %), consommateurs occasionnels (0,5 %) et réguliers (23,2 %). Comparativement aux cultivateurs, les éleveurs étaient significativement plus à risque de consommer régulièrement et au long cours des antibiotiques, notamment critiques (OR=1,27 [1,26-1,29]).

L'exposition professionnelle des actifs agricoles aux antibiotiques vétérinaires représente un risque d'antibiorésistance. Ces résultats devraient, à terme, orienter les autorités de Santé à conduire des actions de prévention et de surveillance ciblées pour lutter contre l'émergence de l'antibiorésistance.

MOTS CLÉS : pharmaco-épidémiologie, données massives en Santé, antibiorésistance, actifs agricoles, exposition professionnelle

FILIÈRE : Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche