



HAL
open science

Antibiothérapie en pratique de ville : constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance

Pauline Fosseprez

► To cite this version:

Pauline Fosseprez. Antibiothérapie en pratique de ville : constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732159

HAL Id: hal-01732159

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732159>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 05 juillet 2013, sur un sujet dédié à :

**Antibiothérapie en pratique de ville :
Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte
contre l'antibiorésistance**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Pauline FOSSEPREZ**

née le 22 mai 1986 à Sainte-Ménéhould (51)

Membres du Jury

Président :	Pr Chantal FINANCE,	PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
Directeur de thèse :	Dr Béatrice DEMORÉ,	MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
Juges :	Pr Christian RABAUD,	PU-PH, Faculté de Médecine, Université de Lorraine et CHU de Nancy
	Dr Jacques BIRGÉ,	Médecin à Boulay
	Dr Monique DURAND,	Pharmacien à Champigneulles

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 05 juillet 2013, sur un sujet dédié à :

**Antibiothérapie en pratique de ville :
Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte
contre l'antibiorésistance**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Pauline FOSSEPREZ**

née le 22 mai 1986 à Sainte-Ménéhould (51)

Membres du Jury

Président :	Pr Chantal FINANCE,	PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
Directeur de thèse :	Dr Béatrice DEMORÉ,	MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
Juges :	Pr Christian RABAUD,	PU-PH, Faculté de Médecine, Université de Lorraine et CHU de Nancy
	Dr Jacques BIRGÉ,	Médecin à Boulay
	Dr Monique DURAND,	Pharmacien à Champigneulles

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

*Section
CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER 86 *Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À ma présidente de thèse, Madame Chantal FINANCE,

Docteur en pharmacie, PU-PH en virologie, Faculté de pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail depuis son commencement, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À ma directrice de thèse, Mademoiselle Béatrice DEMORÉ,

Docteur en pharmacie, MCU-PH en pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre calendrier chargé et pour l'ensemble de vos précieux conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Votre personnalité et votre grande compétence resteront pour moi un exemple et je garderai un excellent souvenir de tous nos échanges.

Aux membres du jury :

À Monsieur Christian RABAUD,

Docteur en médecine, PU-PH en infectiologie, Faculté de médecine de Nancy et Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et président d'Antibiolor,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour votre intérêt porté à ce travail.

À Monsieur Jacques BIRGÉ,

Docteur en médecine, omnipraticien et vice-président d'Antibiolor,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, ainsi que pour votre intérêt et votre disponibilité, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame Monique DURAND,

Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine et présidente du Conseil de l'Ordre des pharmaciens de la région Lorraine,

Pour ta disponibilité à chacune de mes sollicitations, pour la bienveillance que tu as toujours eu à mon égard et pour ton extrême gentillesse, trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect. Je n'aurais pas imaginé ce jury sans ta présence.

Mes remerciements s'adressent également,

À toutes les pharmacies d'officine qui ont participé à l'enquête :

À la pharmacie BOUCHÉ,

À la pharmacie NODET,

À la pharmacie DURAND,

À la pharmacie THOMAS,

À la pharmacie GUERRE,

À la pharmacie VOILLAUME,

À la pharmacie LAMBERT,

À la pharmacie VOUAUX,

Un grand merci pour avoir consacré de votre précieux temps à la réalisation de l'enquête afin que ce travail puisse aboutir.

Je dédie cette thèse,

À ma maman,

Sans toi rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour ton soutien sans faille. Mon admiration pour toi est grande et mon amour immense.

À mon petit frère,

Tous ces moments partagés et à partager encore et encore sont irremplaçables. Mon amour est depuis toujours et à jamais inconditionnel. Merci pour ce que tu es. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec ta si charmante Nadège.

À mon papa,

Tu sais tout l'amour et toute la tendresse que j'ai pour toi et pour ma petite sœur Clara. Je serai toujours là pour vous.

À mon amour, Julien

Avoir croisé ton regard il y a maintenant plus de deux ans, est la plus belle chose qui me soit arrivée. À présent tu es ma vie et mon amour pour toi est infini. Merci de m'avoir aidée à réaliser ce projet. Faisons place à notre avenir commun...

À toute ma famille,

*À mes grands-parents et à mon arrière-grand-mère Marthe,
Pour qui ma pensée est douce.*

À mes oncles et tantes,

Avec un remerciement particulier à Florence pour sa participation à l'enquête et à Tantine pour sa relecture. Je vous adore !

À tous mes cousins et cousines,

Avec une pensée particulière pour Louise qui a partagé nombre de mes moments de joie, de doute, de confidences.

À Angélique,

À Christophe,

Merci à vous tous qui m'apportez tant.

À Sarah,

Il y a des choses immuables dans la vie, notre amitié en fait partie. Tu es une personne exceptionnelle qui mérite ce qui existe de mieux.

À Mickaël,

Nous nous connaissons si bien et depuis si longtemps, que rien n'est à expliquer. Tu sais à quel point mon estime pour toi est grande.

À Rosy et à toute la famille Gutfreund,

Merci de m'avoir accueillie avec autant de chaleur.

À tous mes amis.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES FIGURES	1
LISTES DES TABLEAUX	3
INTRODUCTION	4
PARTIE I. <u>ANTIBIOTHERAPIE ET RESISTANCE BACTERIENNE : CONSTAT GENERAL</u>	6
1. GENERALITES SUR L' ANTIBIOTHERAPIE ET LA RESISTANCE BACTERIENNE	7
1.1. <i>Qu'est ce qu'un antibiotique ?</i>	7
1.2. <i>Histoire des antibiotiques</i>	8
1.3. <i>« Les antibiotiques, des médicaments pas comme les autres »</i>	10
1.4. <i>Définition de l'activité antibactérienne</i>	10
1.5. <i>La résistance aux antibiotiques</i>	12
1.5.1. Résistance naturelle/Résistance acquise	12
1.5.2. Support génétique de la résistance	13
1.5.3. Emergence et propagation de la résistance	14
1.5.4. Mécanismes de résistance	14
1.5.5. Les bactéries multi-résistantes : les « B.M.R »	20
1.6. <i>Usage inapproprié des antibiotiques</i>	22
1.7. <i>Principes de bon usage des antibiotiques</i>	22
2. DONNEES CHIFFREES SUR LA SITUATION ACTUELLE	24
2.1. <i>Constat général</i>	24
2.2. <i>La France dans l'Europe</i>	25
2.3. <i>Données sur le territoire national</i>	28
2.3.1. La consommation d'antibiotiques en France	28
2.3.2. Le secteur de ville	29
2.3.3. La région Lorraine	30
2.3.4. Antibiolor, le réseau lorrain d'antibiologie	31
2.4. <i>Usage vétérinaire des antibiotiques</i>	31
3. CONTEXTE REGLEMENTAIRE	33
3.1. <i>Stratégie et action européenne</i>	33
3.2. <i>Actions menées sur le territoire national</i>	34
3.3. <i>Actions engagées en médecine vétérinaire</i>	36
PARTIE II. <u>ENQUETE REALISEE</u>	38
1. OBJECTIFS	39
2. METHODE	40
2.1. <i>Questionnaire</i>	40
2.2. <i>Démarche</i>	43

3. RESULTATS ET DISCUSSION	44
3.1. <i>Analyse brute</i>	44
3.1.1. Qualité du prescripteur.....	44
3.1.2. Renseignements sur le patient.....	46
3.1.2.1. Sexe	46
3.1.2.2. Age.....	47
3.1.2.3. Etat physiopathologique.....	48
3.1.3. Renseignements sur la pathologie.....	49
3.1.3.1. Présence de fièvre.....	49
3.1.3.2. Foyer(s) infectieux présumé(s).....	50
3.1.3.3. Diagnostic(s)	51
3.1.4. Un prélèvement a-t-il été fait ?.....	52
3.1.5. Traitement antibiotique mis en place	53
3.1.6. Antibiothérapie : initiale/modification/poursuite	55
3.1.7. Validation pharmaceutique de l'ordonnance.....	56
3.2. <i>Analyse détaillée</i>	57
3.2.1. Infections respiratoires hautes.....	57
3.2.1.1. Rhinopharyngite	57
3.2.1.1.1. Recommandations.....	57
3.2.1.1.2. Résultats.....	58
3.2.1.1.3. Conclusions	59
3.2.1.2. Angine	59
3.2.1.2.1. Recommandations.....	60
3.2.1.2.2. Résultats.....	61
3.2.1.2.3. Conclusions	62
3.2.1.3. Otite Moyenne Aiguë (OMA).....	63
3.2.1.3.1. Recommandations.....	63
3.2.1.3.2. Résultats.....	64
3.2.1.3.3. Conclusions	65
3.2.2. Infections respiratoires basses.....	65
3.2.2.1. Bronchite	65
3.2.2.1.1. Recommandations.....	67
3.2.2.1.2. Résultats.....	68
3.2.2.1.3. Conclusions	69
3.2.2.2. Pneumopathie.....	70
3.2.2.2.1. Recommandations.....	71
3.2.2.2.2. Résultats.....	71
3.2.2.2.3. Conclusions	72
3.2.2.3. Grippe/Etat grippal	72
3.2.2.3.1. Recommandations.....	73
3.2.2.3.2. Résultats.....	74
3.2.2.3.3. Conclusions	75
3.2.3. Infections bucco-dentaires	75
3.2.3.1. Antibiothérapie prophylactique.....	76
3.2.3.1.1. Recommandations.....	76
3.2.3.1.2. Résultats.....	77
3.2.3.1.3. Conclusions	77
3.2.3.2. Antibiothérapie curative	78
3.2.3.2.1. Recommandations.....	78
3.2.3.2.2. Résultats.....	79
3.2.3.2.3. Conclusions	80

3.2.4. Infections urinaires	80
3.2.4.1. Cystite	83
3.2.4.1.1. Recommandations.....	83
3.2.4.1.2. Résultats.....	84
3.2.4.1.3. Conclusions	86
3.2.4.2. Pyélonéphrite.....	86
3.2.4.2.1. Recommandations.....	86
3.2.4.2.2. Résultats.....	87
3.2.4.2.3. Conclusions	88
3.3. <i>Eléments de discussion</i>	89
3.3.1. Conclusions générales de l'étude	89
3.3.2. Limites de l'étude	90
3.3.3. Comparaison à d'autres études bibliographiques.....	91
3.3.4. Propositions	91

PARTIE III. REFLEXIONS SUR LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE..... 93

1. LE PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LES STRATEGIES DE LUTTE CONTRE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES 94

1.1. <i>Juste usage des antibiotiques</i>	95
1.2. <i>Prévention des infections et maîtrise des transmissions croisées</i>	97
1.3. <i>Promotion de la recherche</i>	98
1.4. <i>Surveillance quantitative et qualitative de l'usage des antibiotiques</i>	100
1.5. <i>Communication, éducation et formation</i>	101
1.6. <i>Diminution de la pression de sélection dans le domaine vétérinaire</i>	102
1.7. <i>Collaboration multidisciplinaire et coopération internationale</i>	103

2. PROPOSITIONS D'EVOLUTION DES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES 105

2.1. <i>Prescriptions « renseignées » pour les molécules les plus sensibles</i>	105
2.2. <i>Réalisation des TDR des angines streptococciques en officine</i>	105
2.3. <i>Rencontres multidisciplinaires</i>	106
2.4. <i>Révision de l'encadrement des pratiques commerciales liées à la vente d'antibiotiques en médecine vétérinaire</i>	107

CONCLUSION 109

ANNEXE : LISTE EXHAUSTIVE DE TOUS LES DIAGNOSTICS EVOQUES 110

BIBLIOGRAPHIE..... 111

LISTES DES FIGURES

Figure 1. <i>Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques (6)</i>	15
Figure 2. <i>Nouveaux antibiotiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA, agence du médicament américaine), en nombre, par périodes de cinq ans (21)</i>	25
Figure 3. <i>Pourcentage de Staphylocoques dorés résistants à la méticilline en Europe en 2011 (23)</i>	26
Figure 4. <i>Comparaison des pourcentages de Escherichia coli résistants (R+I) aux C3G en Europe entre 2002 et 2011 (23)</i>	26
Figure 5. <i>Comparaison des pourcentages de Klebsiella pneumoniae résistantes (R+I) aux C3G en Europe entre 2005 et 2011 (23)</i>	27
Figure 6. <i>Pourcentage de Pseudomonas aeruginosa résistants aux carbapénèmes en Europe en 2011 (23)</i>	27
Figure 7. <i>Evolution de la consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2010</i> ...28	
Figure 8. <i>Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les régions de France métropolitaine en 2010 (24)</i>	30
Figure 9. <i>Qualité des prescripteurs d'antibiotiques</i>	45
Figure 10. <i>Médecins spécialistes prescripteurs d'antibiotiques</i>	45
Figure 11. <i>Sexe des patients recevant des antibiotiques</i>	46
Figure 12. <i>Age des patients recevant des antibiotiques</i>	47
Figure 13. <i>Etats physiopathologiques pouvant influencer le traitement antibiotique</i>	48
Figure 14. <i>Présence de fièvre chez les patients recevant des antibiotiques</i>	49
Figure 15. <i>Foyers infectieux présumés ayant donné suite à la prescription d'antibiotique</i>	50
Figure 16. <i>Diagnostics les plus fréquemment évoqués par les patients</i>	51
Figure 17. <i>Réalisation d'un prélèvement avant la prescription d'antibiotique</i>	52
Figure 18. <i>Type de prélèvement lorsque celui-ci est réalisé</i>	52
Figure 19. <i>Antibiotiques prescrits regroupés en familles</i>	54

Figure 20. <i>Différents « types » d'antibiothérapies mises en place</i>	55
Figure 21. <i>Validation de l'ordonnance par le pharmacien</i>	56
Figure 22. <i>Traitements antibiotiques mis en place dans la rhinopharyngite aiguë</i>	59
Figure 23. <i>Prélèvements réalisés en cas d'angine à SGA suspectée</i>	61
Figure 24. <i>Traitements antibiotiques mis en place dans l'angine</i>	62
Figure 25. <i>Traitements antibiotiques mis en place dans l'otite</i>	64
Figure 26. <i>Traitements antibiotiques mis en place dans la bronchite</i>	69
Figure 27. <i>Traitements antibiotiques mis en place dans la pneumonie communautaire</i> ..	72
Figure 28. <i>Traitements antibiotiques mis en place dans la grippe</i>	74
Figure 29. <i>Traitements antibiotiques mis en place en prophylaxie d'une infection bucco-dentaire</i>	77
Figure 30. <i>Traitements antibiotiques mis en place en curatif dans une infection bucco-dentaire</i>	80
Figure 31. <i>Traitements antibiotiques mis en place dans la cystite (simple ou compliquée)</i>	85
Figure 32. <i>Traitements antibiotiques probabilistes mis en place dans la pyélonéphrite</i> ...	88

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1. <i>Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville (en volumes) et comparaison entre 2000 et 2010 (24).....</i>	29
Tableau 2. <i>Démographie de la population par tranches d'âge comparée aux résultats de l'enquête</i>	47

INTRODUCTION

Il y a moins d'un siècle, la découverte des antibiotiques a révolutionné les pratiques de la médecine et nous a laissé croire que le combat contre les infections bactériennes était gagné. Toutefois, l'avancée médicale extraordinaire de l'ère des antibiotiques est aujourd'hui mise en danger par la menace grandissante que constitue la résistance aux antibiotiques. L'adaptation rapide des bactéries et la propagation de leurs résistances, associées à une innovation thérapeutique stagnante, nous obligent à repenser les faits et à concevoir de nouveau l'augmentation de la mortalité par les infections bactériennes.

L'émergence et la diffusion de bactéries résistantes à travers le monde sont étroitement corrélées à une utilisation massive – et bien souvent irraisonnée – des antibiotiques. L'apparition récente de bactéries multi-résistantes (BMR) nous fait redouter à court terme une inefficacité de tous les antibiotiques dont nous disposons. D'ores et déjà apparaissent des cas d'impasses thérapeutiques. C'est pourquoi il nous faut reconsidérer les pratiques en matière de thérapeutique antimicrobienne, aussi bien en médecine humaine que vétérinaire, pour envisager endiguer le phénomène. Le « juste usage des antibiotiques » est devenu une urgence absolue et constitue un enjeu majeur de Santé Publique.

Une prise de conscience existe. Depuis plus de dix ans, tant au niveau français qu'europpéen, de nombreuses actions ont été menées pour lutter contre le développement de la résistance bactérienne et préserver l'efficacité des antibiotiques. Malgré des progrès, les avancées sont insuffisantes, et la France reste un des premiers pays consommateurs d'antibiotiques en Europe.

Afin d'envisager enrayer le phénomène d'antibiorésistance, il est essentiel d'en comprendre les mécanismes, d'avoir une vision précise de la situation actuelle, et de concevoir que tous avons un rôle à jouer ; décisionnaires, professionnels de santé, population générale.

Dans notre région, le réseau Antibolor œuvre pour une plus juste utilisation des antibiotiques, grâce à l'implication de différents professionnels de santé.

Le travail réalisé permet de faire un constat sur la façon dont est maniée l'antibiothérapie en pratique de ville, après plusieurs années de plans nationaux successifs, à travers la pharmacie d'officine. Après avoir livré ses résultats, l'étude menée donne lieu à une réflexion sur le rôle du pharmacien d'officine dans la campagne pour la lutte contre l'antibiorésistance.

Au cours de cette thèse, les différents aspects de la thérapeutique par les antibiotiques seront abordés, avec tout d'abord une première partie qui établit des généralités sur l'antibiothérapie et la résistance bactérienne, et expose le contexte actuel en ville, permettant de mieux appréhender par la suite l'étude réalisée.

Dans une seconde partie, le travail personnel est développé. L'enquête réalisée dans plusieurs officines de Lorraine dévoile ses résultats et présente un état des lieux du maniement des antibiotiques en ville, *via* des questionnaires remplis par les équipes officinales.

Enfin, les observations et les conclusions de l'enquête amènent dans la dernière partie à la réflexion sur la responsabilité et l'implication du pharmacien d'officine dans le juste usage des antibiotiques.

PARTIE I. ANTIBIOTHERAPIE ET RESISTANCE
BACTERIENNE : CONSTAT GENERAL

1. GENERALITES SUR L' ANTIBIOTHERAPIE ET LA RESISTANCE BACTERIENNE

1.1. Qu'est ce qu'un antibiotique ?

Les bactéries appartiennent au vaste ensemble des micro-organismes qui comprennent également les virus, les champignons, les parasites. Invisibles à l'œil nu, les bactéries sont constituées d'une seule cellule dépourvue d'un vrai noyau. Elles contiennent un seul chromosome qui se présente sous la forme d'un long filament d'ADN pelotonné sur lui-même. On trouve dans le cytoplasme de petits fragments d'ADN circulaires, les plasmides (1).

La pathogénicité d'une bactérie est définie par sa capacité à provoquer une infection. Les bactéries pathogènes pour l'Homme ne représentent que quelques centaines d'espèces, les bactéries potentiellement rencontrées chez l'Homme plusieurs milliers et les espèces de l'environnement sont bien plus nombreuses.

Les antibiotiques sont des substances chimiques produites par des bactéries du sol et certains champignons, dont l'activité se manifeste à très faibles doses et d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard d'autres micro-organismes. Pour se protéger de l'action des antibiotiques, certaines bactéries ont développé des mécanismes de résistance (1). Les antibiotiques ont une origine naturelle s'ils sont extraits d'organismes vivants. Ils peuvent aussi être obtenus par synthèse chimique totale ou partielle (1, 2).

Chaque antibiotique possède un mode d'action spécifique. En fonction de leur concentration et du temps de contact avec les bactéries, ils peuvent entraîner leur destruction (effet bactéricide) ou empêcher leur multiplication (effet bactériostatique), par une action au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie. Ainsi les antibiotiques agissent sur : la synthèse du peptidoglycane (**Bêta-lactamines, Glycopeptides, Fosfomycine**), les membranes (**Polymyxines**), la synthèse protéique (**Macrolides et apparentés -SLK-, Aminosides, Phénicolés, Tétracyclines**), la synthèse des acides nucléiques (**Quinolones, Rifamycines, Nitroimidazolés**) et le métabolisme intermédiaire (**Sulfamides, Triméthoprime**) (2).

1.2. Histoire des antibiotiques

Contrairement à une idée communément admise, les antibiotiques ne sont pas sortis un beau jour du laboratoire d'Alexander FLEMING. Bien au contraire, la découverte – fortuite – de la pénicilline s'inscrit dans un ensemble de travaux scientifiques intenses, qui culminent au XXe siècle, et visant à combattre les maladies infectieuses. Auparavant, des moisissures étaient utilisées en Chine et en Grèce pour soigner les plaies infectées. Au XIXe siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur et Joubert, Vuillemin, Duchesne) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres (3). Mais c'est à partir des années 1900, en même temps que le développement de la vaccination, que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses, qui font des ravages à cette époque (syphilis, tuberculose, typhoïde). La microbiologie, la médecine et la chimie font d'immenses progrès, ce qui permet d'enchaîner les découvertes scientifiques.

La synthèse chimique

C'est sur le terrain de la syphilis que les premiers résultats décisifs furent enregistrés. Paul EHRLICH, un médecin allemand, met au point en 1910 une molécule efficace et bien tolérée, le Salvarsan®, qui devient le traitement antisyphilitique de référence jusqu'à l'avènement de la pénicilline (4).

Par la suite, Ehrlich s'intéresse aux propriétés anti-infectieuses de certains colorants. Cette piste est suivie par Gerhard DOMAGK, en Allemagne, qui démontre en 1935 l'efficacité antibactérienne du Prontosil : c'est le premier sulfamide (4). De nombreuses molécules sont alors développées, à la suite des travaux d'Ernest FOURNEAU à l'Institut Pasteur. Jusqu'aux années 1940, les sulfamides règnent en maîtres sur l'antibiothérapie.

Les substances naturelles

La première découverte en ce domaine est souvent passée sous silence.

Le biologiste français René DUBOS, qui travaille alors aux Etats-Unis, découvre en 1930 une première substance produite par des bactéries du sol, et capable d'inhiber le pneumocoque. Mais ses travaux sont occultés par l'arrivée massive des sulfamides. En 1939, il isole la gramicidine, une substance naturelle capable d'inhiber l'ensemble des bactéries Gram positif. Il vient de trouver le premier antibiotique naturel (4).

On ne retient le plus souvent que les travaux d'Alexander FLEMING, un bactériologiste britannique. En 1927, il observe qu'une colonie de champignons (*Penicillium notatum*) s'est développée par hasard dans une culture de staphylocoques dont elle a bloqué la croissance. Mais il n'arrive pas à extraire la substance responsable de cet effet (3, 4).

C'est en 1940 qu'Howard FLOREY et Ernst Boris CHAIN, qui ont saisi l'intérêt de la découverte de Fleming, réussissent à isoler la substance responsable, la pénicilline. Celle-ci montre une efficacité remarquable sur le pneumocoque chez la souris. Les premiers essais sur l'Homme sont concluants, mais les médecins disposent de trop petites quantités de ce nouveau médicament pour que son usage se répande (4).

La production industrielle

La pénicilline est difficile à isoler et à produire. La Grande-Bretagne est en guerre et ne peut fournir un effort de recherche suffisant. Howard FLOREY se tourne alors vers les Etats-Unis. Une nouvelle levure est isolée, *Penicillium chrysogenum*, qui produit deux cents fois plus de pénicilline que la levure de Fleming (4). La production industrielle est confiée à plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques. La pénicilline devient alors un médicament essentiel en cette période de guerre, pour soigner les milliers de soldats blessés. Elle fait son entrée massive en Europe à la faveur du débarquement de Normandie, et devient l'antibiotique majeur, rapidement suivie par d'autres antibiotiques découverts après la guerre.

Pour leurs travaux sur la pénicilline, FLEMING, FLOREY et CHAIN ont reçu le prix Nobel de médecine en 1945. L'OMS estime que, globalement, les antibiotiques ont accru la durée de vie dans les pays occidentaux de plus de dix ans (3, 4).

1.3. « Les antibiotiques, des médicaments pas comme les autres »

Les antibiotiques ne sont pas des médicaments destinés à traiter des symptômes ou à guérir une maladie causant un désordre dans l'organisme. Ils sont utilisés pour détruire des bactéries responsables d'une infection au sein de cet organisme. Or, dès qu'ils sont introduits dans l'organisme, les antibiotiques s'attaquent plus largement à toutes les bactéries, pathogènes mais aussi commensales. Et toutes ces bactéries ont une extraordinaire faculté d'adaptation : elles sont capables d'acquérir des résistances par de multiples mécanismes. Ainsi toute prescription d'antibiotique a un impact sur l'écologie bactérienne et sur la sélection de résistances (5).

Les antibiotiques sont la classe thérapeutique qui a le plus grand nombre de prescripteurs et de prescriptions. Il existe une multiplicité de situations cliniques, des germes mis en cause et des molécules à disposition ainsi que leur combinaison.

Enfin l'évolution rapide des connaissances dans le domaine oblige à une mise à jour permanente pour une utilisation optimale de ces médicaments.

1.4. Définition de l'activité antibactérienne

L'activité antibactérienne est caractérisée *in vitro* par :

- la **Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)** : concentration minimale d'antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible après 18 à 24 heures d'incubation à 35°C.
- la **Concentration Minimale Bactéricide (CMB)** : concentration minimale d'antibiotique qui élimine 99,9% des bactéries d'un inoculum standardisé à 10^5 - 10^6 bactéries/mL.

Le rapport CMB/CMI permet de caractériser le type d'activité d'un antibiotique donné :

- $CMB/CMI \leq 2$: antibiotique **bactéricide**
- CMB/CMI 4 à 16 : antibiotique **bactériostatique**
- $CMB/CMI > 16$: bactérie dite « tolérante » à l'antibiotique

Trois catégories cliniques ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* : sensible (S), intermédiaire (I), résistante (R), bien que les populations bactériennes ne soient pas toujours homogènes (2).

- **Souches sensibles** : les souches caractérisées (S) sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cadre d'un traitement par voie systémique, avec la posologie recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
- **Souches intermédiaires** : les souches catégorisées (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches peuvent présenter :
 - Un mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible ; cependant, *in vivo*, une partie de ces souches apparaît résistante au traitement.
 - Un mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier une classification dans la catégorie (R), mais suffisamment faible pour espérer un succès thérapeutique dans certaines conditions (fortes concentrations ou posologies accrues).

La catégorie intermédiaire est aussi une zone « tampon » qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.

- **Souches résistantes** : les souches catégorisées (R) sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique pour l'antibiotique considéré quelle que soit la dose utilisée.

Les catégories S/I/R sont définies en France par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) ; en Europe par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ; et aux Etats-Unis par le Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) (2).

Cette classification évolue en fonction de l'acquisition des connaissances et doit être comprise selon son contexte d'utilisation (diagnostic, antibiothérapie, épidémiologie).

1.5. La résistance aux antibiotiques

Pour être efficace, un antibiotique doit parvenir au contact de la bactérie, ce qui implique de tenir compte des données pharmacologiques telles que la posologie, la voie d'administration, la diffusion tissulaire et le métabolisme de la molécule. Il doit ensuite pénétrer dans la bactérie, n'y être ni détruit ni modifié, se fixer à une cible et perturber ainsi la physiologie bactérienne. Si une des conditions n'est pas remplie, l'antibiotique, même correctement administré, se révèle inefficace. Ce phénomène est appelé **Résistance** (6).

Les mécanismes génétiques et biochimiques, responsables de la résistance des bactéries aux antibiotiques, permettent de mieux comprendre l'épidémiologie de la résistance (apparition et diffusion des gènes de résistance et des souches résistantes) et de mieux appréhender les facteurs responsables de la sélection des souches résistantes.

1.5.1. Résistance naturelle/Résistance acquise

Certaines bactéries sont résistantes à des antibiotiques de manière innée. On parle de **résistance « naturelle »**. Ces résistances sont programmées sur le génome bactérien. Elles sont alors fixes et constantes à l'intérieur du taxon. A ce titre, elles constituent un critère d'identification (6). Par exemple, la résistance des entérobactéries et de *Pseudomonas sp.* aux macrolides (molécules volumineuses ne pouvant être transportées *via* les porines) ou des bactéries à Gram négatif à la vancomycine (inaccessibilité du peptidoglycane) est naturelle. Enfin, certaines entérobactéries produisent de façon naturelle des bêta-lactamases : c'est le cas, par exemple, de *Klebsiella pneumoniae* (pénicillinase) ou d'*Enterobacter cloacae* (céphalosporinases).

D'autres bactéries échappent par des modifications génétiques à l'action d'antibiotiques auxquels elles sont habituellement sensibles, on parle de **résistance « acquise »**. Ces résistances constituent un marqueur épidémiologique (6). Elles ne concernent que quelques souches d'une même espèce mais peuvent s'étendre.

1.5.2. Support génétique de la résistance

La résistance naturelle est programmée dans le génome bactérien. Les modifications génétiques responsables de résistances acquises sont :

- Chromosomiques, secondaires à une mutation portant sur le chromosome (7). Ces résistances mutationnelles sont :
 - Spontanées : elles préexistent à l'usage de l'antibiotique ;
 - Stables : elles se transmettent verticalement dans le clone bactérien ;
 - Spécifiques : elles n'intéressent qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques à la fois.

La résistance par mutation est peu répandue en clinique (moins de 20% des résistances acquises). L'usage de l'antibiotique sélectionne les souches résistantes et la parade consiste donc à associer les antibiotiques. Ce type de résistance est observé, entre autres, chez les Mycobactéries.

- Extra-chromosomiques, par acquisition de gènes. Le support est un plasmide ou un transposon acquis par conjugaison ou plus rarement par transduction (7).
 - Elles sont fréquentes (plus de 80% des résistances acquises) ;
 - Elles sont contagieuses et se transmettent horizontalement entre bactéries cohabitant, même d'espèces différentes ;
 - Elles peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques, entraînant une multi-résistance.

La résistance plasmidique concerne la plupart des antibiotiques. Seuls y échappent les rifamycines, les polypeptides, les nitrofuranes, les quinolones et les glycopeptides. Toutes les espèces bactériennes sont concernées.

La **résistance croisée** résulte de la présence d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques appartenant ou non à la même famille, comme par exemple la résistance aux macrolides-lincosamides-streptogramines, conférée par la méthylation de l'ARN 23S (6).

La **résistance associée** est liée à plusieurs mécanismes (plusieurs gènes de résistance impliqués) et concerne des antibiotiques appartenant à différentes familles ; ces gènes peuvent être portés par un plasmide par exemple (6).

1.5.3. Emergence et propagation de la résistance

L'administration répétée d'antibiotiques chez l'Homme ou chez l'animal crée ce que l'on appelle une pression de sélection qui tend à favoriser les mutations et échanges plasmidiques responsables d'acquisition de résistances aux antibiotiques (8). Elle tend ainsi à éliminer les bactéries sensibles pour laisser place aux bactéries résistantes. La réduction de la pression sélective des antibiotiques est importante pour prévenir l'émergence d'une résistance microbienne et préserver le plus longtemps possible l'efficacité des médicaments disponibles.

La pression de sélection des antibiotiques, ainsi que la lutte inadéquate contre les infections, comme un lavage des mains absent ou inefficace, ou un défaut de vaccination, contribuent à la propagation des souches résistantes (8).

La résistance antibiotique se développe à grande échelle selon les étapes suivantes :

- Sélection d'organismes résistants ;
- Elimination de la flore sensible au médicament et colonisation avec des micro-organismes résistants ;
- Contact d'une personne à l'autre et transmission dans l'environnement ;
- Transmission globale.

1.5.4. Mécanismes de résistance

Les modifications génétiques permettent aux bactéries de se défendre contre l'action des antibiotiques : en se rendant imperméables à leur pénétration, en produisant des enzymes capables de les inactiver, en modifiant la structure de leurs cibles ou en les expulsant par un mécanisme d'efflux (cf. figure 1).

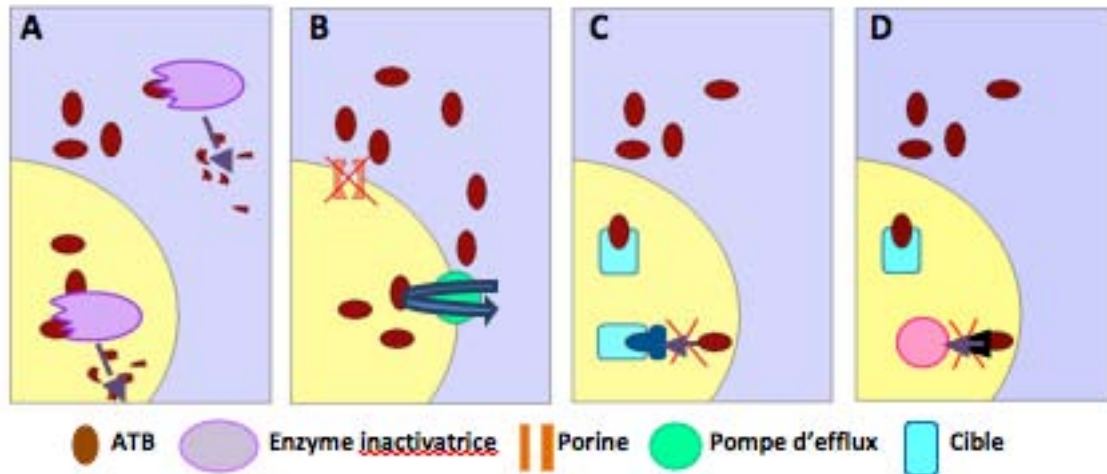


Figure 1. Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques (6)

Inactivation enzymatique

Le micro-organisme produit une enzyme qui inactive l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe ou constante (non affectée par stimuli externes). La résistance est inducible si elle se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistance s'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique (6).

Production de β -lactamases

Les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries et transmises par des chromosomes ou des plasmides. Elles constituent un mécanisme de résistance très efficace. Les β -lactamases inactivent les β -lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame (9). Parmi les bactéries à Gram positif, *Staphylococcus aureus* ainsi que l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire les β -lactamases transmises par des plasmides et d'hydrolyser les pénicillines ou les céphalosporines. Les bacilles à Gram négatif (BGN), en particulier les entérobactéries, produisent une grande variété de β -lactamases, qui sont subdivisées en plusieurs sous-groupes (10). Ainsi il existe plusieurs familles de β -lactamases, et on découvre régulièrement de nouvelles familles importantes d'enzymes.

Au début des années 1980, les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) ont été commercialisées, mais à la suite de leur sur-utilisation pour le traitement de plusieurs infections, des changements relativement mineurs des séquences des gènes originaux ont entraîné une modification significative de l'affinité des enzymes pour le substrat, et il s'est développé un groupe de β -lactamases à spectre étendu, les BLSE ou EBLSE (11). La majorité des BLSE est dérivée des spectres TEM-1 et SHV-1. Actuellement, il existe plus de 90 types de β -lactamases TEM et 25 types de β -lactamases SHV. D'autres familles de BLSE ont été décrites plus récemment (CTX-M, OXA) (6).

La résistance a évolué rapidement, et la substitution d'un petit nombre d'acides aminés des β -lactamases a permis ensuite à un certain nombre de bactéries de devenir encore plus résistantes, les β -lactamases médiées par le gène AmpC ou céphalosporinases de haut niveau. L'hyperproduction de céphalosporinases chromosomiques de très haut niveau a conféré également une autre sorte de résistance aux C3G. Ces enzymes ne détruisent pas l'antibiotique mais inhibent l'accès à son site d'action. Elles sont produites chez des espèces naturellement productrices de céphalosporinases inductibles (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) qui, à la suite d'une mutation, en produisent en très grande quantité. Il s'agit d'un phénotype qualifié de « céphalosporinases dérégulées ». Par surcroît, la production de carbapénémases peut les rendre résistantes à toutes les β -lactamines, y compris les carbapénèmes (10).

L'augmentation progressive de la résistance aux pénicillines, aux C1G, C2G et aux C3G avec l'apparition des BLSE, puis la diminution de l'efficacité des inhibiteurs de β -lactamases et finalement la production de carbapénémases inactivant les carbapénèmes restreignent considérablement l'arsenal thérapeutique et rendent le traitement antibiotique des infections résistantes de plus en plus complexe (10, 11).

Il existe d'autres enzymes pouvant détruire d'autres classes pharmacologiques : l'aminoglycoside (AMG) acétyltransférase, l'AMG adényltransférase ou l'AMG phosphotransférase peuvent détruire les aminosides, et l'érythromycine estérase ou le chloramphénicol acétyltransférase en sont d'autres exemples (6).

Diminution de la perméabilité cellulaire

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires : une membrane cytoplasmique sépare leur cytoplasme du milieu externe. Les bactéries à Gram négatif sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la paroi externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) du milieu externe (9). Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines canaliculaires nommées porines. La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Une altération des porines dans la paroi des bactéries à Gram négatif peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action (6).

Cette forme de résistance peut s'exercer d'une part, au même endroit sur plusieurs classes d'antibiotiques, étant donné que de nombreux médicaments peuvent emprunter la même porine. D'autre part elle peut être spécifique, lorsqu'un seul agent emprunte cette porine. Par exemple, la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème illustre la résistance spécifique causée par la perte d'une porine propre aux carbapénèmes (6). Les mutations des porines joueraient un rôle important dans l'émergence d'une résistance, particulièrement à la suite d'une réduction du calibre des canaux ou du nombre de porines. L'imperméabilité liée aux porines s'associe souvent à la synthèse de β -lactamases pour conférer une résistance à la bactérie. Il arrive à l'occasion qu'une bactérie ne devienne résistante que lorsque ces deux phénomènes se produisent simultanément. Par exemple, pour les bactéries *Enterobacter sp.* et *Serratia sp.*, la résistance à l'imipénème résulte à la fois d'une modification de la perméabilité cellulaire et d'une hausse de la synthèse des β -lactamases chromosomiques (6, 9).

Modification de la cible

Phénomène engendré par des chromosomes ou des plasmides, ce mécanisme de résistance produit une baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action (9).

- *Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP)*

Ce phénomène réduit l'affinité de la cible (PLP) pour les β -lactamines soit par une mutation des gènes chromosomiques, soit par l'acquisition de gènes supplémentaires exprimant de nouvelles PLP. Ce mécanisme de résistance est important chez les cocci à Gram positif, comme *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, alors qu'il est beaucoup plus rare chez les bactéries à Gram négatif. Parmi les bactéries à Gram négatif, la résistance par altération des PLP s'observe chez les espèces du genre *Neisseria* et, plus rarement, chez *Haemophilus influenzae* (9, 12).

- *Altération des sites de liaison ribosomaux*

L'altération intracellulaire de la sous-unité ribosomale ciblée dans la bactérie peut atténuer les effets antibactériens des macrolides, de la clindamycine, des aminosides ou du chloramphénicol. Cette altération cause une incapacité d'inhibition de la synthèse protéique et de la croissance bactérienne pour les antibiotiques qui ne peuvent plus se lier au site ribosomal (6, 9).

- *Altération de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase*

L'ADN-gyrase est une enzyme nécessaire à l'activité des quinolones. Des mutations spontanées d'un seul acide aminé de l'ADN-gyrase engendrent de la résistance. Il en est de même pour les mutations de la topoisomérase IV (9).

- *Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne*

Chez *Enterococcus sp.* et actuellement chez certaines souches de *Staphylococcus aureus*, la transformation de la séquence DAla-DAla du précurseur pentapeptidique du peptidoglycane en DAla-DLac ou DAla-DSer, réduit l'affinité de la vancomycine et/ou de la téicoplanine pour ce précurseur. Ce phénomène peut être induit par l'utilisation de la vancomycine, comme pour l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) (6).

- *Altération des enzymes cibles*

Une modification de la dihydrofolate synthétase résistant à la liaison avec les sulfamides et de la dihydrofolate réductase insensible au triméthoprimine entraîne également une résistance. La résistance des bactéries à gram négatif envers les sulfamides est attribuable aux plasmides générant des enzymes résistantes (12).

Pompes à efflux

L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie (efflux) (9). Les transporteurs d'efflux de plusieurs médicaments sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens. Ces pompes ont besoin d'énergie. L'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne. Il est également possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause de l'exposition à un antibiotique d'une autre classe. Parmi les bactéries d'importance clinique munies d'une pompe à efflux comme mécanisme de résistance, on trouve *Escherichia coli* et *Shigella*. *Staphylococcus aureus* peut également comporter une pompe à efflux lui permettant d'acquérir une résistance aux macrolides (13).

Séquestration de l'antibiotique/Protection de la cible

Lorsqu'il n'existe pas de solution efficace pour inactiver l'antibiotique ou diminuer l'affinité de la cible, les bactéries peuvent être contraintes à séquestrer l'agent inhibiteur pour en neutraliser les effets. Des modifications phénotypiques complexes du peptidoglycane ont, par ailleurs, été observées chez des souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides. Ceci aboutit au piégeage des glycopeptides dans l'épaisseur augmentée de la paroi, les empêchant d'atteindre leurs cibles au niveau de la membrane cytoplasmique (6).

Une stratégie différente implique la production par les bactéries d'une protéine susceptible de protéger la cible de l'interaction avec l'inhibiteur. Ainsi les protéines Tet(M) et Tet(O) sont capables de déloger la tétracycline du site A ribosomal et de permettre à la synthèse protéique de se dérouler normalement (6).

L'accumulation de mécanismes de résistance chez une même souche bactérienne, dont la multi-résistance est une étape, peut conduire à des impasses thérapeutiques.

1.5.5. Les bactéries multi-résistantes : les « B.M.R »

Ce sont des souches bactériennes résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques pour lesquelles les possibilités thérapeutiques sont réduites et parfois inexistantes. C'est en milieu hospitalier que l'on retrouve le plus grand nombre de bactéries résistantes, en particulier dans les unités de soins intensifs, où les patients présentent souvent des facteurs de risques importants. Mais les BMR nosocomiales quittent de plus en plus les murs de l'hôpital pour devenir communautaires. Certaines espèces sont plus particulièrement concernées par cette multi-résistance.

Streptococcus pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP)

Les infections à pneumocoque sont relativement fréquentes et affectent aussi bien l'adulte que l'enfant avec toutefois une incidence plus élevée aux âges extrêmes de la vie. Les pneumocoques sont responsables d'infections invasives, principalement la pneumonie, la méningite et la septicémie, et sont la principale cause d'otite moyenne aiguë chez l'enfant. Un programme de vaccination a été mis en place pour les jeunes enfants, les personnes de plus de 65 ans et les individus avec facteurs de risques particuliers (14).

La résistance du pneumocoque s'étend à la plupart des β -lactamines mais aussi aux macrolides et fluoroquinolones dites « classiques » non antipneumococques (6, 14).

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Dans les années 1960 le SARM était généralement contracté en milieu hospitalier mais aujourd'hui des souches de SARM sont en ville. Contrairement au SARM nosocomial, le SARM communautaire se propage dans la population en bonne santé, où les individus sont en contact étroit, comme chez les sportifs, les enfants en garderie, les détenus, les militaires (15).

Les pénicillines, les céphalosporines et autres β -lactamines ne sont pas actives sur le SARM et une résistance croisée se produit avec la clindamycine, les carbapénèmes, les macrolides et les tétracyclines (6, 15).

Les Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE)

Parmi les BGN, les entérobactéries sont responsables de la majorité des infections nosocomiales. Isolées à l'hôpital, les EBLSE sont maintenant présentes en ville (11).

Klebsiella pneumoniae et *Escherichia coli* principalement, résistent à toutes les bêta-lactamines sauf à l'imipénème et aux céphamycines (céfoxitine, céfotétan). Ces BLSE sont inhibées partiellement par les inhibiteurs de β -lactamases (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam) (11, 16). Les souches sont souvent résistantes aux aminosides (sauf gentamicine) et aux fluoroquinolones. Existe également des entérobactéries hautement résistantes, productrices de carbapénémases (EPC) et donc résistantes aux carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème, doripénème).

Bactéries productrices de carbapénémases

Des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* producteurs de carbapénémases peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales graves et difficiles à traiter (11, 16).

Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)

Les infections à ERV peuvent être dangereuses chez les hôtes fragiles et sont difficiles à traiter en raison des options thérapeutiques limitées. De plus, le potentiel réel de transfert des gènes de résistance de l'ERV vers des espèces virulentes, tel *Staphylococcus aureus*, est inquiétant. L'utilisation abusive de la vancomycine est le facteur principalement responsable de l'émergence de cette résistance (12).

1.6. Usage inapproprié des antibiotiques

L'usage abusif des antibiotiques ou leur utilisation inadéquate est principalement responsable de l'émergence de la résistance microbienne (8).

Cet usage inapproprié des antibiotiques peut correspondre à l'une ou l'autre des situations suivantes (17) :

- Prescription inutile d'antibiotiques ;
- Administration retardée d'antibiotiques pour des patients atteints d'infections sévères ;
- Antibiotiques à large spectre utilisés trop souvent, ou antibiotiques à spectre étroit utilisés de façon incorrecte ;
- Posologie d'antibiotique inférieure ou supérieure à la posologie appropriée pour un patient donné ;
- Durée du traitement trop courte ou trop longue ;
- Traitement antibiotique non adapté aux résultats microbiologiques et à l'évolution clinique ;
- Traitement antibiotique non réévalué après 24 à 72 heures.

Le mésusage des antibiotiques a non seulement des conséquences individuelles pour le patient (échec du traitement, morbidité/mortalité, toxicité) mais aussi des conséquences sur la collectivité avec une sélection des résistances.

1.7. Principes de bon usage des antibiotiques

Le bon usage des antibiotiques est un facteur important de prévention de l'émergence et de la dissémination des bactéries résistantes (8, 17).

- L'usage des antibiotiques doit être réservé aux seules situations dans lesquelles ils sont nécessaires. Certaines situations ne relèvent pas d'une antibiothérapie, qui serait délétère sur l'écologie individuelle et collective.

- L'infection n'est pas la seule cause de fièvre.
 - Toutes les infections ne sont pas bactériennes : bronchite aiguë, rhinopharyngite aiguë de l'adulte et de l'enfant, gastroentérite aiguë, etc.
 - La présence de bactéries sur un prélèvement n'est pas toujours synonyme d'infection.
 - L'antibiotique n'est pas le traitement symptomatique de la fièvre.
- Un diagnostic précis et précoce est garant d'une prescription de qualité. Les Tests de Diagnostic Rapide (TDR) permettent d'éviter des traitements antibiotiques inutiles. Il est préférable en cas de doute diagnostic de s'abstenir et de réévaluer, car dans la plupart des cas l'antibiothérapie n'est pas une urgence.
 - L'usage des antibiotiques est limité aux seules infections bactériennes documentées ou probables, et pour lesquelles d'autres mesures thérapeutiques ne suffisent pas.
 - Lorsqu'ils sont indiqués, il est important de suivre les recommandations de bonne pratique pour choisir les antibiotiques les mieux adaptés et les utiliser selon les modalités de traitement optimales.
 - Les posologies doivent être suffisantes et les modalités d'administration respectées. Le sous-dosage favorise l'émergence de résistances bactériennes.
 - Les traitements courts avec réévaluation sous 48 à 72H sont privilégiés. Les traitements prolongés favorisent la sélection de souches résistantes.
 - Les antibiotiques à spectre le plus étroit sont préférés, pour une activité comparable, afin de limiter l'impact sur la flore commensale.
 - L'utilisation des quinolones est limitée au maximum, notamment dans les infections urinaires et respiratoires. Elles ne doivent pas être utilisées en traitement probabiliste si elles ont été utilisées au cours des six derniers mois dans l'infection urinaire ou des trois derniers mois dans l'infection respiratoire.
 - Les céphalosporines, dont la prescription est un facteur favorisant l'émergence d'entérobactéries productrices de BLSE, doivent être épargnées. Ces molécules doivent donc être réservées aux situations où elles sont réellement indispensables (rares en médecine générale).

2. DONNEES CHIFFREES SUR LA SITUATION ACTUELLE

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'Homme et lié à leur inéluctable évolution. On assiste de surcroît à des multi-résistances. Au niveau mondial, force est de constater que l'antibiothérapie est de moins en moins efficace comme en témoigne le nombre croissant d'échecs thérapeutiques. Sous la pression de sélection exercée par les antibiotiques censés les anéantir, les bactéries n'ont cessé d'évoluer et d'imaginer des parades afin de se dérober à leur action. Jusqu'à présent, l'Homme avait quelques longueurs d'avance sur les micro-organismes mais aujourd'hui cette avance se réduit, ce qui rend la situation critique.

2.1. Constat général

Les niveaux de résistance aux antibiotiques ont considérablement augmenté à l'échelle mondiale ces trente dernières années, en corrélation avec leur usage massif. Si quelques pays ont anticipé ce risque et mis en place précocement des politiques de contrôle de l'usage des antibiotiques et d'hygiène pour prévenir les transmissions croisées (transmissions des bactéries entre patients *via* les mains, les instruments ou l'environnement hospitalier), l'importation de bactéries résistantes fait que tous les pays sont concernés par cette menace globalisée (18).

Au sein de l'Union Européenne, il a été estimé qu'au moins 25 000 patients décèdent chaque année d'une infection due à l'une des cinq BMR les plus fréquentes. Le surcoût en termes de dépenses de santé et les pertes de productivité dus aux décès et aux prolongations de maladies sont estimés dans cette étude à plus de 1,5 milliard d'euros par an (19).

Les épidémies à bactéries résistantes aux antibiotiques se multiplient et évoluent rapidement au cours du temps. L'émergence de souches résistant à la plupart, voire à tous les antibiotiques, fait craindre un retour à l'ère pré-antibiotique, où le nombre de maladies infectieuses intraitables augmenterait à nouveau (18).

Pendant de nombreuses années, la découverte des antibiotiques et la commercialisation de nouvelles molécules ont permis de répondre aux impasses thérapeutiques générées par le développement des mécanismes de résistance. Aujourd’hui cependant, les nouveaux antibiotiques mis sur le marché sont rares (cf. figure 2), du fait notamment de la baisse d’investissement des leaders pharmaceutiques dans ce domaine. En effet, le développement de ces médicaments – dont la consommation est très ponctuelle – est devenu moins rentable pour l’industrie pharmaceutique que ceux ciblant des pathologies chroniques. De plus, les antibiotiques les plus faciles à mettre au point ont déjà été commercialisés, et les rares nouvelles molécules devraient être réservées aux cas d’impasse thérapeutique – ce qui n’est pas toujours le cas en pratique –, diminuant d’autant la taille du marché pour les industriels. Cela conduit à un décalage dangereux entre le poids croissant des infections à BMR et les rares nouveaux antibiotiques commercialisés pour y faire face (20).

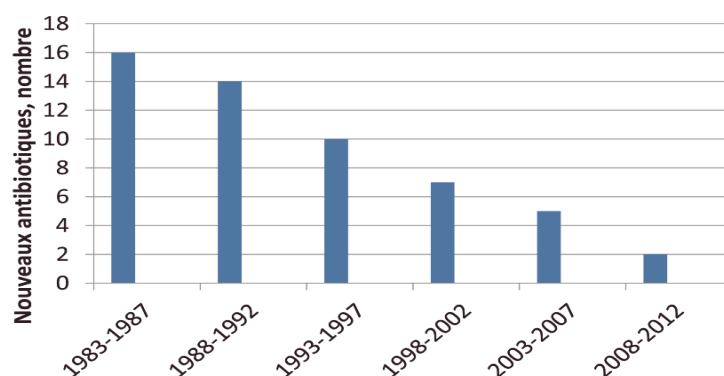


Figure 2. Nouveaux antibiotiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA, agence du médicament américaine), en nombre, par périodes de cinq ans (21)

2.2. La France dans l’Europe

Les niveaux de résistances bactériennes sont très hétérogènes selon les pays et les bactéries. En Europe par exemple, la proportion de SARM va de moins de 1% en Norvège et Suède, à plus de 25% dans le sud de l’Europe (Italie, Grèce, Portugal, etc.), selon un gradient nord/sud très marqué, résultant notamment de stratégies de prévention des transmissions et de maîtrise des consommations d’antibiotiques plus ou moins précoces et strictes (cf. figure 3) (22).

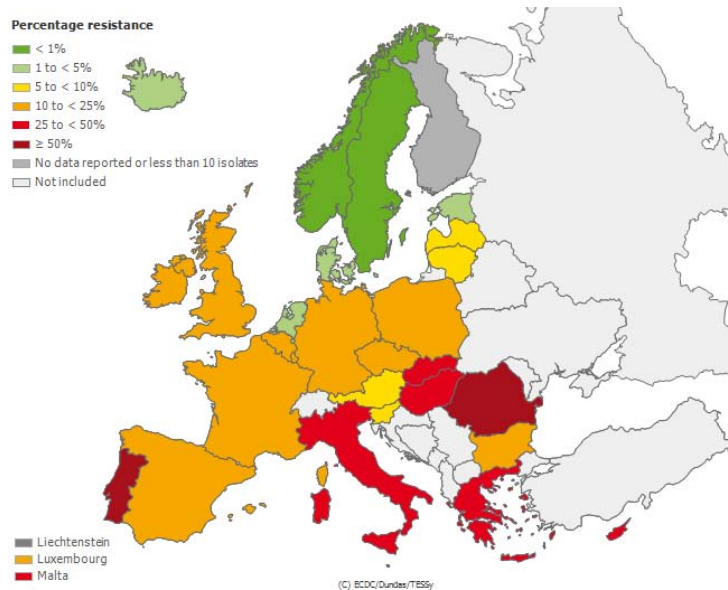


Figure 3. Pourcentage de *Staphylocoques dorés* résistants à la méticilline en Europe en 2011 (23)

Les niveaux de résistances varient également au cours du temps selon les bactéries concernées. Le niveau moyen de SARM en Europe est toujours élevé (17,4%), mais tend à baisser ces dernières années, à la suite de la mise en place de programmes de maîtrise des contaminations à l'hôpital. En revanche, la tendance est inverse pour les entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*, etc.) dont les souches multi-résistantes (EBLSE), voire hautement résistantes (EPC), sont en augmentation constante depuis dix ans dans l'Europe entière (cf. figures 4 et 5) (18, 22).

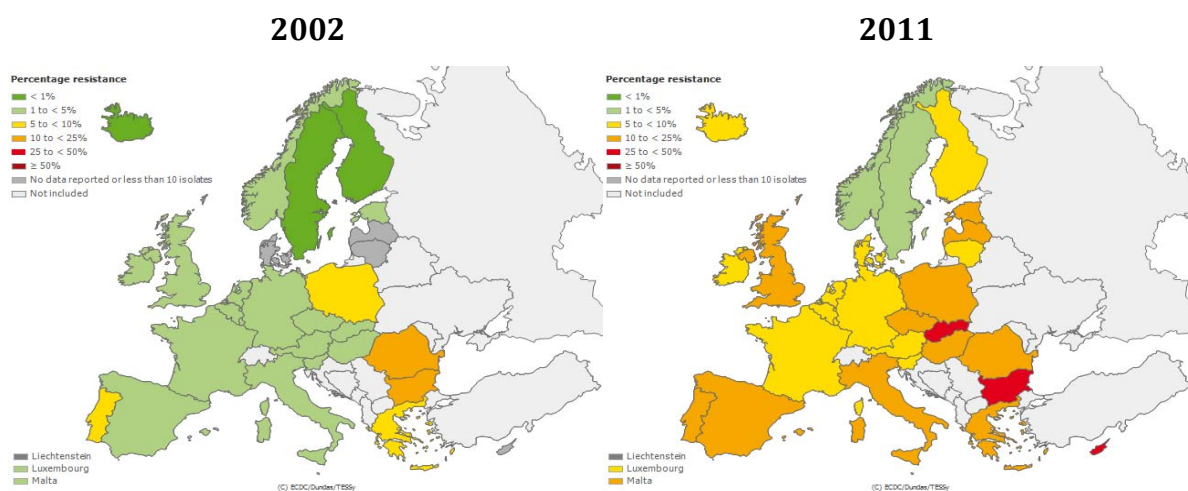


Figure 4. Comparaison des pourcentages de *Escherichia coli* résistants (R+I) aux C3G en Europe entre 2002 et 2011 (23)

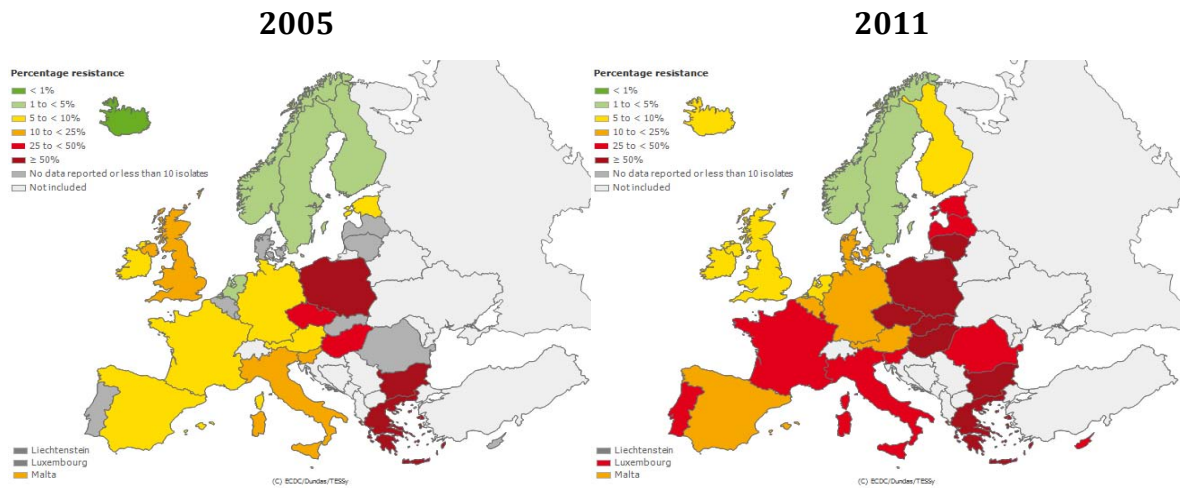


Figure 5. Comparaison des pourcentages de *Klebsiella pneumoniae* résistantes (R+I) aux C3G en Europe entre 2005 et 2011 (23)

La France se trouve généralement dans la moyenne européenne en termes de résistances. Le niveau de SARM est en diminution régulière depuis 2001 (33,4% en 2001 contre 20,1% en 2011). En revanche, les résistances parmi les entérobactéries et les souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont en augmentation constante (cf. figure 6) (18, 22). Les EPC, très préoccupantes car résistantes à quasiment tous les antibiotiques, sont en progression. Afin d'éviter une situation endémique équivalente à celle des SARM et EBLSE, elles font l'objet d'une surveillance et d'un contrôle précoce, qui a fait ses preuves dans la maîtrise de l'émergence d'entérocoques résistants aux glycopeptides.

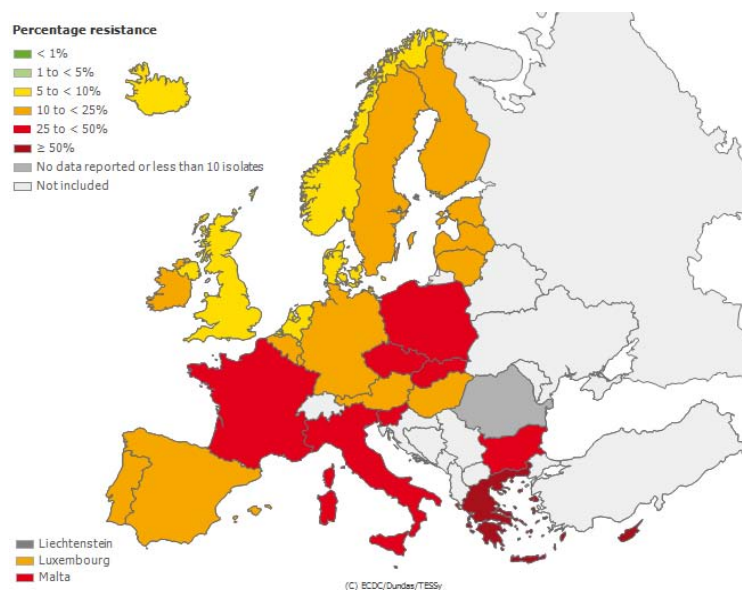


Figure 6. Pourcentage de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes en Europe en 2011 (23)

2.3. Données sur le territoire national

Au début des années 2000, le développement des résistances bactériennes a conduit la France – comme d’autres pays européens – à mettre en œuvre des actions favorisant un moindre et un meilleur usage des antibiotiques afin d’en préserver l’efficacité. Aussi l’ANSM a décidé de publier, en juin 2012, les données de son étude sur la consommation d’antibiotiques en France de 2000 à 2010, afin d’évaluer les résultats obtenus et de mieux définir des axes de progrès.

2.3.1. La consommation d’antibiotiques en France

Il a résulté des différentes actions menées au cours des dix dernières années, une baisse de 16% de la consommation d’antibiotiques en France, tant en ville qu’à l’hôpital (cf. figure 7) (24). Cette baisse a cependant été plus marquée au début de la période, et depuis quelques années, une tendance à la reprise se manifeste. La France reste l’un des plus gros consommateurs d’antibiotiques en médecine humaine en Europe avec 30,4 Doses Définies Journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J) (24).

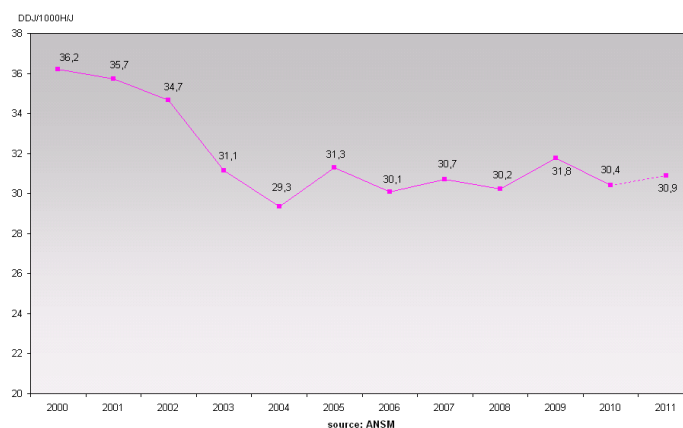


Figure 7. Evolution de la consommation d’antibiotiques en France entre 2000 et 2010

Une analyse détaillée des résultats révèle que la consommation française ambulatoire, qui demeure l’une des plus élevée d’Europe, se caractérise par son hétérogénéité. Les femmes consomment davantage que les hommes, la consommation varie significativement selon la tranche d’âge, et il existe d’importantes disparités régionales.

2.3.2. Le secteur de ville

En volume et en DDJ, les antibiotiques sont plus largement utilisés dans le secteur de ville que dans le secteur hospitalier. Mais si en valeur absolue, la consommation d'antibiotiques est beaucoup plus élevée en ville qu'à l'hôpital, en valeur relative, le rapport s'inverse. L'exposition aux antibiotiques est donc majeure à l'hôpital (22).

Des dix années d'actions menées dans la lutte contre l'antibiorésistance, il a résulté également une évolution de la consommation d'antibiotiques sur le plan qualitatif (cf. tableau 1).

Tableau 1. Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville (en volumes) et comparaison entre 2000 et 2010 (24)

Classe ATC	Part dans la consommation 2000	Part dans la consommation 2010
J01A - Tétracyclines	9,9%	11,2%
J01C - Bêta-lactamines, Pénicillines	48,7%	55,3%
dont J01CA - Pénicillines à large spectre	32,5%	30,0%
dont J01CR - Association de pénicillines	13,9%	23,4%
J01D - Autres bêta-lactamines	13,7%	9,5%
dont J01DB - Céphalosporines de 1ère génération	3,9%	0,2%
dont J01DC - Céphalosporines de 2ème génération	5,0%	2,8%
dont J01DD - Céphalosporines de 3ème génération	4,8%	6,4%
J01E - Sulfamides et triméthopime	1,7%	1,5%
J01F - Macrolides	18,0%	13,3%
J01G - Aminosides	0,2%	0,2%
J01M - Quinolones	6,4%	7,1%
J01R+J01X - Associations et autres antibactériens	1,4%	2,0%
Total	100,0%	100,0%

Source : ANSM

La décomposition de la consommation par grande classe met en évidence que les pénicillines sont les antibiotiques les plus largement utilisés. Pris dans leur ensemble, les bêta-lactamines représentent près des deux tiers de la consommation ambulatoire.

Les macrolides constituent la seconde classe la plus consommée. Parmi les autres classes dont les médicaments sont fréquemment prescrits figurent les tétracyclines, les quinolones, dont la part a fortement progressé.

L'augmentation de la consommation des C3G est préoccupante car elle sélectionne plus facilement les entérobactéries sécrétrices de BLSE.

La progression de la consommation des quinolones doit également retenir l'attention. Même si leur usage en valeur absolue est stable, ce qui est un élément positif, l'augmentation de leur usage relatif est préoccupante car les recommandations visent à restreindre la prescription en première intention.

2.3.3. La région Lorraine

La consommation d'antibiotiques n'est pas homogène sur tout le territoire français (cf. figure 8). Le niveau de consommation est plus élevé dans les régions du nord de la France que dans les Pays de la Loire ou la région Rhône-Alpes. D'un département à l'autre, ces écarts peuvent être encore plus importants (24).

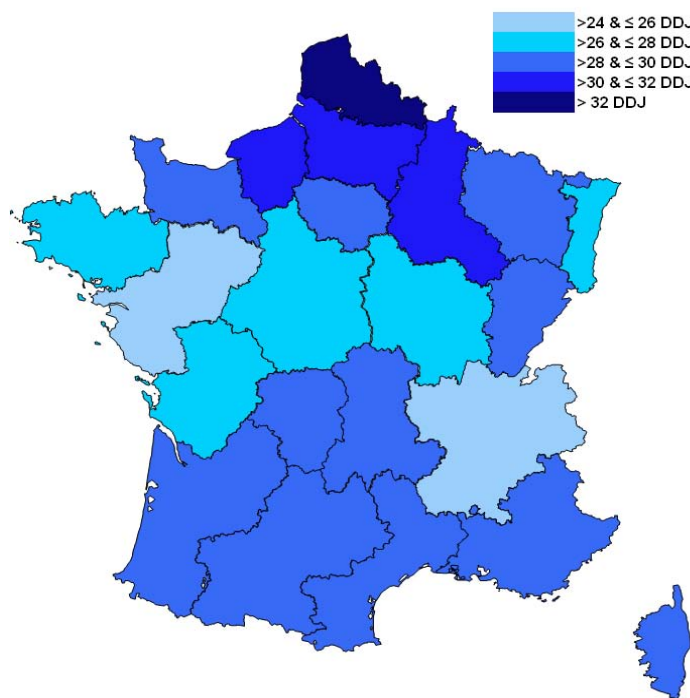


Figure 8. Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les régions de France métropolitaine en 2010 (24)

La consommation d'antibiotiques en Lorraine est comprise entre 28 et 30 DDJ. Ce chiffre est dans la moyenne nationale, ce qui fait de la Lorraine une région représentative du territoire.

2.3.4. Antibiolor, le réseau lorrain d'antibiologie

Le Réseau Antibiolor a été mis en place en 2003, au lendemain de la conférence de consensus du 6 mars 2002 « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? Qualité = préserver l'intérêt collectif sans nuire à l'intérêt individuel du patient ».

Antibiolor s'est fixé pour objectif de promouvoir le meilleur usage des antibiotiques dans la région Lorraine (25).

Le réseau, supporté par une Association loi 1901, est doté d'un conseil d'administration de 40 membres représentant les différents collèges et d'un bureau de sept membres.

Antibiolor est un réseau de professionnels de santé (médecins, pharmaciens, biologistes, dentistes) exerçant dans des établissements de santé et en ville. Il fonctionne avec cinq commissions (clinique, biologie, pharmacie, formation-information, informatique) et un comité d'évaluation (25).

Parmi de nombreuses actions, le Réseau a élaboré en 2004 un référentiel pour la pratique de ville, nommé Antibioville, mis à jour régulièrement et consultable par tous.

2.4. Usage vétérinaire des antibiotiques

Depuis moins d'un siècle, l'usage des antibiotiques s'est développé en médecine humaine, mais également en médecine vétérinaire. Leur utilisation chez l'animal est également susceptible d'entraîner l'émergence de résistances bactériennes qui peuvent se disséminer dans l'environnement ou la chaîne alimentaire (26). Le transfert de gènes de résistance par l'environnement et la chaîne alimentaire, le potentiel de développement de bactéries résistantes, et l'apparition des échecs thérapeutiques en médecine humaine dus notamment aux bactéries zoonotiques, constituent des enjeux sanitaires majeurs pour les filières d'élevage.

Les antibiotiques sont utilisés avec des objectifs variables qui peuvent être de guérir des animaux cliniquement atteints ou de prévenir l'expression clinique de la maladie. L'usage d'antibiotiques en tant qu'additifs en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux est banni depuis 2006 dans l'Union Européenne (26). Cette pratique perdure dans les autres pays, comme les Etats-Unis. Les traitements antibiotiques ont pour objectifs la maîtrise de certaines maladies, la restauration ou le maintien du bien-être animal et la prévention de la transmission des agents pathogènes aux autres animaux voire à l'Homme (22).

Les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire appartiennent aux mêmes familles et sous-familles que ceux utilisés en médecine humaine, à l'exception de quelques sous-familles réservées à l'usage humain ou vétérinaire. Les classes les plus prescrites en médecine vétérinaire sont les cyclines et les sulfamides (bêta-lactamines et macrolides chez l'humain). Mais le suivi des consommations antibiotiques chez l'animal se heurte à la difficulté de définir une méthodologie optimale de recueil et d'expression des données (22, 26).

D'après l'OMS, au moins 50% des antibiotiques produits dans le monde sont ainsi destinés aux animaux. Les BMR issues des élevages peuvent ensuite se transmettre à l'Homme (soit directement soit *via* la chaîne alimentaire). L'impact de la diffusion des BMR dans l'environnement (sol et eau) reste largement inconnu (22).

L'utilisation des substances à activité antibiotique en médecine vétérinaire est soumise à des réglementations nationales et européennes très voisines de celles relatives aux médicaments humains (26). Cependant à la différence des médecins, les vétérinaires peuvent dans certaines conditions, délivrer eux-mêmes les médicaments. Dans ces conditions, il leur est parfois possible d'associer la prescription et la délivrance, causant ainsi une situation économique délicate entre la perception d'honoraires relatifs à la consultation et les bénéfices de vente de médicaments consécutifs à cette prescription.

3. CONTEXTE REGLEMENTAIRE

En raison du développement de la résistance bactérienne, l'usage inapproprié des antibiotiques a des conséquences pour la collectivité toute entière. Ce problème a pris une telle ampleur que les autorités ont, depuis le début des années 2000, développé des programmes de surveillance et favorisé des actions visant à maîtriser l'usage des antibiotiques.

Ces dix dernières années la communauté internationale s'est mobilisée de façon croissante pour lutter contre la mondialisation des résistances bactériennes. Les efforts actuels étant insuffisants, la Commission Européenne préconise une plus forte mobilisation des états, combinant médecine humaine et élevages.

3.1. Stratégie et action européenne

En Novembre 2001, la Commission Européenne publiait la Recommandation 2002/77/CE du Conseil (« stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne ») relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine (27). Elle prévoyait des actions de l'Union dans les domaines de la surveillance, de la recherche, de la prévention et de la coopération internationale. Dans ce contexte, les Etats membres ont été invités à mettre en place une stratégie et des organismes durables de surveillance, une prescription obligatoire de tous les antibiotiques, des bonnes pratiques en matière d'hygiène hospitalière et de vaccination.

Dans le domaine de l'élevage, l'interdiction d'utiliser des antimicrobiens pour stimuler la croissance a été adoptée en 2006 et des dispositions législatives sur la lutte contre les salmonelles ont été élaborées. En médecine vétérinaire, l'accent a été mis sur la surveillance de la résistance antimicrobienne des bactéries zoonotiques et l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux (26, 27).

Le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC), créé en 2005, a choisi la résistance aux agents antimicrobiens comme l'un de ses thèmes prioritaires.

Les activités comprennent l'évaluation des risques liés à la résistance (surveillance, études ponctuelles, production de rapports techniques et d'avis scientifiques), la communication sur les risques en direction des professionnels et du public, avec en particulier les réseaux EARS-Net (« European Antimicrobial Resistance Surveillance Network ») et ESAC-Net (« European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network »), et une campagne européenne d'information sur l'utilisation prudente des antibiotiques (« European Antibiotic Awareness Day ») (28).

Les autres agences européennes conduisent aussi des actions dans ce domaine, en particulier, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) pour la surveillance de la résistance des bactéries isolées des animaux et des aliments, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) avec le projet ESVAC (« European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption »), et le Comité Scientifique des Risques Sanitaires Emergents et Nouveaux (CSRSEN) (27, 28).

En novembre 2011, la Commission européenne a communiqué au Parlement et au Conseil son « Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens » pour les cinq années à venir. Ce plan met l'accent sur une démarche globale dans le droit fil de l'initiative One Health (29).

3.2. Actions menées sur le territoire national

En France, la stratégie s'est traduite notamment par l'élaboration d'un plan d'action pluriannuel 2001-2005 qui s'est prolongé par un second plan sur la période 2007-2010. Pour piloter l'élaboration et la mise en œuvre de ces plans, la Direction Générale de la Santé (DGS) s'appuie sur un comité national de suivi constitué par l'arrêté du 29 mars 2002 modifié (30).

C'est dans ce contexte que la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a mis en place des campagnes d'information média (« les antibiotiques, c'est pas automatiques » à partir de 2002 et « les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts » depuis 2009) et des supports d'édition pédagogiques.

Une exposition itinérante sur les microbes (« Microbes en questions ») relayée par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie a été également mise en place, ainsi que des actions d'accompagnement des professionnels de santé à travers les visites des délégués de l'Assurance Maladie et les échanges confraternels réalisés par les médecins-conseils. Par ailleurs, l'Assurance Maladie a signé avec les établissements de santé des accords-cadres de bon usage sur l'utilisation des antibiotiques (27, 30).

Des actions ont également été initiées dans les établissements de santé depuis les années 1990 en matière de surveillance et de contrôle de la transmission croisée des BMR et de surveillance et de promotion du bon usage des antibiotiques (18).

La France bénéficie d'un bon système de surveillance des résistances aux antibiotiques (*via* différents réseaux coordonnés par l'InVS) et de leur consommation (suivie par l'ANSM) à l'hôpital. La surveillance en ville reste encore à structurer.

Enfin s'agissant des infections nosocomiales, le programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013 a défini de nouveaux objectifs à atteindre au niveau national (18).

Même si l'expérience française est perçue comme exemplaire au niveau européen et est régulièrement évoquée dans la littérature scientifique, les résultats obtenus à partir des deux plans sont contrastés avec, d'un côté, un effort important en vue de la maîtrise des consommations et des succès en termes de maîtrise de la transmission croisée de certaines BMR (SARM, ERG), mais d'un autre côté, l'émergence et la diffusion d'autres BMR (EBLSE ou EPC, par exemple) (30).

Le dernier plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016) prend en compte deux évolutions importantes du cadre d'action dans lequel il s'inscrit : une dimension européenne et internationale, et la territorialisation de la mise en œuvre coordonnée par les agences régionales de santé. Le plan mise sur une stratégie de « juste utilisation des antibiotiques » qui s'articule autour de trois axes : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients, préserver l'efficacité des antibiotiques, promouvoir la recherche.

Un objectif de réduction de la consommation globale d'antibiotiques pour la durée du plan fixé à 25% s'impose comme un enjeu fort de santé publique pour réduire la pression de sélection qui s'exerce sur les bactéries (31).

3.3. Actions engagées en médecine vétérinaire

Sur le plan international, de nombreuses réflexions autour de la lutte contre l'antibiorésistance en médecine vétérinaire se sont développées dès les années 1990, sous l'égide des organisations internationales suivantes : l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (32).

Sur le plan national, plusieurs actions ont été initiées par les pouvoirs publics pour surveiller l'évolution de l'antibiorésistance (mise en place de réseaux, de programmes de surveillance et d'enquêtes en élevage coordonnés par le ministère chargé de l'agriculture et l'ANSES) et par les professionnels impliqués pour promouvoir le bon usage des antibiotiques (filiales de l'élevage, vétérinaires, industrie pharmaceutique).

Depuis 1999, le ministère en charge de l'agriculture a financé la mise en place par l'Anses-ANMV, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire au sein de l'Anses, d'un suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques (33). Ce suivi est réalisé en collaboration avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire (SIMV) selon la ligne directrice de l'OIE sur « la surveillance des quantités d'antibiotiques utilisées en élevage » (Code des Animaux Terrestres de l'OIE 2010 – chapitres 6-8) (32).

L'ALEA (Animal Level Exposure to Antimicrobials) constitue l'indicateur le plus fiable de ce suivi puisque directement corrélé au pourcentage d'animaux traités par rapport à la population animale totale. La France occupe le sixième rang européen de consommation d'antibiotiques en quantité rapportée par animal (33).

Les nombreux échanges avec les représentants des organisations professionnelles agricoles et vétérinaires, les scientifiques et les représentants des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires ont permis de dégager les propositions d'actions du plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire pour la période 2012-2017 (« Ecoantibio 2017 »). Ce plan est cohérent avec le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 conduit par le ministère en charge de la santé ainsi qu'avec le plan d'action de la Commission européenne pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens (34).

A noter que la mesure 29 du plan national « Ecoantibio 2017 » prévoit la révision de l'encadrement des pratiques commerciales liées à la vente des antibiotiques, en particulier par la suppression de contrats de coopération commerciale et la limitation des marges susceptibles d'influencer la prescription.

PARTIE II. ENQUETE REALISEE

Dans ce contexte de « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques », l'ensemble des acteurs impliqués dans le cycle de vie de ces médicaments doit être mobilisé, afin de concilier des objectifs individuels (qualité de la prise en charge des patients) et collectifs (préservation d'une source rare, précieuse et difficile à renouveler).

Le pharmacien en tant que spécialiste et garant du bon usage du médicament, se trouve au centre du système de santé. Il se place comme le dernier intermédiaire entre la prescription médicale et le patient, mais aussi comme le premier interlocuteur du médecin face à sa prescription et du patient face à son traitement. Le pharmacien (et par extension l'équipe officinale) se doit, en tant que tel, de tout mettre en œuvre pour concrétiser le juste usage des antibiotiques.

1. OBJECTIFS

Les recommandations concernant l'usage approprié des antibiotiques sont très précises, sont mises à jour régulièrement, et sont à disposition de tout professionnel de santé ; notamment des prescripteurs et des dispensateurs. Il ne saurait bien évidemment être question de priver un patient d'un traitement par antibiotique, dès lors que ce traitement est utile pour sa santé. L'enjeu est de savoir recourir aux antibiotiques de façon adaptée en choisissant le bon produit, pour la durée pertinente et sous la forme adéquate, dans tous les cas où ce type de médicament est utile mais exclusivement dans ces cas là. C'est une des préoccupations du réseau Antibiolor, dans le cadre duquel s'inscrit notre travail.

Ainsi, l'objectif de notre travail est d'une part d'apprécier la mise en place des principes de bon usage des antibiotiques en ville à travers les données disponibles à l'officine, et d'autre part d'analyser le comportement du pharmacien face à la prescription médicale et de cibler les points nécessitant d'être améliorés, afin d'imaginer des axes d'évolution.

2. METHODE

Des chiffres sur la consommation d'antibiotiques en ville comme à l'hôpital sont fréquemment publiés, les derniers en date sont ceux de l'ANSM de Juin 2012. Mais des données qualitatives sur les pratiques de ville sont plus rarement communiquées. Pour cela, dans une première étape, nous avons réalisé un questionnaire. L'analyse des résultats obtenus nous a permis dans une seconde étape de réfléchir sur les missions dont le pharmacien est investi.

2.1. Questionnaire

Afin de recueillir des informations auprès de l'équipe officinale, nous avons rédigé un questionnaire intitulé : « **Dispensation des Antibiotiques** », qui comporte sept parties :

- Qualité du prescripteur : médecin généraliste, chirurgien dentiste, médecin spécialiste, médecin hospitalier.
- Renseignements sur le patient : sexe, âge, état physiopathologique.
- Renseignements sur la pathologie : présence de fièvre, foyer(s) infectieux présumé(s), diagnostic.
- Un prélèvement a-t-il été fait ? : oui/non, lequel, résultat bactériologique.
- Traitement antibiotique mis en place : molécule, posologie, durée de traitement.
- En ce qui concerne cette pathologie, s'agit-il de : 1^{ère} antibiothérapie, modification de traitement, poursuite du traitement initial.
- Validation de l'ordonnance : oui, non, intervention du pharmacien auprès du prescripteur.

La première question concernant la qualité du médecin nous permet de savoir dans quelles proportions les différents prescripteurs rédigent les ordonnances d'antibiotiques en ville.

Les questions suivantes concernant le patient, la pathologie, le prélèvement éventuel et le traitement antibiotique, sont inspirées des ordonnances d'antibiotiques nominatives mises en place au CHU de Nancy. Elles permettent d'avoir suffisamment de renseignements offrant la possibilité d'un regard critique sur la prescription.

La dernière question s'intéresse à la validation ou non de l'ordonnance par le pharmacien. Elle nous permet de constater dans quelle mesure le pharmacien intervient auprès du médecin lorsqu'il ne comprend pas une prescription, ou bien si le prescripteur fait appel au pharmacien lorsqu'il a un doute sur sa prescription. En outre elle nous permet de noter si les échanges entre prescripteur et dispensateur sont suffisants afin de mettre toutes les chances du côté de chaque patient, tout en préservant l'avenir de la collectivité face aux infections bactériennes.

Ce travail s'adresse uniquement aux antibiothérapies par voie générale et non à l'usage local, ce dernier ayant un impact moindre sur les phénomènes d'antibiorésistance. De même que ce travail ne prend en compte que les prescriptions en médecine humaine et non à usage vétérinaire.

Le questionnaire peut être complété par chaque membre de l'équipe officinale susceptible de dispenser des antibiotiques. Un questionnaire doit être rempli par ordonnance d'antibiotique dispensée à l'officine sur la période d'étude.

Le questionnaire propose autant que possible des réponses multiples avec des cases à cocher dans le but de faciliter le remplissage. Chaque questionnaire doit pouvoir être rempli en quelques minutes seulement pour ne pas trop alourdir la charge de travail de l'équipe officinale.

Le questionnaire est présenté ci-après.

2.2. Démarche

Une fois le questionnaire établi et validé, nous avons estimé le nombre de résultats que nous souhaitions. Entre 200 et 300 retours nous permettaient une exploitation correcte des résultats par la suite. Nous avons donc décidé de diffuser les questionnaires dans huit officines volontaires en Lorraine, à savoir deux dans chaque département et dans des localités diverses pour avoir des résultats représentatifs de toute la région ; région elle-même représentative du territoire français. Nous avons également choisi les dates de remplissage du questionnaire, qui ont été du 16 au 20 janvier 2012. Cinq jours pleins à raison d'une estimation de cinq à huit questionnaires remplis par jour et par officine, nous permettaient d'obtenir les résultats souhaités.

Nous avons pris contact personnellement avec chacune des huit officines. Une fois celles-ci trouvées, nous nous sommes rendus dans six d'entre elles pour aller directement à la rencontre des équipes. Pour deux autres, les contacts ont été téléphoniques et les informations ont été par la suite transmises aux équipes par leurs titulaires. Nous avons ainsi pu expliquer la démarche à chaque personne participant à l'enquête.

Les officines ayant participé à l'enquête sont citées ci-dessous :

- **Pharmacie BOUCHE**, *Damvillers 55*
- **Pharmacie DURAND**, *Champigneulles 54*
- **Pharmacie GUERRE**, *Metz 57*
- **Pharmacie LAMBERT**, *Varennnes-en-Argonne 55*
- **Pharmacie NODET**, *Martigny-les-bains 88*
- **Pharmacie THOMAS**, *Nancy 54*
- **Pharmacie VOILLAUME**, *Metz 57*
- **Pharmacie VOUAUX**, *Saint-Dié-des-Vosges 88*

Une fois la semaine « antibiotique » terminée, tous les résultats nous ont été retournés par les officines participantes, selon un mode convenu préalablement avec chacune d'entre elles.

3. RESULTATS ET DISCUSSION

244 questionnaires ont été retournés, mais seulement 240 ont pu être exploités car quatre questionnaires ont été exclus de l'analyse faute de renseignements suffisants sur le patient ou le traitement.

Ce très bon résultat peut être attribué à différents facteurs. Tout d'abord, les officines ayant participé à l'enquête étaient très motivées par le projet. Ensuite, le mode de diffusion a permis que chaque professionnel soit sollicité personnellement. Enfin, aucun jugement ne pouvait être apporté sur les réponses, l'enquête étant anonyme.

Le dépouillement des résultats a été réalisé à l'aide du logiciel « SPHINX », version 4.5, outil statistique et d'analyse d'enquête.

L'analyse du questionnaire est réalisée en deux temps. Dans un premier temps, une analyse brute est effectuée. Les questions sont étudiées les unes à la suite des autres sans croisement réalisé. Dans un second temps, l'analyse détaillée met certains résultats en lumière. Les données sont croisées afin d'obtenir une analyse plus approfondie.

3.1. Analyse brute

L'analyse brute du questionnaire est l'étude des résultats obtenus pour chacune des sept questions posées. Chaque partie est analysée de façon indépendante. Aucune sélection ni aucun tri n'a été fait. Cette analyse comporte donc 240 résultats.

3.1.1. Qualité du prescripteur

La première proposition du questionnaire concernait la qualité du prescripteur de l'ordonnance d'antibiotiques. Les résultats sont présentés dans la figure 9.

Qualité du prescripteur

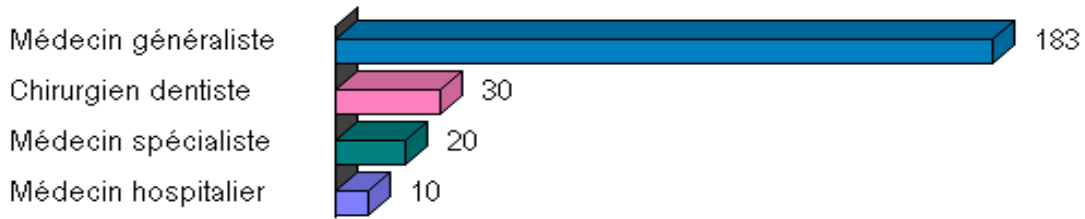


Figure 9. Qualité des prescripteurs d'antibiotiques

La grande majorité des prescriptions d'antibiotiques sont réalisées par les médecins généralistes, qui représentent 76,25% des prescripteurs.

Les chirurgiens dentistes apparaissent être les deuxièmes prescripteurs avec 12,50% des ordonnances rédigées.

Les médecins hospitaliers et spécialistes se confondent dans trois cas sur 30, ce qui porte le nombre total de réponses à 243.

La figure 10 énumère les différentes spécialités des médecins prescripteurs.

Médecins spécialistes

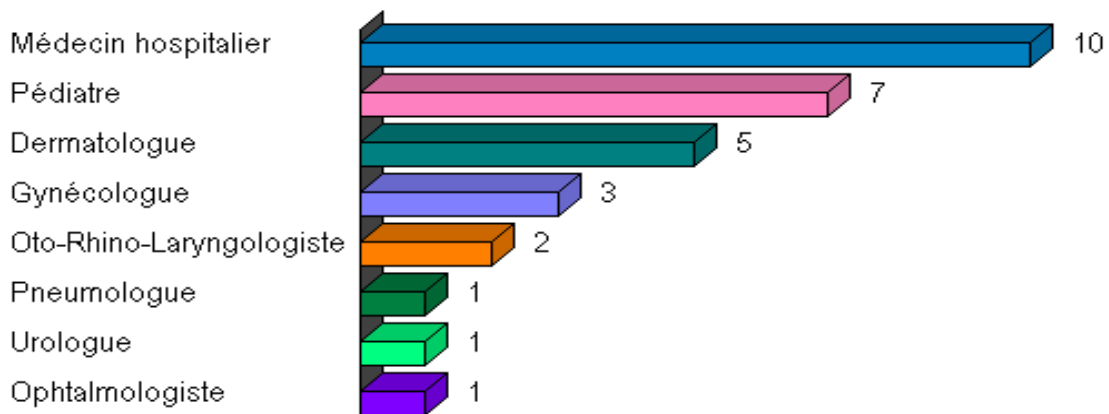


Figure 10. Médecins spécialistes prescripteurs d'antibiotiques

Les premiers prescripteurs parmi les médecins spécialistes sont les pédiatres suivis des dermatologues puis des gynécologues.

En résumé, les prescriptions d'antibiotiques sont majoritairement réalisées par les médecins généralistes. A noter que les chirurgiens dentistes sont les seconds prescripteurs devant l'ensemble des médecins spécialistes et hospitaliers. Parmi les spécialistes, les pédiatres sont les premiers prescripteurs.

3.1.2. Renseignements sur le patient

La seconde question de l'enquête concernait le patient lui-même, avec trois items à savoir le sexe, l'âge et l'état physiopathologique.

3.1.2.1. Sexe

Cette question permet de noter si un sexe est plus exposé aux antibiotiques que l'autre. Les résultats sont présentés dans la figure 11.

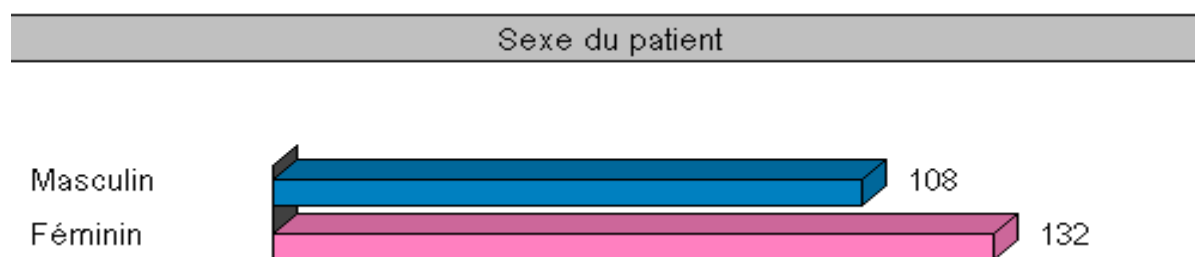


Figure 11. Sexe des patients recevant des antibiotiques

55% des prescriptions s'adressent aux femmes. Cet écart de 10% entre les hommes et les femmes mérite d'être noté. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène selon le rapport de l'ANSM de juin 2012 sur l'évolution de la consommation d'antibiotiques en France depuis dix ans. En premier lieu, la tranche d'âge la plus consommatrice d'antibiotiques serait celle des plus de 65 ans, or la population féminine y est majoritaire du fait de son espérance de vie supérieure. En second lieu, ce sont des facteurs liés aux modes de vie qui sont mis en avant, avec notamment les soins donnés par leurs mères à des enfants gardés en collectivité.

Un autre point pourrait être que les femmes sont également plus en demande que les hommes pour l'obtention d'une ordonnance.

3.1.2.2. Age

La consommation d'antibiotiques varie selon l'âge des patients. Cette question permet de noter quelles tranches d'âge sont plus exposées que les autres. Les résultats sont présentés dans la figure 12.

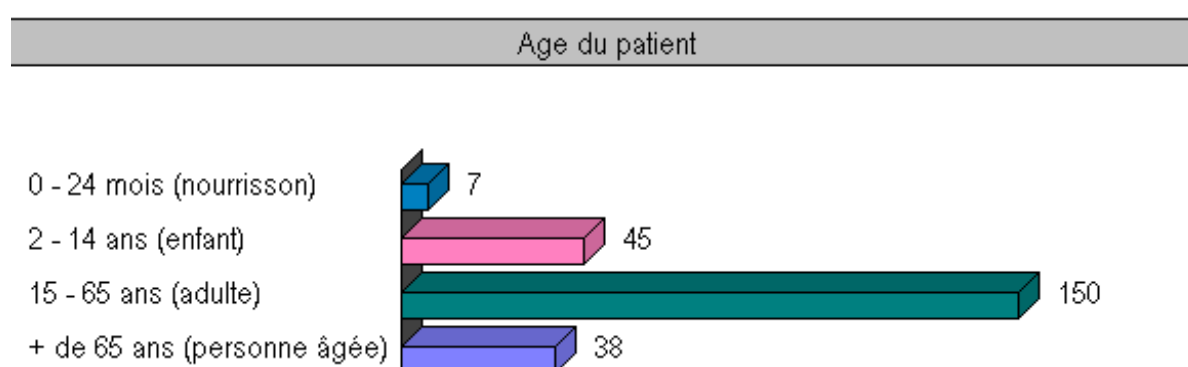


Figure 12. Age des patients recevant des antibiotiques

Pour pouvoir estimer si une tranche d'âge est davantage exposée aux antibiotiques qu'une autre il est nécessaire de confronter les données à la population générale (35). Le tableau 2 ci-dessous permet l'exploitation des résultats.

Tableau 2. Démographie de la population par tranches d'âge comparée aux résultats de l'enquête

	Population générale		Enquête	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
0 - 24 mois	1 648 157	2,52%	7	2,92%
2 - 14 ans	10 450 221	15,99%	45	18,75%
15 - 64 ans	42 045 448	64,34%	150	62,50%
65 ans et +	11 206 355	17,15%	38	15,83%
Total	65 350 181	100,00%	240	100,00%

D'une manière globale, il apparaît que toutes les tranches d'âges sont consommatrices d'antibiotiques.

Plus précisément, une tendance se dessine avec une plus forte consommation chez les enfants de 2 à 14 ans, qui devient moindre à l'âge adulte.

La logique nous mènerait à penser que la consommation repart à la hausse chez les plus de 65 ans. Or on constate que ça n'est pas le cas avec les résultats obtenus. D'après l'étude menée par l'ANSM en juin 2012 dans la population générale, la consommation d'antibiotiques progresse rapidement à partir de 65 ans et atteint des niveaux très élevés pour la population âgée de plus de 84 ans. Une investigation pourrait être menée pour essayer de comprendre pourquoi la consommation d'antibiotiques n'augmente pas chez les plus de 65 ans dans notre enquête.

3.1.2.3. Etat physiopathologique

Certains états ou certaines pathologies influent sur l'antibiothérapie mise en place. La figure 13 met en évidence les cas particuliers rencontrés au cours de l'enquête.

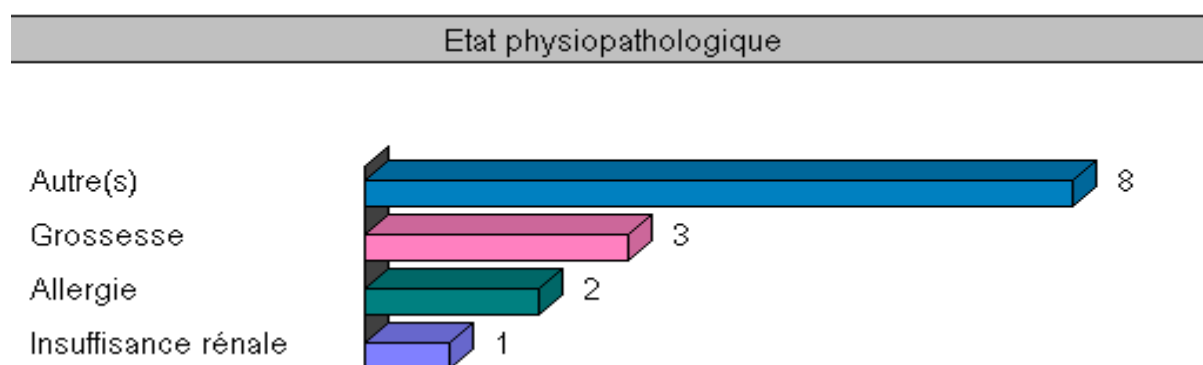


Figure 13. Etats physiopathologiques pouvant influencer le traitement antibiotique

Trois cas de grossesse ont été recensés et influent sur le traitement mis en place, ainsi que deux allergies (à la pénicilline) et une insuffisance rénale. Les « autres » cas mentionnés ne sont pas développés car n'influencent pas le traitement, par exemple l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou encore la dépression.

La consommation d'antibiotique est majoritaire chez les patients de sexe féminin. Les enfants de 2 à 14 ans sont la tranche d'âge à laquelle est prescrit le plus d'antibiotiques. Certains états physiopathologiques tels que la grossesse, l'allergie ou l'insuffisance rénale n'ont pu influencer que six des prescriptions recueillies.

3.1.3. Renseignements sur la pathologie

La troisième question de l'enquête concernait la pathologie donnant suite à une prescription d'antibiotique, avec trois items : la présence ou non de fièvre, le foyer infectieux présumé et le diagnostic établi. Les informations recueillies sur la pathologie sont celles que le patient a données au pharmacien (et plus généralement à l'équipe officinale) lorsque celui-ci est venu chercher son traitement à l'officine.

3.1.3.1. Présence de fièvre

Le premier item relatif à la pathologie était lié à la présence ou non de fièvre. Les résultats sont présentés dans la figure 14.

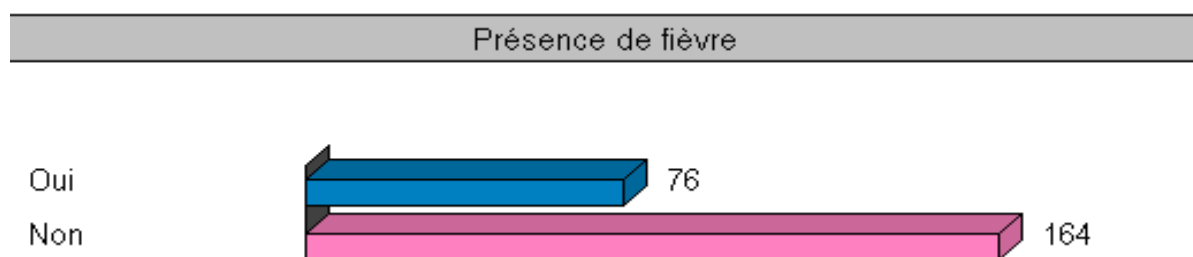


Figure 14. *Présence de fièvre chez les patients recevant des antibiotiques*

La prescription d'antibiotique est liée à la présence de fièvre dans 31,67% des cas ; toute fièvre n'étant pas infectieuse, les antibiotiques n'étant pas le traitement symptomatique de la fièvre, enfin les antibiotiques pouvant être le traitement de pathologies ne donnant pas de fièvre ...

3.1.3.2. Foyer(s) infectieux présumé(s)

Le second item portait sur la localisation de l'infection bactérienne présumée. Les différents foyers infectieux sont référencés dans la figure 15.

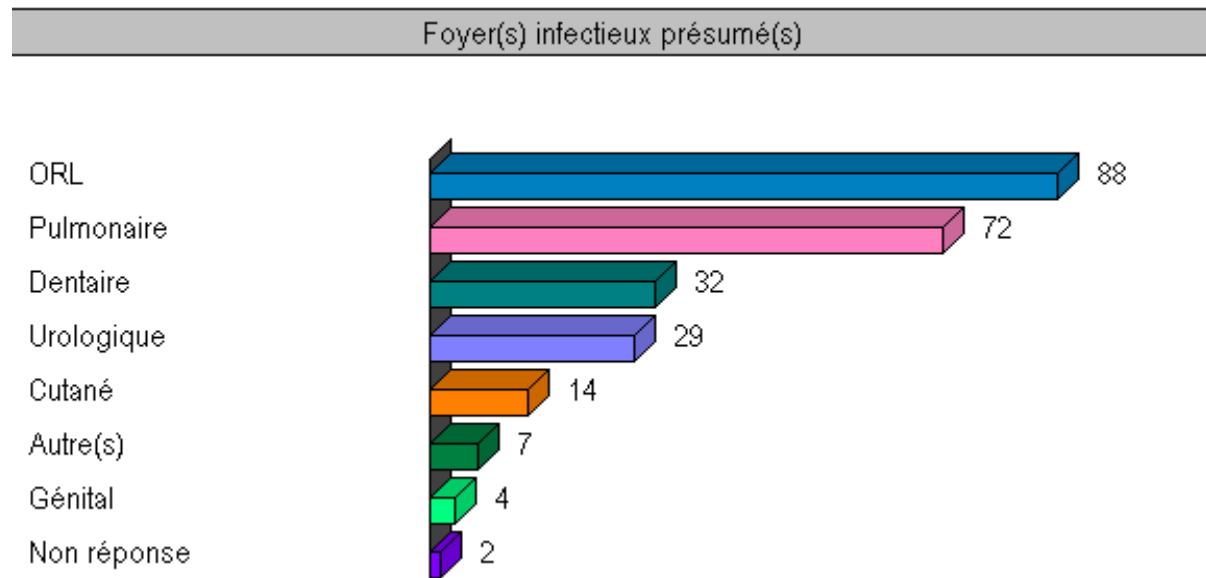


Figure 15. Foyers infectieux présumés ayant donné suite à la prescription d'antibiotique

Le premier foyer infectieux entraînant une consultation médicale donnant lieu à une prescription d'antibiotiques est le foyer ORL avec 88 prescriptions sur 240, soit 35,50%. Le foyer pulmonaire arrive en seconde position. La somme des deux représente une importante majorité des prescriptions (64,52%). Le mois de Janvier étant à forte prévalence de pathologies hivernales, il est cohérent que ces foyers soient fortement représentés.

Les chirurgiens dentistes étant les seconds prescripteurs en nombre d'ordonnances, le foyer dentaire est le troisième avec 12,90%.

Deux autres valeurs sont à noter et ne sont pas spécifiques des maux d'hiver, ce sont les foyers urologique (11,69%) et cutané (5,65%).

Notons que le nombre de réponses s'élève à 248, ce qui est dû aux réponses multiples.

3.1.3.3. Diagnostic(s)

Le dernier item concernant la pathologie était le diagnostic, donné par le médecin à son patient. Les résultats sont présentés dans la figure 16.

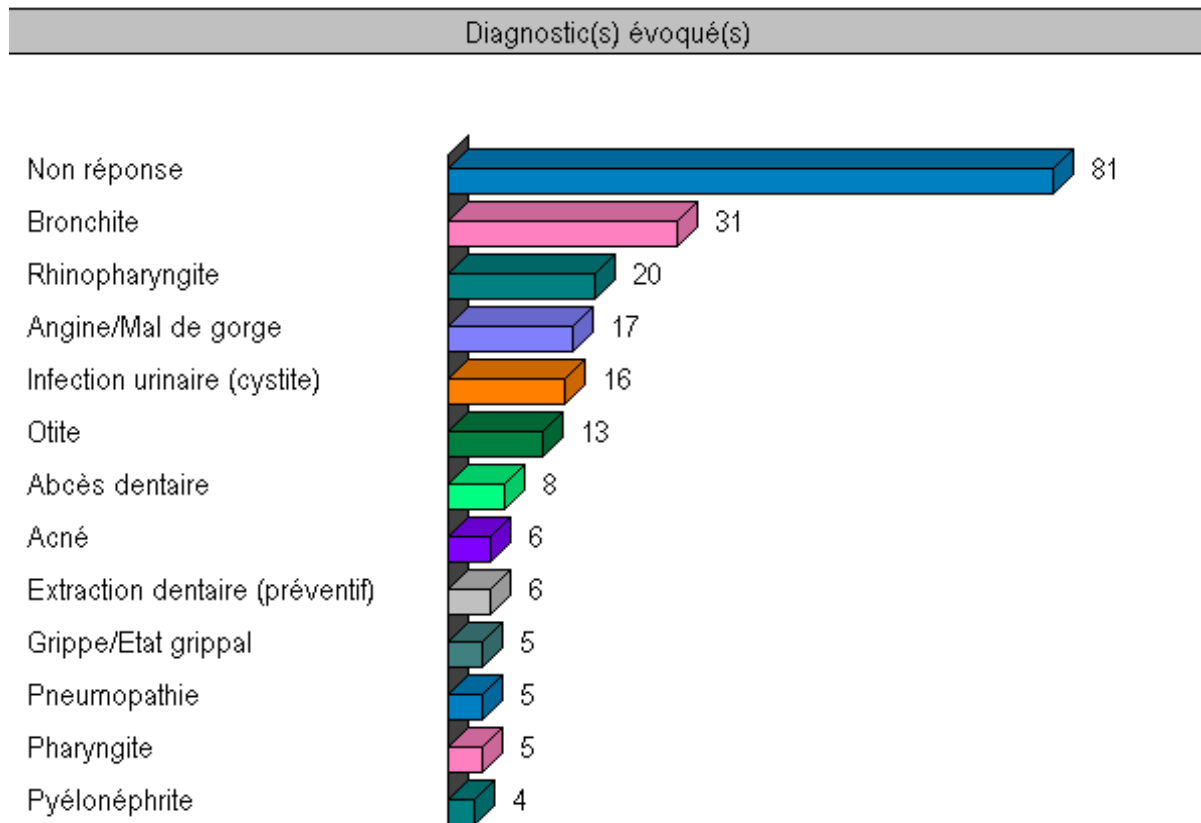


Figure 16. *Diagnostiques les plus fréquemment évoqués par les patients*

La liste ci-dessus est non exhaustive car 37 diagnostics différents ont été transcrits. Seuls les diagnostics ayant été évoqués plus de trois fois ont été conservés.

La « liste exhaustive de tous les diagnostics évoqués » est détaillée en annexe.

Un nombre significatif de « non-réponse » est à noter. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la non-connaissance du diagnostic par le patient. Soit le patient ne connaît pas le diagnostic de sa pathologie car le médecin n'en a pas établi de précis, ou bien celui-ci ne l'a pas transmis à son patient, ou encore ce dernier ne l'a pas entendu ou pas retenu.

La prescription d'antibiotique est liée à la présence de fièvre dans moins d'un tiers des cas. Les infections respiratoires hautes et basses représentent plus de 60% des prescriptions. Les infections des foyers dentaire, urologique et cutané donnent également lieu à beaucoup de prescriptions d'antibiotiques. Dans près d'un tiers des cas, le patient ne connaît pas le diagnostic de sa pathologie.

3.1.4. Un prélèvement a-t-il été fait ?

La quatrième proposition du questionnaire portait sur un prélèvement éventuellement réalisé pour confirmer le diagnostic et prescrire le traitement le plus adapté. Les résultats sont présentés dans la figure 17.

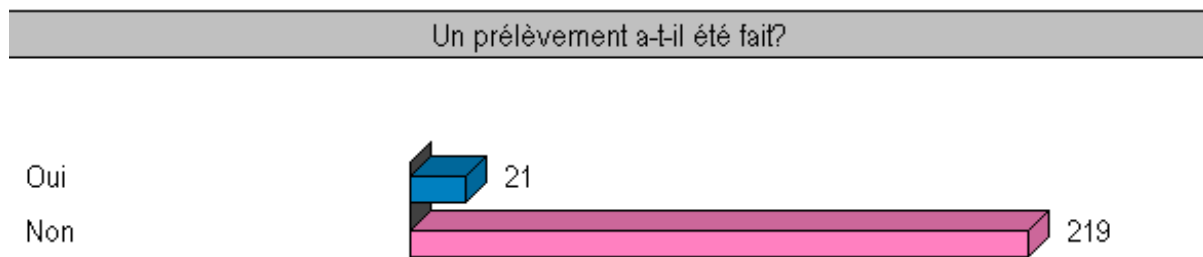


Figure 17. Réalisation d'un prélèvement avant la prescription d'antibiotique

Moins de 9% des prescriptions d'antibiotiques font suite à un prélèvement. De quel type s'agit-il ? La figure 18 présente les résultats obtenus pour cette question.

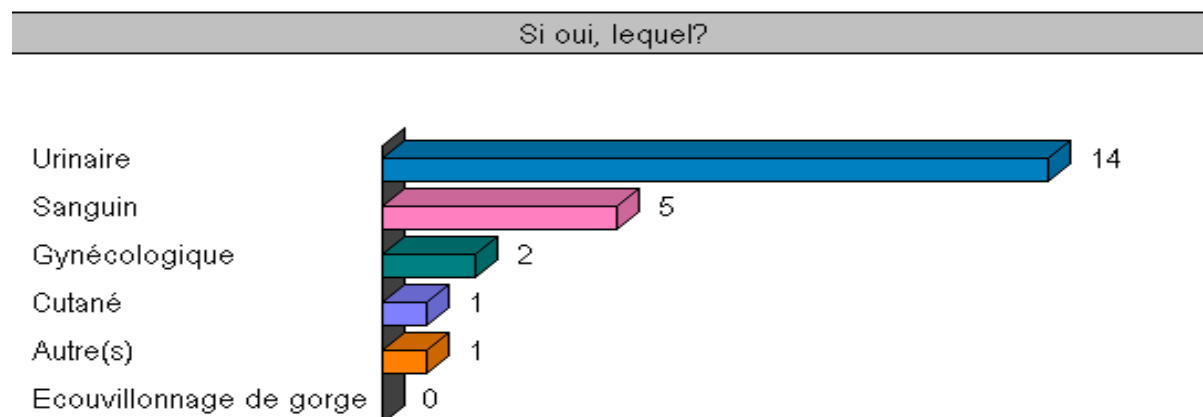


Figure 18. Type de prélèvement lorsque celui-ci est réalisé

Les prélèvements sont en majorité de type urinaire (60,78%). Ces prélèvements urinaires sont réalisés par les médecins généralistes et sont dans leur totalité des Examens Cytobactériologiques des Urines (ECBU).

Le reste des prélèvements est réalisé dans sa presque totalité par les médecins spécialistes, à l'exception de deux prises de sang.

« L'autre » prélèvement est une biopsie anale réalisée à l'hôpital.

A noter qu'aucun écouvillonnage de gorge n'a été réalisé alors que 17 cas d'angine ont été rapportés.

Aucun résultat bactériologique ne nous a été transmis.

Très peu de prélèvements sont réalisés en ville alors que seul un diagnostic précis est garant d'une prescription antibiotique de qualité. Des outils sont à disposition. L'utilisation des tests de diagnostic rapide permet d'éviter bon nombre de traitements antibiotiques inappropriés.

3.1.5. Traitement antibiotique mis en place

La cinquième question de l'enquête détaillait les traitements antibiotiques mis en place. Ainsi la figure 19 présente l'ensemble des antibiotiques dispensés au cours de l'enquête et regroupés en familles. Ces résultats permettent une vision globale des prescriptions d'antibiotiques, les traitements étant analysés plus en détails dans une seconde partie.

Antibiotiques

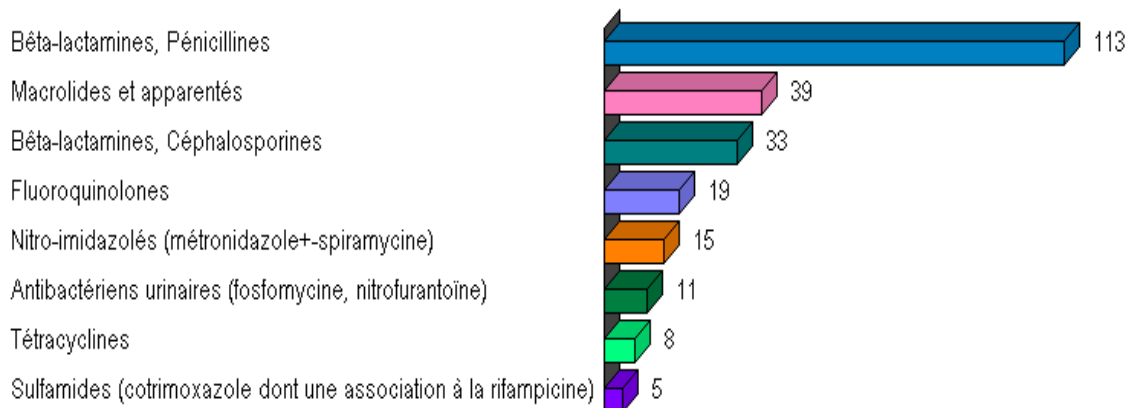


Figure 19. Antibiotiques prescrits regroupés en familles

Le regroupement des antibiotiques prescrits par familles met en évidence que les pénicillines (dont les associations) sont les plus largement utilisées avec 47,08% des prescriptions. Pris dans leur ensemble, les β -lactamines représentent plus de 60% des prescriptions, les céphalosporines et notamment de troisième génération étant très largement prescrites (13,75%).

Les macrolides constituent la seconde famille la plus consommée avec 16,25% des prescriptions.

Parmi les autres classes dont les médicaments sont fréquemment prescrits figurent les fluoroquinolones (7,92%), ce qui doit retenir l'attention.

Le métronidazole est prescrit en association à la spiramycine par les chirurgiens dentistes.

Les antibactériens urinaires sont peu prescrits par rapport au nombre de cystites recensées. La pathologie sera analysée en détail ultérieurement.

Les tétracyclines sont majoritairement prescrites par les médecins dermatologues en traitement de l'acné.

Les pénicillines sont la famille d'antibiotiques la plus largement utilisée. La classe des macrolides arrive en seconde position des antibiotiques les plus consommés. Enfin les céphalosporines et les fluoroquinolones sont classées respectivement troisième et quatrième, représentant dans leur ensemble 21,67% des prescriptions, alors que les recommandations conseillent de limiter au maximum leur utilisation.

3.1.6. Antibiothérapie : initiale/modification/poursuite

Cette question permet de comprendre si l'antibiothérapie mise en place pour la pathologie indiquée est une première prescription, ou bien si c'est une poursuite d'un traitement initial, ou encore s'il s'agit d'une modification de traitement pouvant faire suite à des résultats d'antibiogramme reçus. La figure 20 présente les résultats.

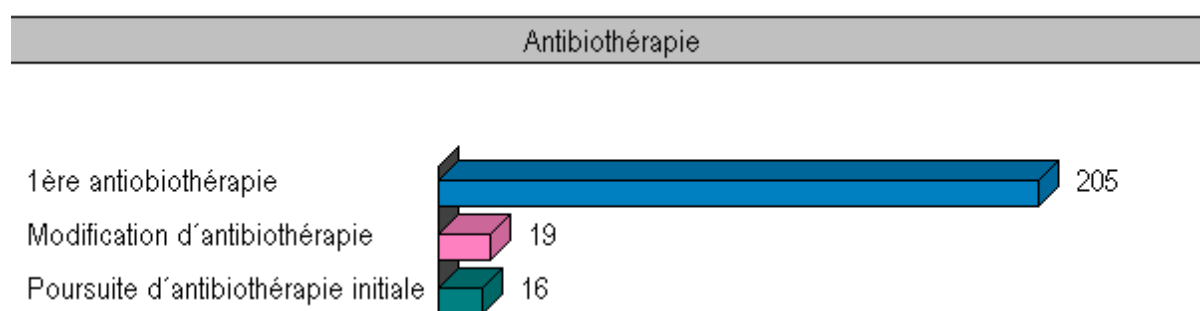


Figure 20. Différents « types » d'antibiothérapies mises en place

La grande majorité des antibiothérapies mises en place sont des premières prescriptions (85,42%). Peu de modifications de traitements sont prescrites (7,92%), celles-ci étant ordonnées davantage par les médecins spécialistes. Enfin les poursuites de traitements initiaux représentent 6,67% des prescriptions.

La grande majorité des antibiothérapies mises en place en ville sont des premières prescriptions et probabilistes. Peu sont documentées et donc peu d'antibiogrammes sont réalisés. Peu de modifications de traitement sont ordonnées.

3.1.7. Validation pharmaceutique de l'ordonnance

La dernière proposition du questionnaire concernait la validation ou non de l'ordonnance par le pharmacien. La figure 21 présente les résultats.

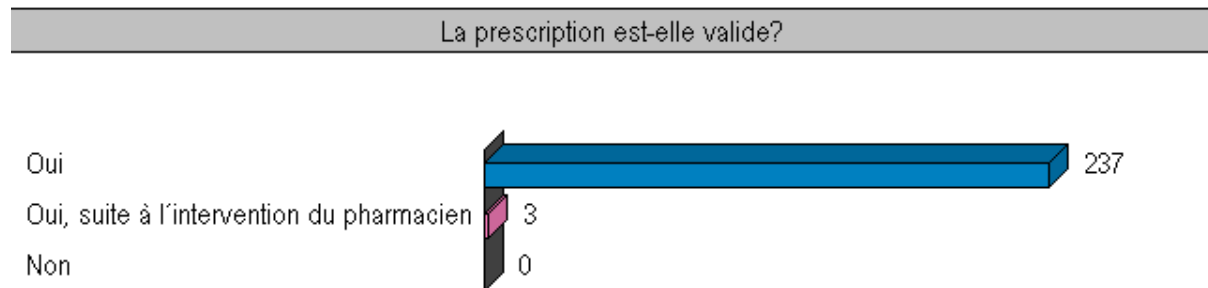


Figure 21. Validation de l'ordonnance par le pharmacien

Le pharmacien n'a jamais refusé de dispenser une ordonnance. Il est intervenu dans trois cas.

Dans le premier cas, une interaction médicamenteuse a été décelée entre l'antibiotique prescrit et le traitement chronique du patient. La prescription de clarithromycine (macrolide) est contre indiquée en cas de traitement par mizolastine (antihistaminique antiallergique) par risque de provoquer des torsades de pointe. La mizolastine a été remplacée par la desloratadine suite à un appel téléphonique au médecin traitant.

Le second cas concernait une prescription d'amoxicilline à 500mg trois fois par jour pendant 6 jours chez un adulte jeune par un chirurgien dentiste pour un abcès dentaire. Suite à l'appel du pharmacien la posologie a été portée à 2g/j en deux prises pendant 7 jours.

Le dernier cas se rapportait à une prescription d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique à 1g trois fois par jour sans durée de traitement chez un adulte jeune pour une sinusite. Suite à l'appel au médecin généraliste, la prescription a été complétée avec une durée de traitement de 8 jours.

Le pharmacien dispense les traitements antibiotiques prescrits par le médecin en donnant des conseils de prise du médicament, en ajoutant les règles hygiéno-diététiques qui y sont associées, et en vérifiant qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses avec d'autres traitements éventuels. Il intervient peu auprès du médecin lorsqu'il juge que cela est utile (trois cas sur 240). Quelle en est la raison ? Les ordonnances sont-elles toutes conformes aux recommandations ? Le pharmacien a-t-il un regard suffisamment critique sur la prescription ? A-t-il les moyens de l'être davantage ?

3.2. Analyse détaillée

Afin de mettre en évidence certains résultats, les données sont croisées entre elles. Ceci nous permet d'aller plus loin dans l'analyse, d'avoir une vision plus précise sur les prescriptions qui sont faites ainsi que davantage de détails sur certaines pathologies et certaines molécules.

3.2.1. Infections respiratoires hautes

3.2.1.1. Rhinopharyngite

La rhinopharyngite est définie comme une atteinte inflammatoire de l'étage supérieur du pharynx (cavum) à laquelle vient s'associer de façon variable une atteinte nasale. C'est une pathologie bénigne, d'évolution spontanément favorable en 7 à 10 jours et principalement d'origine virale. Le caractère purulent de la rhinorrhée et l'existence d'une fièvre ne sont pas des signes ni des facteurs de risque d'infection ou de surinfection bactérienne. Il s'agit de l'infection respiratoire la plus fréquente chez le jeune enfant (36).

3.2.1.1.1. Recommandations

Le traitement antibiotique n'est pas justifié en cas de rhinopharyngite aiguë non compliquée, chez l'adulte comme chez l'enfant. L'intérêt de l'antibiothérapie n'est démontré ni sur la durée de la rhinopharyngite aiguë ni sur la survenue de complications. Seules les complications avérées, supposées bactériennes (otite ou sinusite associée) sont justiciables d'une antibiothérapie curative (17, 36).

En cas de rhinopharyngite non compliquée, il convient de mettre en œuvre un traitement symptomatique (antipyrétiques, lavages de nez) et d'informer les patients sur la nature virale de la pathologie, la durée moyenne des symptômes, l'évolution généralement spontanément favorable mais aussi sur la survenue possible de complications et leurs signes évocateurs.

3.2.1.1.2. Résultats

Parmi tous les cas de rhinopharyngites recensés, seuls les cas non compliqués ont été pris en compte, ce qui porte le nombre total de résultats à seize.

- La totalité des seize prescriptions d'antibiotiques sur des rhinopharyngites aiguës émane de médecins généralistes.
- Neuf patients sur seize sont de sexe masculin. Proportionnellement les patients sont davantage des enfants. Un cas d'allergie à la pénicilline est noté.
- Plus de 60% des patients ne présentent pas de fièvre.
- Les seize traitements antibiotiques mis en place sont répertoriés dans la figure 22 et se répartissent de la façon suivante :

✓ ***Pénicillines*** (56,25%)

✓ ***Céphalosporines*** (31,25%)

✓ ***Macrolides*** (12,50%)

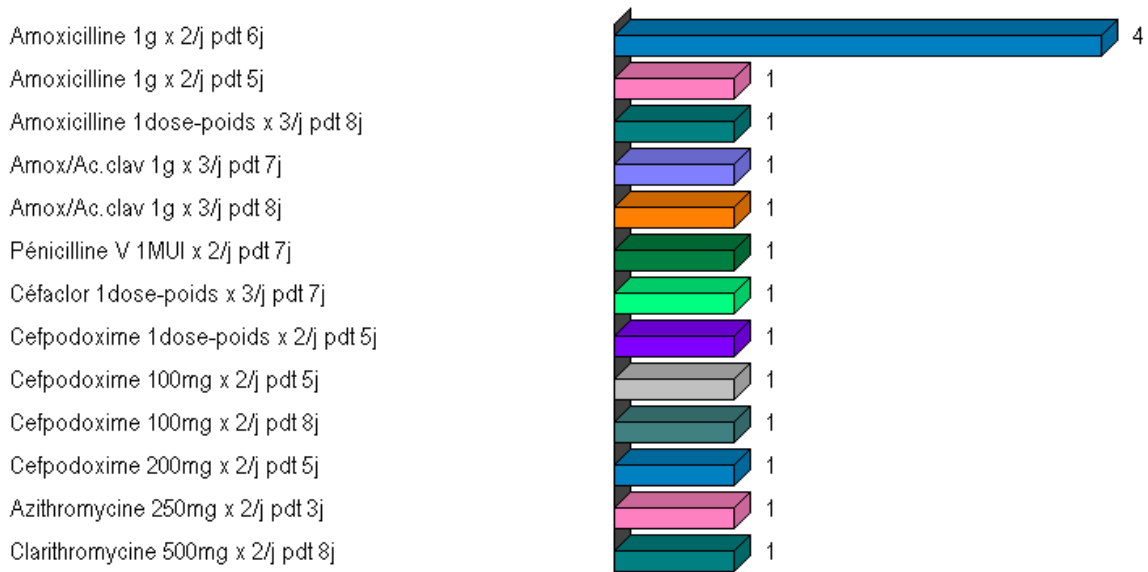


Figure 22. Traitements antibiotiques mis en place dans la rhinopharyngite aiguë

- Les prescriptions sont toutes des initiations de traitement et le pharmacien n'est intervenu dans aucune prescription.

3.2.1.1.3. Conclusions

Sur les seize cas de rhinopharyngite aiguë, aucune n'était associée à une otite ou à une sinusite, les pathologies étaient donc non compliquées. Aucun de ces seize cas n'étaient alors, *a priori* et avec les informations dont nous disposons, justiciable d'une prescription d'antibiotique. De plus, quatre des seize prescriptions comportaient une C3G, antibiotiques à préserver. Le pharmacien n'est pas intervenu auprès du médecin pour faire modifier ces prescriptions non conformes aux recommandations.

3.2.1.2. Angine

Le terme « angine » désigne une inflammation aiguë de la région oro-pharyngée d'origine infectieuse.

Les angines sont virales dans 50 à 90% des cas (selon l'âge), et bactériennes dans les autres cas. Parmi les angines bactériennes, la plus fréquente et la seule susceptible d'entraîner des complications générales est celle due au streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA), responsable notamment du rhumatisme articulaire aigu (RAA). L'angine se traduit habituellement par une fièvre, une douleur pharyngée et des modifications de l'aspect de l'oropharynx. Fréquente, elle touche principalement l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte de moins de 40 ans (37).

3.2.1.2.1. Recommandations

Une fois le diagnostic positif d'angine posé, il faut en déterminer la cause et notamment déterminer si l'angine est d'origine virale ou bactérienne. En effet, seule l'angine bactérienne à SGA est justiciable de prescription d'antibiotique. Or, la clinique permet d'orienter le diagnostic étiologique, mais ne permet pas, à elle seule, de déterminer de façon certaine si l'angine est virale ou bactérienne. Aucun signe ni symptôme n'est spécifique d'une angine à SGA, qui peut être érythémateuse, érythémato-pultacée voire unilatérale érosive. Ainsi pour diagnostiquer l'origine de l'angine, les médecins disposent du « Test de Diagnostic Rapide de l'angine » (TDR angine). Ce test permet de savoir si l'angine est une angine bactérienne à SGA ou non (36, 37).

L'antibiothérapie n'est pas recommandée en cas d'angine si le TDR est négatif (sauf en cas de présence de facteurs de risque de RAA et chez les enfants de moins de 3 ans où le TDR est inutile). Seul un traitement symptomatique est alors mis en place (antipyrétiques éventuellement associés à des antiseptiques locaux).

Si l'antibiothérapie est recommandée alors l'antibiotique proposé en première intention est l'**amoxicilline, à 1g x 2/j (50mg/kg x 2/j chez l'enfant) pendant 6 jours**. Les antibiotiques de deuxième intention ne sont utilisés qu'en cas d'allergie aux pénicillines, voire aux β -lactamines (17).

3.2.1.2.2. Résultats

L'étude de cette pathologie se fait sur un échantillon total de treize cas rapportés, n'incluant pas les diagnostics multiples.

- L'ensemble des treize prescriptions a été rédigé par des médecins généralistes.
- Les patients étaient le plus souvent des enfants de plus de 2 ans et des adultes jeunes, de sexe féminin majoritairement. Aucun état physiopathologique particulier n'a été spécifié.
- Dans plus de la moitié des cas les patients étaient apyrétiques.
- La figure 23 met en évidence qu'aucun écouvillonnage de gorge n'a été réalisé.

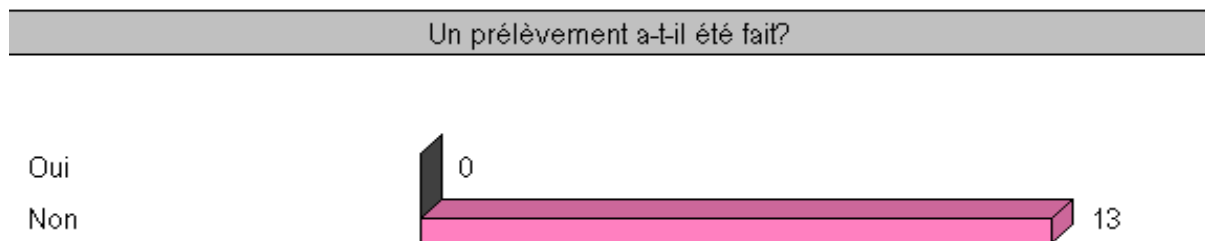


Figure 23. Prélèvements réalisés en cas d'angine à SGA suspectée

- Les treize traitements antibiotiques mis en place dans l'angine sont répertoriés dans la figure 24 et se répartissent de la façon suivante :
 - ✓ **Pénicillines** (53,85%)
 - ✓ **Macrolides** (30,80%)
 - ✓ **Céphalosporines** (15,38%)

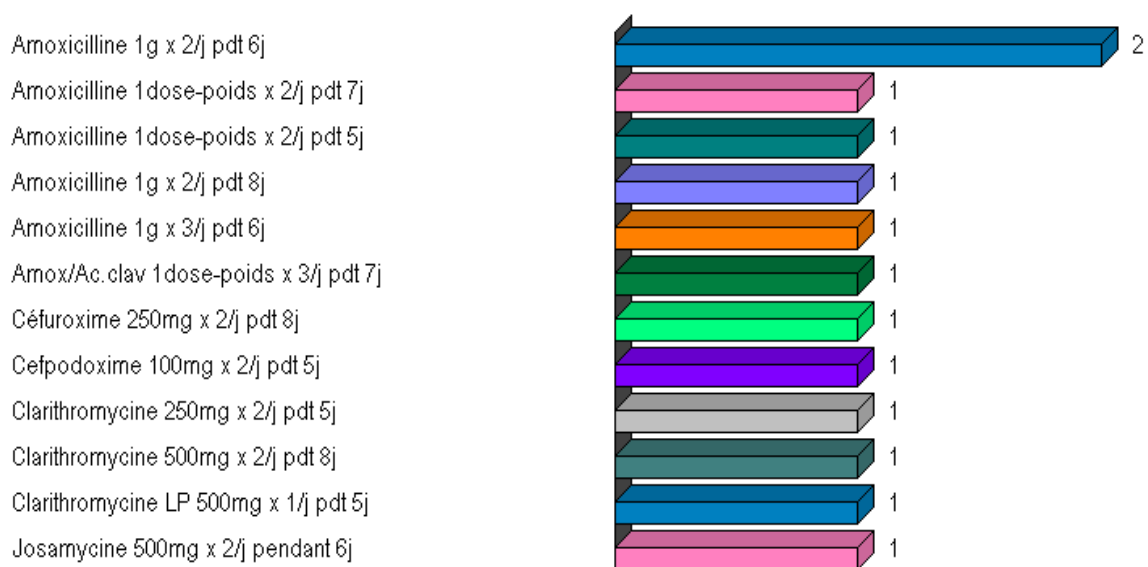


Figure 24. Traitements antibiotiques mis en place dans l'angine

- Tous les traitements étaient des premières prescriptions à l'exception d'un cas de poursuite de traitement initial.
- Le pharmacien est intervenu dans un cas, qui était la contre-indication de la clarithromycine avec la mizolastine, vu précédemment.

3.2.1.2.3. Conclusions

D'après les recommandations, une angine n'est justiciable d'un traitement antibiotique que si celle-ci est à TDR positif ou s'il y a présence de facteurs de risque de RAA. Aucun TDR n'ayant été réalisé et aucun facteur de risque de RAA (très rare aujourd'hui) n'ayant été signalé, il est difficile de savoir si ces prescriptions étaient justifiables.

Sur les treize traitements mis en place, six comportaient de l'amoxicilline, qui est la molécule recommandée. Mais sur les six prescriptions d'amoxicilline, deux seulement correspondaient exactement aux posologies souhaitées. La prescription d'acide clavulanique associé à l'amoxicilline n'est pas justifiable. Les autres traitements sont des traitements de seconde intention, or, aucune allergie n'a été spécifiée.

3.2.1.3. Otite Moyenne Aiguë (OMA)

Il s'agit d'une inflammation aiguë d'origine infectieuse des cavités de l'oreille moyenne. Les OMA touchent essentiellement l'enfant avec un maximum de fréquence entre 6 et 24 mois. De nombreuses OMA sont d'origine virale mais la surinfection bactérienne est retrouvée dans 60 à 70% des cas. Actuellement les germes les plus fréquents sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, et *Branhamella catarrhalis* (*Moraxella*). Ces germes posent un problème de résistance croissante aux antibiotiques.

- *Haemophilus* est le germe le plus fréquent. Il est résistant à l'ampicilline par production de β -lactamases (40%).
- Pneumocoque : selon les références entre 50 et 70% des souches seraient de sensibilité diminuée aux β -lactamines et entre 40 et 50% seraient résistantes.
- *Moraxella* : plus de 90% des souches sont résistantes à l'amoxicilline par production de β -lactamases (36, 37).

L'OMA purulente doit être distinguée de l'OMA congestive qui correspond à une congestion bénigne des tympans le plus souvent d'origine virale, dans le cadre d'une rhinopharyngite le plus souvent spontanément résolutive (37).

3.2.1.3.1. Recommandations

Seule l'OMA purulente (fièvre, otalgie, épanchement rétro-tympanique extériorisé ou non) est justiciable de prescription d'antibiotique. L'antibiothérapie est systématique chez l'enfant de moins de 2 ans ; elle n'est pas recommandée chez l'enfant de plus de 2 ans lorsqu'elle est peu symptomatique (36).

L'antibiothérapie de première intention est **l'amoxicilline à 80-90mg/kg/j en 2 ou 3 prises (1g x 3/j chez l'adulte) pendant 8-10 jours avant l'âge de 2 ans, 5 jours après l'âge de 2 ans**. En cas d'allergie aux pénicillines, les recommandations préconisent la cefpodoxime à 8mg/kg/j en 2 prises (200mg x 2/j chez l'adulte) pendant 5 jours ou 8 à 10 jours suivant l'âge. Enfin en cas d'allergie aux céphalosporines sont à utiliser l'érythromycine-sulfafurazole ou le cotrimoxazole (17).

En cas d'échec de traitement à l'amoxicilline, l'association à l'acide clavulanique peut être utilisée (17).

3.2.1.3.2. Résultats

Le nombre total d'otites constituant cet échantillon est de dix. Ce chiffre n'inclut pas les cas d'otites associées à d'autres pathologies.

- Les dix ordonnances d'antibiotiques pour le traitement des otites viennent de sept médecins généralistes, deux pédiatres et un ORL.
- La grande majorité des prescriptions est destinée à des nourrissons et des enfants, ainsi que quelques cas de jeunes adultes. Une personne de plus de 65 ans a reçu des antibiotiques pour une otite. Les sexes sont répartis à parts égales. Aucun état physiopathologique particulier n'est noté.
- Six patients sur dix présentent de la fièvre.
- La figure 25 fait état des dix traitements antibiotiques dispensés pour une otite.

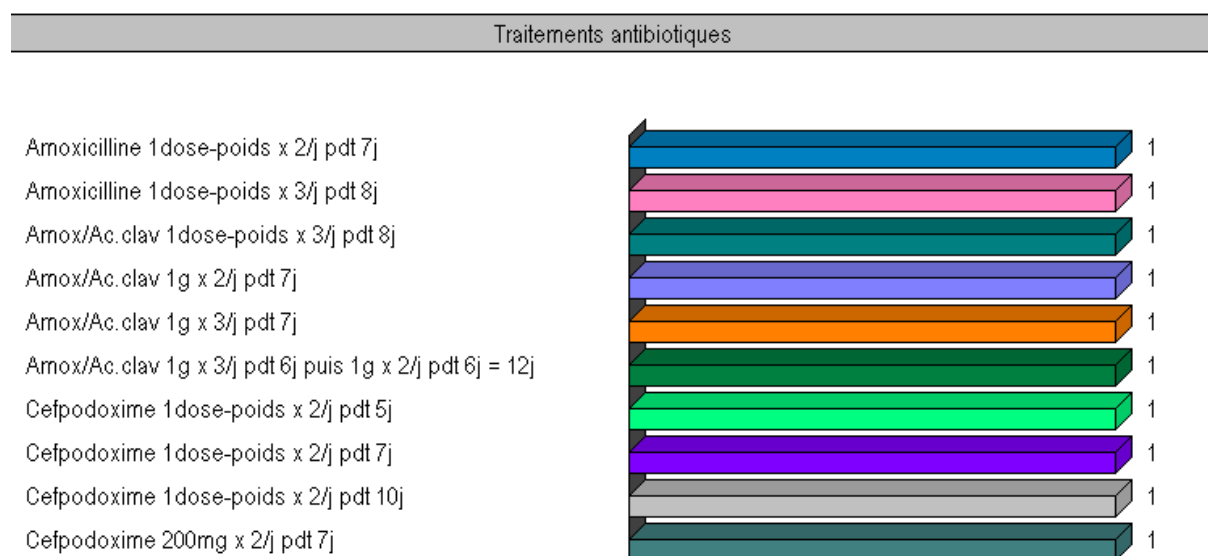


Figure 25. Traitements antibiotiques mis en place dans l'otite

- Les antibiothérapies sont toutes des initiations de traitement et le pharmacien n'est intervenu dans aucun traitement mis en place.

3.2.1.3.3. Conclusions

Les molécules utilisées dans le traitement de l'otite correspondent aux recommandations. Cependant, l'amoxicilline est davantage utilisée en association à l'acide clavulanique que seul. Or, il s'agit d'une alternative en cas d'échec au traitement, de même pour la cefpodoxime.

A noter que de nombreuses durées de traitement sont portées à 7 jours alors que les recommandations préconisent 8 à 10 jours chez les moins de 2 ans, et 5 jours après 2 ans.

3.2.2. Infections respiratoires basses

Les infections broncho-pulmonaires sont des infections respiratoires basses pouvant toucher les bronches (bronchites), le parenchyme (pneumonies et suppurations pleuro-pulmonaires) ou les deux à la fois.

3.2.2.1. Bronchite

Les bronchites sont d'origine virale ou viro-bactérienne, et bénignes. Elles ont un potentiel de gravité, aux âges extrêmes de la vie, par une diffusion éventuelle des lésions aux bronchioles, par leur survenue chez l'asthmatique ou chez l'insuffisant respiratoire ou cardiaque (décompensation de la maladie) et par les séquelles - rares - qu'elles peuvent entraîner (bronchectasies, bronchiolite oblitérante) (38).

La bronchite aiguë est l'un des dix diagnostics les plus fréquents en médecine générale. Elle est la conséquence d'une inflammation aiguë (souvent descendante, rhino-pharyngo-laryngo-trachéo-bronchique), en général par des virus pneumotropes qui détruisent les cellules ciliées de l'épithélium bronchique et provoquent une hypersécrétion de la muqueuse (37). L'inhibition des processus de défense anti-inflammatoire par les virus peut aboutir à une surinfection bactérienne, surtout sur certains terrains (patient âgé, bronchitique chronique, alcoolisme, etc.). Les principaux germes de surinfection sont *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*. Le signe d'appel principal est la toux (quinteuse, rauque, douloureuse, incessante, insomnante). Elle est souvent précédée d'une atteinte des voies aériennes supérieures. Initialement sèche, elle devient productive en quelques jours avec une expectoration muqueuse ou muco-purulente. La fièvre atteint rarement 39°C. Elle s'accompagne du cortège des signes d'infection virale (céphalées, myalgies, arthralgies, asthénie, troubles digestifs). L'évolution est bénigne, avec une disparition progressive de la toux en quelques semaines (37, 38).

Plus de 180 virus ont été répertoriés, pouvant être la cause d'une bronchite aiguë. Les bronchites aiguës d'emblée bactériennes sont rares. Devant une bronchite avec toux quinteuse réfractaire de l'adulte, la possibilité d'une coqueluche (après perte de l'immunité vaccinale au delà de 10 ans) doit être envisagée. Enfin, certaines causes toxiques (tabac, pollution, fumées, produits chimiques) peuvent favoriser l'infection ou plus rarement être la cause exclusive de la bronchite (38).

En dehors d'un terrain fragilisé, une évolution grave compliquée d'une détresse respiratoire aiguë par une bronchiolite ou pneumopathie extensive est exceptionnelle.

La bronchite aiguë récidivante est une situation fréquente. Elle est souvent la conséquence d'un facteur environnemental (tabagisme et pollution), de foyers chroniques ORL ou stomatologiques, et de leur association. Elle peut être le révélateur d'une bronchite chronique ou l'expression atypique d'un asthme (37).

L'âge, les maladies chroniques (cardiopathie, diabète, alcoolisme, cirrhose, etc.) favorisent la surinfection bactérienne, le risque de pneumonie et d'insuffisance respiratoire aiguë.

La bronchite aiguë d'origine infectieuse est responsable de la majorité des exacerbations de bronchite chronique et de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

La bronchite aiguë virale de l'enfant n'a pas de particularité très significative par rapport à l'adulte. Deux cas particuliers propres à l'enfant sont à considérer : la bronchiolite et la coqueluche (38).

3.2.2.1.1. Recommandations

L'antibiothérapie n'est pas indiquée en cas de bronchite aiguë chez un adulte sain. Le traitement est donc symptomatique.

En cas d'exacerbation de BPCO, l'indication de l'antibiotique est fonction du stade de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation. Ainsi, dans les stades I et II (absence de dyspnée) la recommandation est l'abstention. Au stade III (dyspnée d'effort), une antibiothérapie est indiquée seulement en cas d'expectoration franchement purulente verdâtre. Dans ce cas la prescription doit être : **amoxicilline à 1g x 3/j pendant 10 jours** (sans contre-indication à l'utilisation d'une pénicilline). Au stade IV de la BPCO (dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos), une antibiothérapie est prescrite d'emblée, avec de **l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique à 1g x 3/j pendant 10 jours** (17).

Chez l'enfant, une bronchiolite aiguë ou une bronchite aiguë ne nécessite pas en première intention une antibiothérapie. Si la fièvre persiste au delà de 3 jours une association **amoxicilline-acide clavulanique est prescrite à raison de 80mg/kg/j durant 5 à 8 jours** (17).

3.2.2.1.2. Résultats

Le nombre total de bronchopathies sans pathologie associée constituant cet échantillon est de 33. Ce chiffre comprend 29 diagnostics qualifiés de « bronchite », trois « bronchites asthmatiformes » et une « exacerbation de BPCO ».

- 32 prescriptions sur 33 sont réalisées par des médecins généralistes. Une prescription émane d'un pédiatre.
- Les patients sont majoritairement des nourrissons et jeunes enfants, et des personnes âgées. La répartition des sexes est homogène. Un cas d'allergie à la pénicilline est mentionné.
- La bronchite est associée à une fièvre dans un peu plus d'un tiers des cas.
- Les 33 traitements antibiotiques mis en place dans la bronchite aiguë sont répertoriés dans la figure 26 et se répartissent de la façon suivante :

- ✓ ***Pénicillines*** (63,64%)
- ✓ ***Macrolides*** (21,21%)
- ✓ ***Céphalosporines*** (6,06%)
- ✓ ***Fluoroquinolones*** (6,06%)
- ✓ ***Cotrimoxazole*** (3,03%)

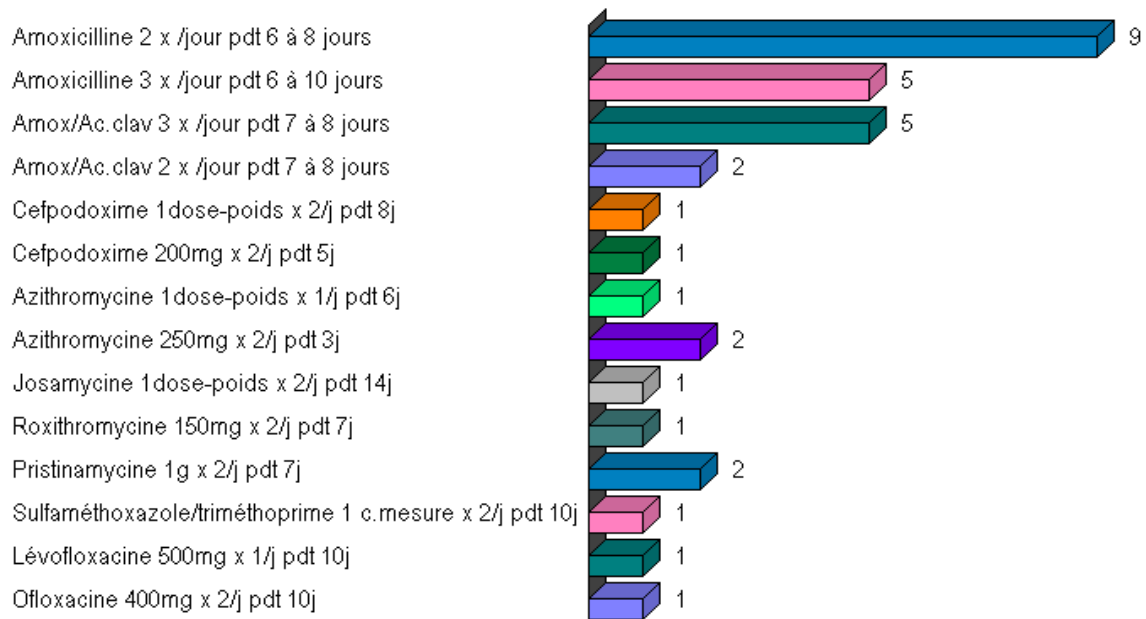


Figure 26. Traitements antibiotiques mis en place dans la bronchite

- Quatre prescriptions étaient des modifications de traitements initiaux et une prescription était une poursuite de traitement.
- Le pharmacien n'est intervenu dans aucun cas auprès du médecin.

3.2.2.1.3. Conclusions

Il est difficile de savoir si les traitements antibiotiques étaient justifiés ou non, par manque d'information. En effet les diagnostics évoqués manquent de précision même si *a priori* les diagnostics de « bronchite » correspondent souvent à des bronchites aiguës chez des adultes sains et donc d'origine virale. De même nous ne connaissons pas les stades de BPCO lorsque ce diagnostic était évoqué ni la présence ou non d'expectoration verdâtre pouvant justifier d'une prescription d'antibiotique. Il est donc souvent complexe pour le pharmacien d'émettre un jugement critique sur la pertinence de l'ordonnance, par manque d'éléments importants.

Par contre, sur les prescriptions rédigées, une analyse peut être faite. Les recommandations préconisent l'amoxicilline seule en cas de stade III de BPCO ou associée à l'acide clavulanique en cas de stade IV de BPCO. 21 prescriptions comportent de l'amoxicilline seule ou associée mais seulement une d'entre elles correspond aux recommandations de 1g x 3/j pendant 10 jours. Toutes les autres sont en dessous des recommandations. Rappelons que le sous-dosage des antibiotiques favorise l'émergence de résistances bactériennes. En ce qui concerne les douze autres prescriptions, certaines molécules sont des alternatives en cas d'allergie à la pénicilline (à noter qu'un seul cas d'allergie a été rapporté), d'autres ne font pas partie des recommandations.

3.2.2.2. Pneumopathie

Par opposition à la bronchite qui n'atteint que les bronches (voies aériennes inférieures), la pneumonie est une inflammation du parenchyme pulmonaire (39). Elle se situe au niveau de l'alvéole, là où se font les échanges gazeux de l'organisme. Son origine est essentiellement bactérienne. La mortalité par pneumonie avant l'ère des antibiotiques pouvait dépasser 50%. Les germes responsables sont par ordre habituel de fréquence : *Streptococcus pneumoniae*, des bactéries atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, ou encore des entérobactéries chez le sujet âgé (37).

Le diagnostic de pneumonie aiguë communautaire est difficile. Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques. Les signes sont rarement au complet parmi : toux, dyspnée, douleur latéro-thoracique, expectoration, fièvre, tachycardie, polypnée, impression globale de gravité, matité localisée foyer de crépitations (37). Le recours à la radiographie thoracique est obligatoire dès que le diagnostic est évoqué. Le scanner trouve sa place dans les diagnostics difficiles (39).

L'incidence de la maladie est de 10 à 16 pour 1000 personnes par an, avec un risque de survenue trois à dix fois plus élevé après 65 ans. De 25 à 33% des patients sont hospitalisés. La mortalité, de 1 à 5% chez les patients ambulatoires, atteint 12% s'ils sont hospitalisés (39).

3.2.2.2.1. Recommandations

L'hospitalisation se fait selon des critères définis (signes de gravité, facteurs de risque, situations particulières, etc.) (39).

L'antibiothérapie est recommandée dans les pneumonies communautaires (sans signe de gravité). Ainsi, lorsque le germe suspecté est le pneumocoque alors l'antibiotique recommandé est l'**amoxicilline** (1g x 3/j pendant 10 jours). S'il y a suspicion de bactéries atypiques alors un **macrolide** est prescrit. Si le sujet a des comorbidités ou est âgé (hors institution) ou si la pneumonie se déclare dans un contexte grippal, la prescription d'**amoxicilline est associée à un inhibiteur de bêta-lactamases** (acide clavulanique) (17).

3.2.2.2.2. Résultats

Quatre cas de pneumonie ont donné lieu à des prescriptions d'antibiotiques au cours de l'enquête.

- Un prescripteur sur quatre est pédiatre, les autres sont médecins généralistes.
- Un patient est un enfant. Les autres patients ayant contracté une pneumonie sont des adultes. Les sexes sont répartis à parts égales. Aucune physiopathologie particulière n'est recensée.
- La pneumonie est associée à une fièvre dans la moitié des cas.
- Les quatre traitements antibiotiques prescrits dans la pneumonie sont présentés dans la figure 27.

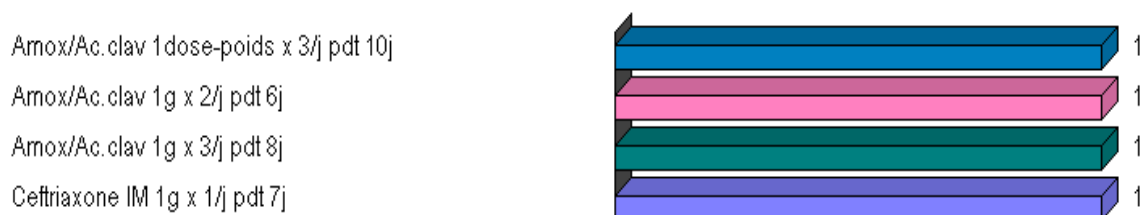


Figure 27. Traitements antibiotiques mis en place dans la pneumonie communautaire

- Deux antibiothérapies sont des primo-traitements, les deux autres sont des modifications de traitement.
- Le pharmacien n'est intervenu dans aucune prescription.

3.2.2.2.3. Conclusions

Proportionnellement, beaucoup de prescriptions sont des modifications de traitement puisque deux prescriptions sur quatre viennent à la suite d'échec d'un premier traitement. Ainsi l'ordonnance de ceftriaxone et celle d'amoxicilline-acide clavulanique 3x/j pendant 8 jours, sont des modifications de traitement ; les deux patients ayant subi entre leurs deux traitements des radiographies pulmonaires. Les traitements mis en place sont des antibiothérapies normalement proposées chez des sujets avec comorbidités ou dans un contexte grippal.

3.2.2.3. Grippe/Etat grippal

La grippe est une maladie infectieuse fréquente et contagieuse causée par trois virus à ARN de la famille des Orthomyxoviridae (Myxovirus influenzae A, B et C) touchant les oiseaux et certains mammifères dont le porc, le phoque et l'être humain (40).

Elle sévit sur un mode épidémique saisonnier essentiellement automno-hivernal. Elle se traduit chez l'être humain par un ensemble de signes non spécifiques associant fièvre, céphalées, toux, pharyngite, myalgies, asthénie et anorexie. Ces symptômes font évoquer le diagnostic par la soudaineté de leur apparition, leur survenue en période d'épidémie grippale et leur disparition habituelle après quelques jours d'évolution (40).

Souvent banalisée, la grippe est un problème majeur de santé publique à l'échelle planétaire. En France, la grippe provoque chaque année en moyenne 1 000 décès, essentiellement de jeunes enfants et de personnes âgées. La grippe touche en France entre deux et sept millions de personnes chaque hiver. Le coût sanitaire et social annuel de la grippe est considérable, évalué à 460 millions d'euros en France pour une épidémie moyenne (41).

3.2.2.3.1. Recommandations

Comme pour beaucoup de maladies infectieuses, l'hygiène est la première forme de prévention de la contagion en période épidémique.

La vaccination constitue le meilleur moyen de protection contre la grippe. Elle doit être faite au moins deux semaines avant le début de la saison grippale, et doit être renouvelée tous les ans. La vaccination contre la grippe saisonnière est fortement recommandée pour les personnes les plus fragiles et, est vivement conseillée pour les soignants et les personnes s'occupant de jeunes enfants ou de personnes âgées. Le vaccin peut être administré à partir de l'âge de 6 mois. L'Assurance Maladie prend en charge le vaccin contre la grippe saisonnière à 100% pour les personnes les plus à risque : les personnes âgées de plus de 65 ans, les femmes enceintes (quelque soit le trimestre de grossesse), les personnes atteintes de certaines affections, les personnes obèses, etc. (41).

Le traitement est avant tout dirigé contre les symptômes : antipyrétiques, antalgiques.

Il existe également un traitement spécifique qui fait appel aux antiviraux mais dont l'utilisation reste limitée. Pris précocement, il diminue alors la durée et l'intensité des symptômes. Le traitement par antiviraux ne remplace pas la vaccination contre la grippe. Des traitements antiviraux peuvent également être prescrits en prophylaxie pour éviter que des sujets en contact avec des cas de grippe ne développent la maladie (40).

Les antibiotiques n'ont leur place dans la grippe qu'en cas de surinfection bactérienne.

3.2.2.3.2. Résultats

Cet échantillon comporte cinq cas de prescription d'antibiotique pour un diagnostic de grippe.

- La totalité des prescriptions provient de médecins généralistes.
- La grande majorité des prescriptions est destinée à des femmes jeunes sans physiopathologie particulière.
- La fièvre fait partie des symptômes de la maladie dans quatre tableaux sur cinq.
- Les différents traitements antibiotiques mis en place dans la grippe sont présentés dans la figure 28.

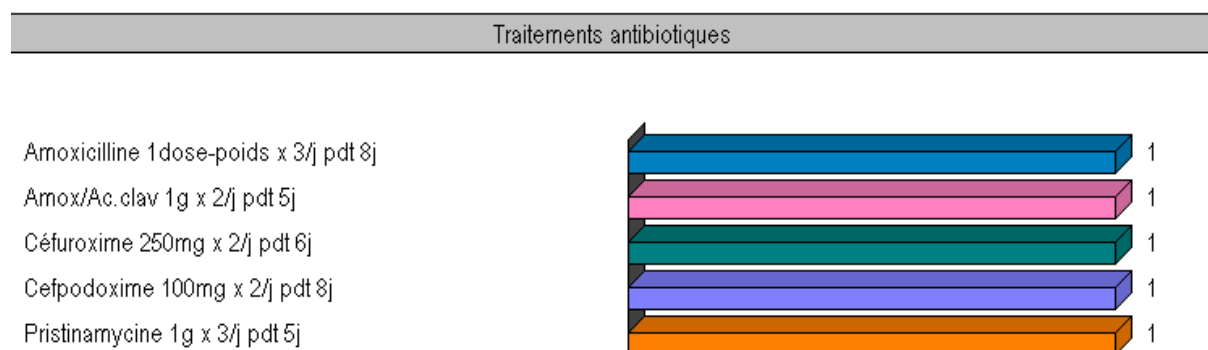


Figure 28. Traitements antibiotiques mis en place dans la grippe

- Une des quatre prescriptions était une modification d'un traitement précédent.
- Toutes les prescriptions ont été validées par le pharmacien.

3.2.2.3.3. Conclusions

Les antibiotiques ne sont justifiables dans la grippe uniquement en cas de surinfection bactérienne, or, aucun cas de surinfection n'a été mentionné. De plus les patients sont des femmes jeunes, peut être davantage en demande d'une ordonnance d'antibiotique.

3.2.3. Infections bucco-dentaires

En médecine bucco-dentaire, les antibiotiques sont réservés à des situations peu fréquentes. Le traitement étiologique d'un foyer infectieux est le plus souvent non médicamenteux (42).

La prescription d'antibiotique doit être décidée en fonction du risque présumé du patient de développer une infection. Chaque patient présente un niveau de risque infectieux qui lui est propre. Selon la littérature et les avis des experts, des groupes à risque ont été déterminés en fonction du patient, des actes bucco-dentaires et du risque de survenue de bactériémies. Compte tenu de ces éléments, il a été décidé de distinguer trois types de patients (42) :

- la population générale, de loin la catégorie englobant le plus grand nombre de patients ;
- les patients immunodéprimés, à risque d'infection locale et de son extension éventuelle, après évaluation soigneuse avec les médecins concernés ;
- les patients à haut risque d'endocardite infectieuse (prothèse valvulaire, antécédent d'endocardite infectieuse, cardiopathie congénitale cyanogène).

L'hygiène orale revêt un caractère fondamental dans la prévention des infections en médecine bucco-dentaire.

3.2.3.1. Antibiothérapie prophylactique

L'antibioprophylaxie consiste en l'administration d'un antibiotique dans l'objectif de prévenir le développement d'une infection locale, générale ou à distance. Elle s'utilise donc en l'absence de tout foyer infectieux et consiste en l'administration par voie systémique d'une dose unique d'antibiotique dans l'heure qui précède l'acte invasif. Il importe de réserver une telle prescription aux situations pour lesquelles elle est recommandée.

3.2.3.1.1. Recommandations

Actes non invasifs

Quelque soit le niveau de risque infectieux du patient, l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée pour la réalisation d'actes non invasifs (42).

Actes invasifs

Est considéré comme invasif un acte susceptible d'induire une infection locale, à distance ou générale.

Pour la population générale, la plupart des actes invasifs ne nécessite pas d'antibiothérapie prophylactique.

Chez le patient immunodéprimé, l'antibiothérapie prophylactique dépendra des situations cliniques.

Chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, l'antibiothérapie est recommandée : pour tout acte dentaire impliquant une manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale de la dent, et, en cas d'effraction de la muqueuse orale (exceptée l'anesthésie locale ou locorégionale) (42).

Lorsque l'antibioprophylaxie est préconisée, alors le schéma d'administration est **une prise unique de 2g d'amoxicilline chez l'adulte (50mg/kg chez l'enfant)** per os ou en intraveineuse, dans l'heure qui précède l'intervention. En cas d'allergie aux pénicillines, une dose de 600mg de clindamycine chez l'adulte (20mg/kg chez l'enfant) est préconisée en seconde intention (17).

3.2.3.1.2. Résultats

Cet échantillon comporte six résultats. Les six prescriptions d'antibiotique ont été réalisées en prévention d'une infection suite à une extraction dentaire.

- Les six prescriptions proviennent de chirurgiens dentistes.
- La répartition entre hommes et femmes est homogène. Cinq patients sont des adultes jeunes et un a plus de 65 ans. Aucune physiopathologie particulière n'est mentionnée.
- Aucun patient ne présente de fièvre.
- Les antibiothérapies mises en place sont décrites dans la figure 29.

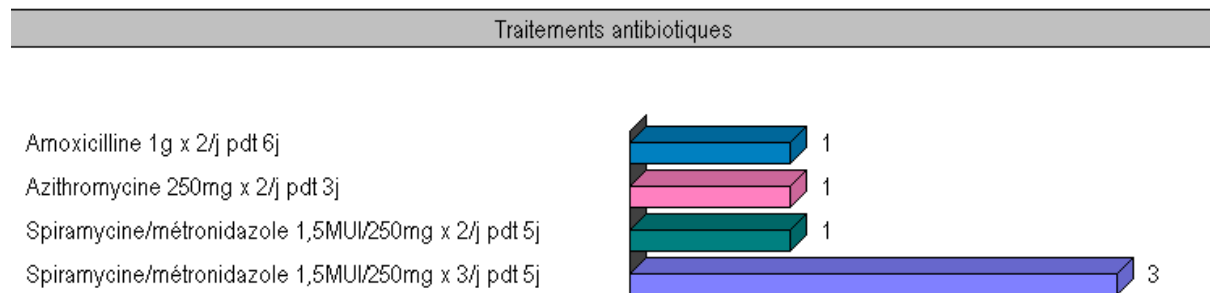


Figure 29. Traitements antibiotiques mis en place en prophylaxie d'une infection bucco-dentaire

- Tous les traitements correspondent à des initiations et le pharmacien n'est intervenu dans aucune prescription.

3.2.3.1.3. Conclusions

L'antibiothérapie prophylactique en médecine dentaire n'est justifiable qu'en présence d'une personne à haut risque d'endocardite infectieuse, or, aucune physiopathologie particulière n'a été évoquée.

De plus si elle est indiquée, l'antibiothérapie prophylactique consiste en une dose unique d'amoxicilline. Aucune des prescriptions ne correspond aux recommandations.

3.2.3.2. Antibiothérapie curative

Le recours à une antibiothérapie curative se fera toujours en complément du traitement local adéquat (débridement, drainage, chirurgie), en particulier dans le traitement des maladies parodontales et des péri-implantites.

Quelque soit le niveau de risque infectieux du patient, en présence d'une infection accompagnée de fièvre, trismus, adénopathie ou œdème persistant ou progressif, l'antibiothérapie curative sera toujours indiquée en complément du traitement local adéquat. L'antibiothérapie curative ne devra ni différer, ni se substituer au traitement étiologique non médicamenteux, en particulier chirurgical, du foyer infectieux (42).

3.2.3.2.1. Recommandations

Les schémas d'administration de certains antibiotiques peuvent différer selon qu'ils sont administrés seuls ou associés à d'autres antibiotiques. En première intention, la monothérapie est généralement la règle. Le traitement de deuxième intention est envisagé en cas d'échec du traitement de première intention (17).

Dans le cas général, sont préconisés en première intention les traitements suivants :

- **amoxicilline** : 2g/j en 2 prises (50 à 100mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant)
- **azithromycine** : 500mg/j en 1 prise
- **clarithromycine** : 1000mg/j en 2 prises
- **spiramycine** : 9MUI/j en 3 prises (300 000UI/kg/j en 3 prises chez l'enfant)
- **clindamycine** : 1200mg/j en 2 prises (25mg/kg/j en 3 ou 4 prises chez l'enfant)

La durée des traitements est de sept jours sauf pour l'azithromycine qui est de trois jours.

En deuxième intention, des associations peuvent être prescrites :

- amoxicilline et acide clavulanique,
- amoxicilline et métronidazole,
- métronidazole et azithromycine, clarithromycine ou spiramycine.

Enfin dans certains cas particuliers, peuvent être prescrits en première intention le métronidazole (maladies parodontales nécrosantes), la doxycycline (parodontite agressive localisée), l'association amoxicilline-métronidazole (parodontite agressive localisée ou généralisée) (17).

3.2.3.2.2. Résultats

Cet échantillon comporte dix résultats dont huit diagnostics étaient « abcès dentaire », une « infection des gencives » et une « parodontite ».

- Huit prescripteurs sont des chirurgiens dentistes. Deux sont des médecins généralistes.
- Six patients sur dix sont des femmes. Neuf sont des adultes jeunes et un est un enfant de 10 ans. Tous sont sans physiopathologie particulière mentionnée.
- Un patient sur les dix est pyrétique.
- Les dix traitements antibiotiques prescrits en curatif pour une infection bucco-dentaire sont répertoriés dans la figure 30 et se répartissent de la façon suivante :
 - ✓ **Amoxicilline** (70,00%), dont deux associations à l'acide clavulanique
 - ✓ **Spiramycine/métronidazole** (30,00%)

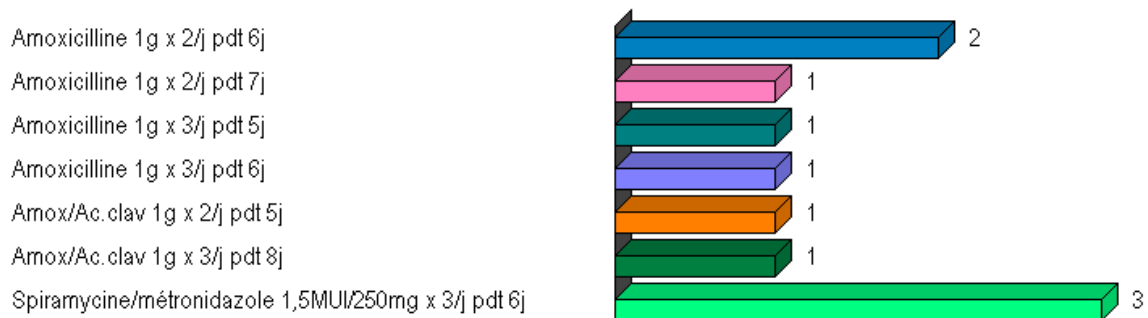


Figure 30. Traitements antibiotiques mis en place en curatif dans une infection bucco-dentaire

- La totalité des dix antibiothérapies est une première prescription.
- Le pharmacien est intervenu une fois en faisant modifier par le chirurgien dentiste prescripteur une posologie d'amoxicilline ne respectant pas les recommandations. Ainsi la prescription pour un abcès dentaire d'amoxicilline à 500mg x 3/j pendant 6 jours chez un adulte jeune *a priori* sans physiologie ni pathologie particulière connue a été modifiée par de l'amoxicilline 1g x 2/j pendant 7 jours.

3.2.3.2.3. Conclusions

L'amoxicilline est à juste titre l'antibiotique le plus largement prescrit mais les posologies ne sont pas correctes. Notons que la posologie exacte est celle que le pharmacien a proposée. La spiramycine associée au métronidazole est également très fréquemment prescrite alors qu'elle ne constitue qu'une alternative.

3.2.4. Infections urinaires

L'infection urinaire (IU) est la présence anormale de germes microbiens dans l'urine. Elle peut être limitée à la vessie, c'est la cystite. Elle peut aussi affecter un organe comme le rein, c'est la pyélonéphrite ou la prostate, c'est la prostatite.

Pour des raisons anatomiques, l'infection urinaire est plus fréquente chez la femme. Chez elle, l'orifice de l'urètre est proche de l'anus où se trouvent toujours des bactéries qui peuvent remonter le long de l'urètre vers la vessie et proliférer dans l'urine. L'homme est relativement protégé par la distance séparant son anus de l'orifice de son urètre, situé à l'extrémité du pénis. Chez lui, l'infection urinaire est plus souvent provoquée par une anomalie des voies urinaires ou un adénome de la prostate causant une stagnation des urines dans la vessie (43).

L'infection urinaire peut se traduire par de la fièvre sans aucun autre trouble, en particulier chez l'enfant ou les personnes âgées. L'infection de la vessie (cystite) et celle de l'urètre (urétrite) se manifestent par des dysuries (douleur à la miction, ressentie comme une brûlure) et une pollakiurie (envie quasi continue d'uriner). Les urines sont parfois troubles, hémorragiques et/ou malodorantes. Il existe souvent une douleur ou une pesanteur dans le petit bassin. Les symptômes de l'infection du rein (pyélonéphrite) sont des signes généraux : fièvre élevée à 39 - 40°C, frissons, altération de l'état général etc. auxquels sont associés des douleurs lombaires qui peuvent être bilatérales (43). Le patient ressent aussi parfois des manifestations semblables à celles de la cystite.

La distinction des IU en IU simples et IU compliquées a pour but de prendre en compte les facteurs de risques de complications qui sont (43):

- une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, lithiase, reflux, etc.),
- une situation pathologique particulière (immunodépression, insuffisance rénale, diabète, etc.),
- un terrain physiologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme).

Les IU dites simples (sans facteur de risque de complication) ne concernent que la femme jeune sans facteur de risque particulier et la femme de plus de 65 ans sans comorbidité. Elles regroupent :

- les cystites aiguës simples,
- les pyélonéphrites aiguës simples.

Les IU dites compliquées (avec un ou plusieurs facteur(s) de risque de complication) regroupent :

- les cystites compliquées,
- les pyélonéphrites compliquées,
- les prostatites.

Par définition, les hommes ne peuvent pas avoir une infection urinaire simple. Toute cystite survenant chez un homme doit être considérée et traitée comme une prostatite aiguë.

Les espèces bactériennes n'interviennent pas dans cette classification en IU simples ou IU compliquées. *E. coli* reste toujours la bactérie la plus souvent isolée, toutes formes cliniques confondues et quels que soient l'âge et le sexe du patient.

Afin de confirmer le diagnostic d'infection urinaire il existe plusieurs examens.

La bandelette urinaire est un test de diagnostic rapide qui permet d'éviter bon nombre de traitements antibiotiques intempestifs. Les bandelettes réactives détectent la leucocyte estérase produite par les polynucléaires neutrophiles, et les nitrites qui témoignent de la présence de bactéries, essentiellement entérobactéries, ayant une nitrite réductase capable de transformer les nitrates en nitrites (44).

Une bandelette est considérée comme négative si on ne détecte ni leucocyturie ni nitrites. Correctement réalisée, elle permet d'exclure une infection urinaire avec une excellente probabilité ; car les bandelettes réactives ont une sensibilité de 90% et une spécificité de 70%. Il existe un risque très faible de faux négatifs pour le test des nitrites (bactériurie faible, bactéries non productrices de nitrites, pH urinaire acide, traitement diurétique, régime restreint en nitrates). La bandelette est considérée comme positive si on détecte une leucocyturie et/ou des nitrites (44).

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) a pour objectif de recueillir l'urine vésicale, normalement stérile, en évitant sa contamination, lors de la miction par la flore commensale qui colonise l'urètre et la région périnéale (44). Cet examen comprend :

- la cytologie : compte des leucocytes et des hématies par ml ou mm³ ;
- la bactériologie : identification et compte des germes, exprimé en unités formant colonies (UFC) par millilitre (ml). Cette identification est couplée à un antibiogramme.

L'interprétation varie selon la forme clinique et l'espèce microbienne.

En dehors du cas de la cystite aiguë simple, l'ECBU doit être prescrit devant toute suspicion clinique d'infection urinaire.

3.2.4.1. Cystite

La cystite est donc l'inflammation de la vessie. Elle peut être aiguë simple ou compliquée, voire récidivante (au moins quatre épisodes de cystite en douze mois).

3.2.4.1.1. Recommandations

Cystite aiguë simple

L'examen recommandé est la bandelette urinaire (BU). Une BU négative permet d'exclure le diagnostic de cystite avec une probabilité supérieure à 95%.

La **fosfomycine trométamol (en dose unique)** est privilégiée en première intention afin de préserver la classe des fluoroquinolones, tandis que la nitrofurantoïne ne se prête pas aux traitements courts (17).

Pour la deuxième intention, le choix entre **nitrofurantoïne** pendant 5 jours, et **fluoroquinolone** (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine) en dose unique ou pendant 3 jours, peut être guidé par les antécédents d'exposition aux antibiotiques du sujet (risque aggravé de résistance aux fluoroquinolones en cas de prise d'une molécule de la famille des quinolones dans les 6 mois précédents, quelle qu'en ait été l'indication) et les possibilités d'observance thérapeutique (17).

La fosfomycine trométamol et les fluoroquinolones en monodose étant peu actives vis-à-vis de *Staphylococcus saprophyticus*, il est proposé en cas d'infection à cette bactérie (femme de moins de 30 ans et recherche de nitrites négative à la BU) de privilégier soit la nitrofurantoïne pendant 5 jours, soit une fluoroquinolone pendant 3 jours.

Cystite compliquée

Un ECBU orienté par la BU doit être systématiquement réalisé.

Le principe est de différer l'antibiothérapie, si la clinique le permet, pour adapter d'emblée aux résultats de l'antibiogramme, ce qui limite le risque de sélectionner une bactérie encore plus résistante.

- si le traitement ne peut pas être retardé dans l'attente des résultats de l'antibiogramme (importance des symptômes, terrain, etc.), le traitement probabiliste en prenant en compte la pression de sélection est :
 - en 1^{ère} intention : **nitrofurantoïne**
 - en 2^{ème} intention : **céfixime** ou **fluoroquinolone**
- si le traitement peut être différé de 48H, l'antibiotique choisi sera fonction des résultats de l'antibiogramme.

La durée totale de traitement recommandée est d'au moins 5 jours, sauf pour la nitrofurantoïne pour laquelle elle est d'au moins 7 jours (17, 43).

Cystite aiguë gravidique

Un ECBU avec antibiogramme est systématiquement réalisé.

Le traitement probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme, en utilisant : céfixime ou nitrofurantoïne.

Le traitement relais est fonction des résultats de l'antibiogramme.

Un ECBU de surveillance 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est nécessaire, suivi au minimum d'un ECBU mensuel (17).

3.2.4.1.2. Résultats

Quinze diagnostics de cystite ont été décrits. Aucun ne précise si les cystites sont simples ou compliquées.

- Tous les prescripteurs sont médecins généralistes.
- Les prescriptions sont toutes destinées à des femmes. Plus de 70% des patientes sont des adultes jeunes, quatre ont plus de 65 ans (la cystite de la femme de plus de 65 ans sans autre facteur de risque de complication est à considérer comme une cystite simple). Une femme est enceinte. Aucun facteur de risque de complication n'est mentionné.
- Aucune patiente ne présente de fièvre ; la fièvre n'étant pas un symptôme de la cystite.
- Sept prélèvements ont été réalisés. Ces prélèvements étaient dans le but de faire des ECBU. Aucun résultat n'a été transmis. *A priori*, aucune bandelette n'a été réalisée.
- Les traitements antibiotiques mis en place dans la cystite sont présentés dans la figure 31.

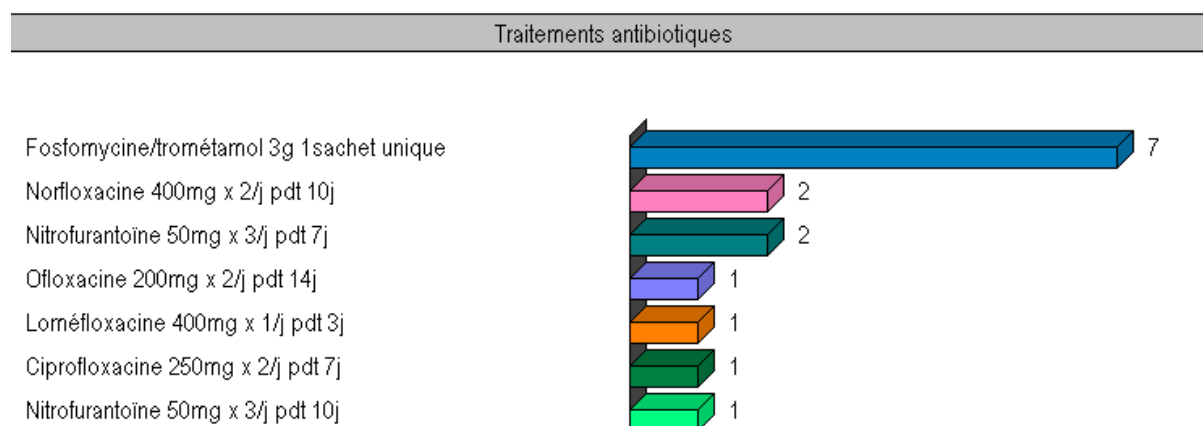


Figure 31. Traitements antibiotiques mis en place dans la cystite (simple ou compliquée)

- Tous les traitements étaient des premières prescriptions et probabilistes, à l'exception du traitement à la ciprofloxacine qui était une modification de traitement (*a priori* sans prélèvement réalisé).
- Le pharmacien a validé la totalité des prescriptions.

3.2.4.1.3. Conclusions

Très peu de bandelettes sont réalisées puisqu'ici aucun cas n'est mentionné. La fosfomycine associée au trométamol, qui est le traitement de référence de la cystite simple est retrouvée dans sept prescriptions sur quinze. La nitrofurantoïne, qui est le traitement de référence de la cystite compliquée et une alternative dans la cystite simple, est également prescrite mais à des posologies qui ne correspondent pas aux recommandations. Les fluoroquinolones sont encore très largement prescrites avec un tiers des prescriptions ; leur utilisation devant être limitée au maximum.

3.2.4.2. Pyélonéphrite

La pyélonéphrite est une infection des reins. Il s'agit de la forme la plus sérieuse des infections urinaires. Dans la majorité des cas, la pyélonéphrite est la complication d'une cystite.

3.2.4.2.1. Recommandations

Pyélonéphrite aiguë simple

Le traitement de la pyélonéphrite aiguë (PNA) peut être effectué en ambulatoire chez des patientes ciblées.

Les situations conduisant à une hospitalisation sont : signes de gravité (mauvaise tolérance du sepsis notamment), forme hyperalgique, doute diagnostique, impossibilité de faire un bilan (ECBU, échographie), vomissements rendant impossible un traitement par voie orale, conditions socio-économiques médiocres, doute concernant l'observance du traitement (43).

Il est recommandé de pratiquer en urgence une BU et un ECBU avec antibiogramme. Une échographie rénale et vésicale dans les 24 heures est également recommandée.

Le traitement probabiliste est une monothérapie par (17):

- céphalosporines de 3^{ème} génération par voie parentérale : **ceftriaxone** ou **céfotaxime** ;
- ou **fluoroquinolone** per os, ou par voie IV si la voie orale est impossible.

La prescription d'une molécule de la famille des quinolones dans les six mois précédents expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une limite de l'utilisation des fluoroquinolones.

En cas de sepsis grave ou de choc septique, l'hospitalisation est indispensable et l'ajout initial d'un aminoside pendant un à trois jours est recommandé.

La suite du traitement doit tenir compte du résultat de l'antibiogramme.

La durée totale de traitement est de dix à quatorze jours, sauf pour les fluoroquinolones pour lesquelles elle est de sept jours.

Le suivi est clinique (17, 43).

Pyélonéphrite aiguë compliquée

L'hospitalisation n'est pas systématiquement recommandée. Les critères sont les mêmes que ceux retenus pour la pyélonéphrite aiguë simple. Chez l'homme la pyélonéphrite aiguë doit être prise en charge comme une prostatite.

Il est recommandé de pratiquer en urgence une BU et un ECBU, et d'effectuer des hémocultures.

Il est également recommandé d'effectuer en urgence un examen d'imagerie : tomodensitométrie avec injection, ou à défaut une échographie des voies urinaires.

Le traitement est identique à celui des PNA simples, la durée du traitement pouvant être prolongé jusqu'à 21 jours en fonction des situations cliniques.

Le suivi est clinique et biologique, avec un ECBU systématique pendant le traitement et après la fin du traitement (43).

3.2.4.2.2. Résultats

Quatre cas de pyélonéphrite ont été diagnostiqués et sont traités ci-dessous.

- Les prescripteurs sont tous médecins généralistes.

- Toutes les prescriptions s'adressent à des femmes adultes dont une a plus de 65 ans. Aucun facteur de risque de complications n'a été mentionné, il s'agit donc *a priori* de PNA simples.
- Trois patientes présentent de la fièvre, une est apyrétique.
- Toutes ont réalisé un prélèvement urinaire dans le but de faire un ECBU et un antibiogramme. Aucun résultat n'a été transmis.
- Les traitements antibiotiques probabilistes mis en place sont répertoriés dans la figure 32.

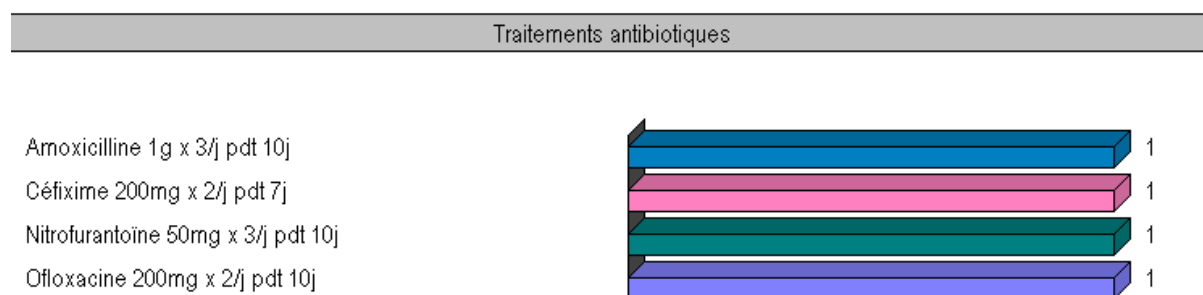


Figure 32. Traitements antibiotiques probabilistes mis en place dans la pyélonéphrite

- Ces traitements probabilistes sont des premières prescriptions, à l'exception du traitement par nitrofurantoïne qui est une modification de traitement (ne faisant pas suite à un résultat d'antibiogramme, le prélèvement venant d'être réalisé).
- Le pharmacien n'est intervenu dans aucun des cas.

3.2.4.2.3. Conclusions

Les traitements probabilistes prescrits avant l'obtention des résultats de l'antibiogramme ne font pas partie des recommandations pour trois d'entre eux. L'amoxicilline et le céfixime sont des traitements relais. La nitrofurantoïne ne fait pas partie des recommandations dans le traitement d'une pyélonéphrite.

La fluoroquinolone peut être utilisée en première intention mais il est préconisé de la prescrire pendant 7 jours.

NB: Les recommandations concernant le traitement de première intention des infections urinaires ne sont aujourd'hui pas remises en question, mais seront à reconsidérer en fonction de l'évolution du taux de *E.coli* BLSE identifié au sein des infections à *E.coli* observées dans la communauté.

3.3. Eléments de discussion

Les objectifs de notre étude étaient d'apprécier la mise en place des recommandations concernant l'antibiothérapie en pratique de ville à travers la pharmacie d'officine, mais aussi d'évaluer dans quelles mesures le pharmacien intervient dans ces pratiques, et enfin d'estimer les points potentiellement utiles à développer pour améliorer l'exercice officinal.

3.3.1. Conclusions générales de l'étude

En pratique de ville, lorsque le patient vient à la pharmacie avec une ordonnance contenant des antibiotiques que le médecin lui a prescrits, dans un tiers des cas, il ne connaît pas le diagnostic de sa pathologie. Doit être pris en compte le fait que ça n'est pas toujours le patient lui-même qui vient chercher ses médicaments ; ceci étant rare en ce qui concerne les pathologies aiguës dont le traitement antibiotique doit être commencé, en général, à la suite de la consultation médicale.

Dans la pratique courante, les tests de diagnostics rapides sont peu utilisés. Or, ils sont parfois les seuls garants d'un diagnostic certain, empêchant la mise place de traitements antibiotiques inappropriés.

Avec les informations dont nous disposions, il nous a semblé que certains traitements antibiotiques étaient injustifiés et que d'autres n'entraient pas dans le cadre des recommandations prises en compte, à savoir la dernière édition de l'Antibioville. Ces traitements étaient peut être justifiables mais il aurait fallu davantage de données pour les comprendre. Pour autant le pharmacien n'a que peu appelé le prescripteur pour obtenir des informations. Le prescripteur quant à lui, ne fait quasiment jamais appel au pharmacien lorsqu'il rédige son ordonnance d'antibiotiques. Or une collaboration multidisciplinaire, où chacun a un rôle à jouer, pourrait être une des clés d'une plus juste utilisation des antibiotiques.

3.3.2. Limites de l'étude

Cette étude s'est avérée très enrichissante, mais elle a aussi révélé quelques limites.

Tout d'abord, concernant le nombre de professionnels interrogés, notre échantillon de huit pharmacies est de petite taille et n'est peut être pas suffisamment représentatif de l'ensemble des pharmaciens lorrains, et à plus forte raison des pharmaciens nationaux.

Ensuite, l'enquête étant réalisée en officine, nous n'avons pas eu accès aux dossiers médicaux et pharmaceutiques complets des patients, ce qui ne nous permettait pas d'apprécier chaque prescription avec toutes les informations utiles. De plus, les informations concernant la présence ou non de fièvre, le diagnostic, ou encore l'état physiopathologique, proviennent des patients eux-mêmes. La fiabilité des réponses est donc diminuée.

Nous aurions pu compléter la dernière question en ajoutant : « Aux vues des réponses aux questions précédentes, cette prescription vous paraît-elle en accord avec les recommandations en vigueur ? ».

Enfin, nous aurions peut être dû laisser une carte blanche aux équipes officinales, leur permettant ainsi de faire part de leur commentaire sur le questionnaire mais aussi de leur attente au sujet de la lutte contre l'antibiorésistance.

3.3.3. Comparaison à d'autres études bibliographiques

Les résultats de l'enquête concernant la qualité des prescripteurs d'antibiotiques ainsi que le sexe et l'âge des patients recevant les antibiotiques, sont comparables aux résultats de l'enquête « Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France » menée par l'ANSM et publiée en juin 2012 (24).

Les études quantitatives et qualitatives, menées auprès des médecins généralistes, sont souvent relatives à des pathologies particulières afin d'en étudier les prescriptions antibiotiques qui en découlent. Par exemple, sont régulièrement étudiées les prescriptions antibiotiques non conformes aux recommandations dans l'infection urinaire ou excessives dans la rhinopharyngite aiguë (45).

D'autre part, des études sont réalisées auprès des médecins généralistes concernant l'utilisation de la bandelette urinaire et le test de diagnostic rapide de l'angine (45). Les résultats de ces études, comparables à ceux de notre enquête, montrent une sous-utilisation de ces tests de diagnostic rapide.

Ainsi, les études qualitatives sur les prescriptions d'antibiotiques sont fréquemment menées dans les cabinets médicaux et les données quantitatives proviennent des chiffres des ventes d'antibiotiques sur une période donnée (étude ANSM juin 2012). Des enquêtes portées sur la quantité et la qualité des prescriptions antibiotiques sont rarement réalisées en officine, et le rôle du pharmacien quant à lui n'est que peu étudié.

3.3.4. Propositions

L'analyse des résultats du questionnaire nous a permis d'obtenir des réponses aux questions que nous nous étions posées, et de dresser un bilan de l'antibiothérapie en pratique de ville avec l'angle de vue du pharmacien.

Le pharmacien, qui est un interlocuteur privilégié du prescripteur et du patient, et qui a les connaissances nécessaires en pharmacologie, se trouve à jouer une fonction importante dans la campagne pour une meilleure utilisation des antibiotiques. Or, nous avons pu constater d'après des résultats de l'enquête que certains champs de son activité pourraient être améliorés. Ceci nous mène à la réflexion sur le rôle du pharmacien d'officine dans l'antibiothérapie, traitée dans la troisième partie.

Les limites de l'enquête concernant les dossiers médicaux, ainsi que certains résultats obtenus, nous conduisent à penser qu'une enquête de ce type menée auprès des prescripteurs d'antibiotiques, et notamment des médecins généralistes, pourrait être enrichissante.

Enfin, des enquêtes sur l'antibiothérapie en pratique de ville dans les différentes régions de France permettraient de faire un état de lieux précis de la situation sur tout le territoire. Les résultats ainsi transmis aux différentes instances et notamment aux réseaux régionaux comme Antibiolor, motiveraient des actions ciblées.

**PARTIE III. REFLEXIONS SUR LE ROLE DU
PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE
L'ANTIBIORESISTANCE**

L'émergence et la diffusion de bactéries résistantes à pratiquement tout l'arsenal thérapeutique constituent un défi auquel non seulement les autorités de santé et les professionnels de santé, mais aussi l'ensemble de la société française - et mondiale - sont désormais confrontés. Le bilan des actions des plans nationaux précédents (2001-2005 et 2007-2010) pour préserver l'efficacité des antibiotiques est contrasté, montrant des succès et des limites. Le présent plan (2011-2016) mise sur une stratégie de « juste usage des antibiotiques ».

Les résultats de l'enquête, menée dans le contexte de ce troisième plan national et présentée précédemment, montrent que malgré des recommandations très précises sur l'utilisation des antibiotiques, les pratiques quotidiennes en ville ne correspondent pas toujours aux lignes directrices préconisées par les instances. Ces résultats nous mènent à réfléchir sur le véritable rôle du pharmacien - spécialiste du médicament et acteur de santé très proche de la population - dans cette juste utilisation des antibiotiques.

Où le pharmacien d'officine se situe-t-il dans cette approche, dont l'objectif est la préservation d'un bien qui pourrait devenir Patrimoine Mondial auprès de l'UNESCO (46) ?

1. LE PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LES STRATEGIES DE LUTTE CONTRE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques prend de nombreuses formes. Ainsi différents axes stratégiques sont mis en place pour une lutte globale contre ce phénomène mondial.

Le pharmacien d'officine représente la proximité, l'accessibilité, la permanence et la disponibilité. Il est placé au centre du système de santé, ce qui l'investit de nombreuses missions.

Ces données, mêlées aux résultats de l'enquête, permettent de constater quel rôle majeur le pharmacien détient dans ce combat pour préserver notre arsenal antibiotique.

1.1. Juste usage des antibiotiques

Avec 28,2 DDJ/1000habitants/jour en 2010, la consommation d'antibiotiques en ambulatoire en France reste l'une des plus élevées en Europe (24). Or, la pression de sélection globale exercée par les bactéries est directement liée au niveau de consommation d'antibiotiques. Et la réduction de pression de sélection est un élément clé pour parvenir à ralentir le rythme d'apparition et de développement des résistances. Dès lors, l'inversion de tendance et la réduction durable de la consommation globale d'antibiotiques en France s'imposent comme un enjeu majeur de santé publique.

L'utilisation de certaines classes d'antibiotiques à large spectre constitue un facteur très favorisant de développement des résistances, notamment des résistances croisées. Tel est le cas aujourd'hui par exemple pour les carbapénèmes, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième et quatrième générations. Une prudence particulière s'impose dans l'utilisation de ces molécules.

Le contrôle de la diffusion des bactéries résistantes chez l'Homme, l'animal et dans l'environnement, notamment celles qui portent des mécanismes de résistance transférables et celles émergeant sur le territoire français ou importées de l'étranger, est primordial. Les bactéries résistantes visées sont, d'une part, celles qui sont déjà endémiques mais dont on veut limiter l'extension (SARM, entérobactéries BLSE) et d'autre part celles émergentes dont on veut empêcher l'implantation (ERG, EPC).

Le « juste usage des antibiotiques » est le mot d'ordre du dernier plan national d'alerte sur les antibiotiques (31). Si chacun a cette exigence à l'esprit, il en résultera à la fois une meilleure qualité de prise en charge des patients, une résorption des prescriptions et des consommations injustifiées, un allègement de la pression de sélection et un moindre développement des résistances bactériennes (27, 31).

A noter qu'une des possibilités évoquées dans le plan national 2011-2016 est la définition d'un statut spécifique des antibiotiques afin de donner plus de force à leur protection.

La **dispensation des médicaments** est le cœur du métier de pharmacien d'officine. Cette mission comporte, selon le Code de la Santé Publique (CSP), les étapes suivantes (47) :

- « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- la préparation éventuelle des doses à administrer ;
- la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament ».

Le **contrôle des ordonnances** s'exerce à plusieurs niveaux. Le CSP définit le contenu réglementaire d'une ordonnance que le pharmacien doit vérifier (47). Mais au-delà de ce contrôle administratif visant notamment à prévenir les falsifications, le pharmacien doit en outre et surtout procéder à une analyse pharmaceutique de l'ordonnance visant à vérifier la cohérence du traitement.

Le pharmacien étudie la prescription médicale afin d'en vérifier l'authenticité, la compatibilité de la dispensation des médicaments prescrits et toute autre absence d'incompatibilité pour le patient (posologie, âge, état physiologique, pathologies, etc.) ou autre prescription médicale ou consommation de médicaments (47).

Le contrôle du pharmacien s'exerce indéniablement sur la cohérence interne de l'ordonnance. Il a été proposé d'aller au-delà en demandant au pharmacien de procéder à une analyse contextuelle, de mobiliser une fonction d'expertise de soins en coopération avec le médecin qui lui permettrait de vérifier la pertinence de la stratégie thérapeutique au regard de la situation du patient.

Pour autant, il est difficile aujourd'hui d'exercer pleinement cette fonction, le pharmacien n'ayant pas accès au dossier médical du patient et devant le plus souvent interroger ce dernier pour connaître sa pathologie (même si celle-ci est souvent déductible au regard de la prescription). Ainsi dans le cadre actuel, l'analyse pharmaceutique se concentre, pour l'essentiel, sur la cohérence interne des prescriptions. Le Dossier Pharmaceutique (DP) permet d'ores et déjà d'étendre le champ de contrôle de cohérence.

Le pharmacien est le garant du **bon usage du médicament** – qu’il soit à usage humain ou vétérinaire – et à ce titre, il accompagne la délivrance de conseils appropriés (48).

Le pharmacien s’assure ainsi de la bonne compréhension du traitement par le patient car il est le dernier interlocuteur du patient face à sa prescription qu’elle soit médicale ou pharmaceutique.

Il faut noter que, le pharmacien doit selon le CSP, refuser une délivrance « lorsque l’intérêt du patient lui paraît l’exiger » (47).

Le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, se doit de s’assurer que les antibiotiques sont utilisés de façon appropriée. Il joue donc indiscutablement un rôle dans le juste usage des antibiotiques.

Même s’il est compliqué, dans l’état actuel des choses, pour le pharmacien de juger du caractère opportun de la mise en place de l’antibiothérapie ou encore de la pertinence du choix de la molécule par rapport aux recommandations, il apparaît indispensable qu’il vérifie les doses et durées de traitement, ainsi que les interactions avec d’autres prises médicamenteuses éventuelles.

De plus, un traitement antibiotique efficace passe par une bonne observance du traitement par le patient. Là encore le pharmacien apparaît avoir un rôle fondamental à jouer.

1.2. Prévention des infections et maîtrise des transmissions croisées

La prévention de la résistance passe également par la lutte contre les infections et par la réduction des transmissions croisées.

La vaccination (contre des bactéries, pneumocoques par exemple, ou contre des virus à risque de surinfection bactérienne, comme la rougeole) est un axe important de prévention des infections, aussi bien chez l’Homme que chez l’animal (27). Elle réduit ainsi l’exposition aux antimicrobiens, et prévient l’émergence et la sélection de souches résistantes. Les efforts pour améliorer la couverture vaccinale doivent se poursuivre.

L'hygiène des mains, le dépistage des patients colonisés, l'identification précoce des micro-organismes résistants, l'isolement des porteurs de BMR, la mise en place de barrières préventives telles que le port de masques ou de gants, sont autant de gestes qui permettent de réduire la transmission des micro-organismes résistants d'une personne à l'autre, de diminuer la résistance à grande échelle, de préserver l'efficacité des antibiotiques courants (29).

L'éducation pour la santé est une obligation pour le pharmacien. Il doit « contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale » (48).

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'**information**, la **prévention** et le **dépistage** des maladies (47). Depuis longtemps, il y contribue activement en :

- Participant aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique ;
- Transmettant des informations sur les moyens de prévention, les maladies, etc.
- Relayant les campagnes de dépistage des maladies ;
- Repérant les personnes à risque et les orientant vers une consultation médicale.

Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé de proximité, se doit de transmettre auprès de la population des messages de santé publique. Ainsi son rôle dans la prévention des infections et des transmissions croisées est indéniable.

Le pharmacien se doit de rappeler à tous le calendrier vaccinal. Il est également indispensable qu'il rappelle les règles d'hygiène, et notamment des mains, pour éviter les transmissions en cas d'infection.

1.3. Promotion de la recherche

La promotion de la recherche vise à assurer en permanence la disponibilité effective d'un panel d'antibiotiques efficaces, tout en freinant autant que possible la multiplication des situations pouvant conduire à des impasses de traitement (29).

En recherche fondamentale, il s'agit d'améliorer la compréhension des mécanismes d'action contre les bactéries et des causes et conséquences de l'apparition et de la diffusion des résistances (31). Mais il s'agit aussi d'essayer d'identifier des alternatives à l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes. Parmi les pistes de recherche de complément ou d'alternative aux antibiotiques, l'une d'entre elle est la phagothérapie, c'est-à-dire le traitement des infections bactériennes avec des bactériophages (20). Elle permettrait, dans un certain nombre de cas, de traiter les infections à bactéries les plus résistantes, et d'apporter ainsi une réponse au nombre croissant d'impasses thérapeutiques.

En recherche appliquée, l'enjeu principal est de remédier à la baisse tendancielle du nombre d'antibiotiques efficaces disponibles (en France, -15% au cours des dix dernières années), en encourageant les chercheurs et les laboratoires à réinvestir ce champ pour découvrir et développer de nouvelles molécules, efficaces contre des bactéries ayant atteint aujourd'hui un haut degré de résistance. Depuis quelques années, plusieurs initiatives internationales soulignent la nécessité de développer de nouveaux antibiotiques, peu rentables pour les industriels (31). Pour pallier cette défaillance de marché, différentes pistes sont envisagées : partenariats publics/privés pour le développement de nouveaux antibiotiques, accélération des procédures réglementaires, exclusivité commerciale pour les nouvelles molécules répondant à un véritable besoin de santé publique, etc. En Europe, l'IMI (Innovative Medicines Initiative) a lancé en mai 2012 un programme de recherche pour le développement de nouveaux antibiotiques, « New Drugs 4 Bad Bugs » de 223 millions d'euros, qui vise au développement clinique d'antibiotiques pour des bactéries résistantes prioritaires (20).

Il importe également de favoriser le développement des tests de diagnostic rapide et de renforcer les capacités de tous les laboratoires de microbiologie dans la détection phénotypique de certaines résistances (31).

En ce qui concerne le domaine de la recherche, ce secteur s'adresse peu aux pharmaciens d'officine mais davantage aux pharmaciens-chercheurs.

1.4. Surveillance quantitative et qualitative de l'usage des antibiotiques

Les Etats membres pourraient être soumis à un contrôle européen dans ce secteur. En effet, tous les Etats seraient amenés à fournir en temps voulu des données précises pour aboutir à des actions efficaces. Chaque Etat devra veiller en particulier à recueillir des données de référence comparables et régulières sur l'utilisation d'antimicrobiens (28).

En France, le renforcement de la surveillance porte à la fois sur les consommations et sur les résistances, au niveau national, régional et local, par type de bactérie et d'antibiotique. Une attention particulière est accordée à la surveillance des consommations des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances, ainsi qu'à celles des classes d'antibiotiques de dernier recours. Le recueil et l'exploitation des données doivent permettre d'identifier les couples bactérie/antibiotique à surveiller en priorité et de disposer d'informations actualisées dans des délais plus courts, afin de pouvoir, en tant que de besoin, influencer les actions conduites.

Suivre la consommation d'antibiotiques permet de connaître la pression qu'ils exercent et de lutter contre l'émergence des résistances aux antibiotiques. L'ANSM est désignée comme opérateur national pour le suivi des consommations d'antibiotiques dans le cadre du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (31). La méthode de calcul proposée est basée sur la dose définie journalière (DDJ) qui s'affranchit des différences de posologies et de prix, et qui est internationalement reconnue et utilisée.

Suivre la résistance aux antibiotiques, en consolidant les systèmes de surveillance existants pour les établissements de santé (CCLIN, COMEDIMS) et en développant ceux pour la ville, permet la mise à disposition des professionnels de santé des données sur la résistance aux antibiotiques pour les principaux couples bactérie/antibiotique à surveiller. La coordination des réseaux de surveillance est confiée à l'InVS (31).

Quatre millions de personnes franchissent chaque jour en France les portes des officines. Le pharmacien d'officine apparaît donc comme un maillon de choix dans la chaîne de surveillance des antibiotiques tant en termes de vigilance que d'études en pharmaco-épidémiologie.

1.5. Communication, éducation et formation

Les professionnels de santé étant les premiers acteurs de la mise en œuvre de la stratégie de juste utilisation des antibiotiques, l'information à leur intention vise à obtenir leur adhésion à la démarche de santé publique engagée. Pour ce faire, elle doit notamment s'appuyer sur des communications entre pairs (*via* les ordres ou les sociétés savantes) (29).

La formation, elle, permet de toucher les professionnels de santé à toutes les étapes de leur vie professionnelle : pendant leur formation initiale et pendant leurs années de pratique, avec l'introduction de la thématique de la juste utilisation des antibiotiques dans le socle du développement personnel continu et dans l'évaluation des pratiques professionnelles (31).

A noter que le développement de l'auto-évaluation (profil personnel de prescription d'antibiotique) fait désormais partie de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes de 2011.

Les actions de sensibilisation de la population sont de deux ordres : d'une part, des campagnes en direction du grand public, d'autre part, une communication spécifique à destination des groupes de population présentant une sensibilité particulière au risque d'infection bactérienne (27). L'objectif est à la fois d'informer les citoyens sur les risques sanitaires liés aux résistances et au mésusage des antibiotiques et de susciter leur adhésion à la stratégie de juste utilisation des antibiotiques.

Les articles 36 et 38 du titre II de la **loi Hôpital Patient Santé Territoire** confèrent au pharmacien d'officine un statut législatif de soignant et d'éducateur du patient, et renforcent donc l'exigence d'établir une communication de qualité avec le patient (49).

Le pharmacien détient un rôle majeur d'informateur et d'éducateur. Il doit pour cela s'informer et se former continuellement, et ainsi être au fait des nouveaux traitements, des dernières recommandations et de la législation en vigueur.

1.6. Diminution de la pression de sélection dans le domaine vétérinaire

La lutte contre les résistances aux antibiotiques est à appréhender au-delà de leur seule utilisation chez l'être humain. Il est important de promouvoir les intérêts de la santé humaine auprès des acteurs de la santé animale et de l'environnement.

Pour préserver l'efficacité des antibiotiques, notamment préserver l'efficacité pour l'Homme des plus « critiques », il est nécessaire de limiter leur utilisation chez l'animal. Le plan Ecoantibio 2017 vise une réduction de 25% de l'usage en 5 ans s'alignant ainsi sur le plan national de médecine humaine, en développant les alternatives permettant de préserver la santé animale tout en évitant de recourir aux antibiotiques (34).

Des actions d'expérimentation et de recherche peuvent être nécessaires pour développer de nouvelles solutions aux pathologies animales, et mieux connaître les agents pathogènes et leurs mécanismes de résistance.

Les programmes européens et nationaux de surveillance permettent déjà de disposer de données concernant la prévalence des bactéries zoonotiques, pathogènes ou commensales issues des animaux producteurs de denrées (31, 34). L'objectif est désormais d'élargir le champ de ces programmes aux maillons de la chaîne alimentaire jugés pertinents.

La diffusion des bonnes pratiques, associée à une sensibilisation de l'ensemble des acteurs constituent une des priorités du plan Ecoantibio. A noter la mesure n°9 qui vise à « **renforcer l'information et la sensibilisation des pharmaciens sur le sujet de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire** » (34).

D'après le CSP, les ayants droits qui peuvent détenir et délivrer au détail des médicaments vétérinaires aux utilisateurs sont :

- les pharmaciens d'officine (22 620 officines en France), sur présentation de l'ordonnance s'il s'agit d'un médicament soumis à prescription ;

- les vétérinaires (6 800 cabinets vétérinaires), sans toutefois qu'ils aient le droit de tenir officine ouverte, pour les médicaments qu'ils ont prescrits eux-mêmes ou qu'un des vétérinaires qui exerce au sein du même domicile professionnel administratif ou d'exercice, a prescrits ;
- Les groupements agréés d'éleveurs pour les médicaments non soumis à prescription ou qui font partie d'une liste positive et qui sont inscrits dans leur programme sanitaire d'élevage.

En France, la délivrance est très majoritairement assurée par les vétérinaires libéraux (78% du chiffre d'affaire du marché du médicament vétérinaire). Le reste est réparti entre les pharmaciens (5%) et les groupements agréés (17%). Cependant, en ce qui concerne les seuls antibiotiques, les vétérinaires en dispensent 98% (50).

A noter également que, sur la liste positive des médicaments que les groupements agréés peuvent délivrer figurent des produits pour la prophylaxie des mammites à la période du tarissement (antibiotiques administrables par voie galactophore) (50). Mais ceci est aujourd'hui remis en question.

Enfin, il existe fréquemment chez l'éleveur un stock d'antibiotiques du fait de l'existence de grands conditionnements des médicaments vétérinaires. En médecine humaine, les conditionnements sont adaptés aux traitements pour éviter l'automédication.

1.7. Collaboration multidisciplinaire et coopération internationale

Chaque professionnel de santé a des connaissances et des compétences qui lui sont propres et qu'il met au service de la population. Quatre acteurs sont privilégiés dans la juste utilisation des antibiotiques :

- Le prescripteur, établit le diagnostic et a la responsabilité thérapeutique.
- Le microbiologiste, établit des diagnostics, oriente la thérapeutique, participe aux alertes et aux suivis épidémiologiques.

- Le pharmacien, analyse les prescriptions (qualité, conformité), dispense les thérapeutiques et fait un suivi.
- Enfin celui qui administre l'antibiotique, qu'il soit le patient lui-même, un aidant, le prescripteur du médicament, un infirmier ou encore l'éleveur, veille à la bonne observance.

L'ensemble de ces savoir-faire, mis en réseau, ont pour même objectif une meilleure prise en charge du patient. De plus, cette prise en charge optimale dans le cadre d'une antibiothérapie signifie non seulement le soin le plus favorable au patient mais également une meilleure protection de la population toute entière. Ainsi l'échange entre professionnels de santé, apparaît comme essentiel dans une lutte globale contre l'antibiorésistance où chaque individu est concerné (29).

De plus, l'antibiorésistance ne connaît pas de frontières, qu'il s'agisse de frontières entre espèces ou de frontières géographiques. Le plan national français se place donc résolument dans un contexte international où la France attend les mêmes efforts de la part de ses partenaires européens et mondiaux.

Comme la loi HPST l'indique, les pharmaciens d'officine « participent à la coopération entre professionnels de santé » (49).

Or, il est apparu dans les résultats de l'enquête que les échanges entre les différents professionnels de santé sont rares. En effet, le pharmacien et le médecin communiquent peu entre eux, alors que des échanges auraient sûrement été souhaitables dans un certain nombre de cas ; qu'ils soient instigués par le dispensateur ou par le prescripteur.

2. PROPOSITIONS D'EVOLUTION DES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

2.1. Prescriptions « renseignées » pour les molécules les plus sensibles

Pour que le pharmacien puisse faire l'analyse pharmaceutique complète de l'ordonnance et avoir un regard critique sur la pertinence de celle-ci, il a besoin d'un certain nombre d'informations concernant le patient et sa pathologie ; informations qui dans les pratiques actuelles ne sont détenues que par le clinicien-prescripteur.

Ainsi, concernant une liste positive des molécules antibiotiques les plus « sensibles », fluoroquinolones et céphalosporines de troisième génération par exemple, le prescripteur pourrait être dans l'obligation d'utiliser une ordonnance dite « renseignée », c'est-à-dire contenant des informations nécessaires à son analyse.

Le prescripteur doit alors être en mesure de motiver la prescription de certaines molécules antibiotiques dites sensibles.

Le pharmacien devra pouvoir disposer d'un système d'information permettant de s'assurer de la conformité de la prescription avec les recommandations en vigueur.

En cas de non conformité, le prescripteur sera contacté.

Ce type de prescription « renseignée » fait déjà partie des pratiques courantes dans certains établissements de santé.

2.2. Réalisation des TDR des angines streptococciques en officine

La réalisation du TDR des angines streptococciques rentre dans la politique de réduction de la consommation d'antibiotique.

Le test, d'une valeur unitaire d'un euro environ, est fourni gracieusement aux médecins. La durée du test est d'environ sept minutes, ce qui est considéré comme un frein à sa réalisation par certains médecins.

Afin d'accroître le taux d'utilisation de ce test (porté à 0% dans notre enquête), sa réalisation pourrait être confiée aux pharmaciens.

Ainsi lorsqu'un patient se plaint à l'officine de maux de gorge associés à des symptômes évocateurs d'une angine, le pharmacien pourrait proposer la réalisation du test. En cas de résultat positif, le patient serait orienté vers son médecin traitant avec le résultat du test. Si le test est négatif, le pharmacien informerait le patient qu'*a priori* son infection n'est pas bactérienne mais qu'il doit se rendre chez son médecin traitant si les symptômes persistent.

Une formation préalable du pharmacien à la réalisation du test incluant une partie de diagnostic clinique est indispensable. Le test ne pourrait être réalisé que dans un local de confidentialité.

L'objectif essentiel poursuivi à travers cette procédure serait la réduction du nombre de prescriptions inutiles d'antibiotiques.

Dans la poursuite de ce même objectif, l'usage de ces tests pourrait être rendu obligatoire en cabinet médical.

2.3. Rencontres multidisciplinaires

L'organisation de « rencontres » entre pharmaciens et prescripteurs – en médecine humaine comme en médecine vétérinaire – pourrait être l'occasion d'échanges multidisciplinaires.

Dans les pratiques quotidiennes, les dialogues étant peu courants, ces rencontres peuvent être une opportunité de partage d'informations concernant des patients, des pathologies, des traitements, etc., avec toujours le même objectif qui est le juste usage des antibiotiques, et du médicament en général, afin de préserver la santé de la population.

A l'occasion de nouvelles recommandations, le pharmacien pourrait être l'instigateur de ces rencontres entre professionnels de santé. Ainsi il pourrait, par exemple, transmettre aux différents prescripteurs de son secteur d'activité, les bonnes pratiques concernant l'antibiothérapie qui évolue au fil du temps.

Ces rencontres entre professionnels de santé pourraient faire partie intégrante de la formation continue de chacun.

Dans les maisons de santé pluridisciplinaires, ces pratiques font déjà partie du quotidien.

De même, le système hospitalier pourrait être pris comme un modèle, dans ce domaine notamment, où le partage d'informations entre les différents intervenants est courant.

2.4. Révision de l'encadrement des pratiques commerciales liées à la vente d'antibiotiques en médecine vétérinaire

Dans le domaine de la lutte contre l'antibiorésistance où l'objectif est à la fois d'utiliser moins et mieux les antibiotiques, il est nécessaire de supprimer les freins, notamment ceux liés à des pratiques commerciales.

Parmi ces freins, est cité par les pouvoirs publics le conflit d'intérêt que représente le couplage prescription/délivrance des médicaments vétérinaires, et plus particulièrement des antibiotiques. Le vétérinaire vend le médicament qu'il prescrit. Le revenu tiré de la vente d'un médicament influencerait donc sur la prescription dès lors que le prescripteur en est le bénéficiaire.

De plus, la prescription d'antibiotique en médecine vétérinaire ne bénéficie pas de « filtre » pharmaceutique comme c'est le cas en médecine humaine.

A noter que, le système pharmaceutique, qui est à 100% informatisé, facilite grandement le suivi de consommation, la surveillance, la traçabilité. *A contrario* le système vétérinaire ne l'est pas.

Ainsi, le pharmacien d'officine pourrait voir évoluer son activité en ce qui concerne le médicament vétérinaire.

CONCLUSION

L'efficacité des antibiotiques doit être préservée de toute urgence pour éviter une régression à l'ère pré-antibiotique. En l'espace de quelques années, la prise de conscience et la mobilisation de nombreux acteurs – à l'échelle locale, nationale ou internationale – a permis d'identifier les actions à mener afin de lutter contre les résistances aux antibiotiques, et de sauvegarder les progrès médicaux considérables réalisés au siècle dernier.

Toutefois, les résultats de notre travail montrent que la situation est loin d'être satisfaisante. L'utilisation des antibiotiques en ville – en médecine humaine comme en médecine vétérinaire – n'est pas encore irréprochable. Un certain nombre de prescriptions sont injustifiées ou ne correspondent pas aux recommandations, les tests de diagnostic rapide ne sont pas utilisés, les coopérations entre professionnels de santé restent anecdotiques. Or, cette mauvaise utilisation des antibiotiques est lourde de conséquences en termes de santé publique.

Chacun d'entre nous porte une part de responsabilité dans le juste usage des antibiotiques. De plus, certains (médecins, pharmaciens, vétérinaires, éleveurs, etc.) ont une part de responsabilité supplémentaire vis-à-vis de la société du fait de leur profession qui les amène à prescrire, dispenser ou administrer des antibiotiques. Nous sommes tous responsables du juste usage des antibiotiques, et nous sommes tous responsables de la préservation de leur efficacité pour les générations futures.

Le pharmacien d'officine, généraliste dans tous les domaines de la santé et de l'hygiène, accomplit un grand nombre de missions au service de la santé publique. Il a incontestablement un rôle important à jouer dans la lutte contre l'antibiorésistance et doit impérativement occuper une place plus importante dans le suivi de l'utilisation des antibiotiques afin d'envisager enrayer les phénomènes de résistance bactérienne.

ANNEXE : Liste exhaustive de tous les diagnostics évoqués

Diagnostic évoqué	Nb. cit.	Fréq.
Non réponse	81	33,8%
Bronchite	31	12,9%
Rhinopharyngite	20	8,3%
Angine/Mal de gorge	17	7,1%
Infection urinaire (cystite)	16	6,7%
Otite	13	5,4%
Abcès dentaire	8	3,3%
Acné	6	2,5%
Extraction dentaire (préventif)	6	2,5%
Grippe/Etat grippal	5	2,1%
Pneumopathie	5	2,1%
Pharyngite	5	2,1%
Pyélonéphrite	4	1,7%
Bronchite asthmatiforme	3	1,3%
Laryngite	3	1,3%
Sinusite	3	1,3%
Erysipèle	2	0,8%
Intervention chirurgicale (préventif)	2	0,8%
Plaie	2	0,8%
Infection des gencives	1	0,4%
Maladie de Lyme	1	0,4%
Trachéite	1	0,4%
Infection gynécologique	1	0,4%
Exacerbation BPCO	1	0,4%
Risque de tétanos	1	0,4%
Inflammation de la vésicule	1	0,4%
Furoncle	1	0,4%
Abcès	1	0,4%
Plaie variqueuse	1	0,4%
Infection urinaire récidivante	1	0,4%
Eczéma	1	0,4%
Infection à pneumocoques	1	0,4%
Parodontite	1	0,4%
Kyste	1	0,4%
Cholécystite	1	0,4%
Douleur oreille	1	0,4%
Infection urinaire compliquée	1	0,4%
Parasitose intestinale	1	0,4%
TOTAL OBS.	240	

BIBLIOGRAPHIE

(1) NAUCIEL C., VILDE J.-L.

Bactériologie générale

In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2^e ed. / NAUCIEL C., VILDE J.-L.

Masson, Paris, 2005, 5-30

(2) DEMORE B., GRARE M., DUVAL R. et al.

Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et Principes d'utilisation

In : Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. 4^e ed. / CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C., AULAGNER G.

Elsevier-Masson, Paris, 2012, 801-838

(3) ANDREMONT A.

Une histoire brève

In : Le triomphe des bactéries, la fin des antibiotiques ? / ANDREMONT A., TIBON-CORNILLOT M.

Max Milo Editions, Paris, 2006, 15-63

(4) MICHEL-BRIAND Y.

Les antibiotiques et les bactéries

In : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries / MICHEL-BRIAND Y.

L'Harmattan, Paris, 2009, 24-35

(5) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

Les antibiotiques, un médicament pas comme les autres

In : Dossier thématique « *Bien utiliser les antibiotiques* » [en ligne], consulté le 08 juin 2012. URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/1)

(6) DEMORE B., GRARE M., DUVAL R. et al.

Résistance des bactéries aux antibiotiques

In : Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. 4^e ed. / CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C., AULAGNER G.

Elsevier-Masson, Paris, 2012, 838-844

(7) MICHEL-BRIAND Y.

La résistance des bactéries aux antibiotiques

In : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries / MICHEL-BRIAND Y.

L'Harmattan, Paris, 2009, 39-66

(8) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)
Emergence des bactéries multi-résistantes
In : Dossier thématique « *Bien utiliser les antibiotiques* » [en ligne], consulté le 08 juin 2012. URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/1)

(9) NAUCIEL C., VILDE J.-L.
Mécanismes de résistance aux antibiotiques
In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2^e ed. / NAUCIEL C., VILDE J.-L.
Masson, Paris, 2005, 59-64

(10) MICHEL-BRIAND Y.
La résistance par inactivation de l'antibiotique
In : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries / MICHEL-BRIAND Y.
L'Harmattan, Paris, 2009, 121-162

(11) MICHEL-BRIAND Y.
Les entérobactéries et les bêta-lactamases à spectre étendu
In : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries / MICHEL-BRIAND Y.
L'Harmattan, Paris, 2009, 211-238

(12) MICHEL-BRIAND Y.
La résistance par modification de la cible
In : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries / MICHEL-BRIAND Y.
L'Harmattan, Paris, 2009, 179-201

(13) MICHEL-BRIAND Y.
Résistance par efflux actif d'antibiotiques
In : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries / MICHEL-BRIAND Y.
L'Harmattan, Paris, 2009, 249-266

(14) NAUCIEL C., VILDE J.-L.
Bactéries d'intérêt médical – Streptococcus pneumoniae
In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2^e ed. / NAUCIEL C., VILDE J.-L.
Masson, Paris, 2005, 90-93

(15) NAUCIEL C., VILDE J.-L.
Bactéries d'intérêt médical – Staphylococcus aureus
In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2^e ed. / NAUCIEL C., VILDE J.-L.
Masson, Paris, 2005, 77-80

- (16) NAUCIEL C., VILDE J.-L.
Bactéries d'intérêt médical – Entérobactéries
In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2^e ed. / NAUCIEL C., VILDE J.-L.
Masson, Paris, 2005, 121-149
- (17) ANTIBIOVille, référentiel lorrain d'antibiologie en pratique ambulatoire
Association Antibior, le réseau lorrain d'antibiologie
Vandoeuvre, 2011, pagination multiple
- (18) InVS (Institut de Veille Sanitaire)
Dossier thématique « *Résistance aux anti-infectieux* » [en ligne], consulté le 20 septembre 2012. URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux>
- (19) ECDC/EMA Joint Technical Report, 2009
« The bacterial challenge : time to react » [en ligne], consulté le 30 octobre 2012. URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
- (20) Centre d'analyse stratégique
La Note d'analyse n°299, Novembre 2012 « *Les bactéries résistantes aux antibiotiques* » [en ligne], consulté le 12 décembre 2012. URL : <http://www.strategie.gouv.fr/content/bacteries-resistantes-antibiotiques-na299>
- (21) IDSA (Infectious diseases Society of America), 2011
« Combating antimicrobial resistance : Policy recommendations to save lives », Clinical infectious diseases, [en ligne], consulté le 30 octobre 2012. URL : http://cid.oxfordjournals.org/content/52/suppl_5/S397.full
- (22) BEH (Bulletin épidémiologique Hebdomadaire) n°42-43
Numéro thématique, 13 Novembre 2012 « *Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques* » [en ligne], consulté le 09 décembre 2012. URL : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-42-43-2012>
- (23) ECDC, European Center for Disease Prevention and Control
« Annual report of the EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) » [en ligne], consulté le 18 décembre 2012. URL : http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/maps_report.aspx
- (24) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)
Rapport thématique, Edition juillet 2012 « Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France », URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf

- (25) ANTIBIOLOR, réseau lorrain d'antibiologie
Antibiolor – Le réseau, [en ligne], consulté le 23 janvier 2013. URL :
http://www.antibiolor.org/site/reseau_presentation.php
- (26) ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)
Rapport d'expertise, janvier 2006 « *Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* », URL :
<http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf>
- (27) Ministère de la Santé et des Sports
Livre blanc, septembre 2009 « *Campagnes de sensibilisation du grand public sur l'utilisation prudente des antibiotiques* », URL :
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Livre_blanc_Ministere.pdf
- (28) CONSILIUM, Conseil de l'Union Européenne
3177^{ème} session du Conseil EMPLOI, POLITIQUE SOCIALE, SANTE et CONSOMMATEURS, Luxembourg 22 juin 2012 « *Conclusions du Conseil de l'UE sur l'impact de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine et dans le secteur vétérinaire – une perspective One Health* », URL :
http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/fr/lisa/131127.pdf
- (29) Commission européenne - Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil
Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens
Bruxelles, novembre 2011, pagination multiple
- (30) HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique)
Rapport du 04 février 2010 « *Evaluation du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010* », URL :
http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110204_pnpeantibio.pdf
- (31) Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé
Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016
Paris, novembre 2011, pagination multiple
- (32) OIE, Organisation mondiale de la santé animale
Note tripartite conceptuelle, avril 2010 « *Position commune approuvée par les directeurs généraux de l'OMS, la FAO et l'OIE* », URL :
<http://www.oie.int/doc/ged/D10854.PDF>
- (33) Anses-ANMV, Agence Nationale du Médicament Vétérinaire au sein de l'Anses
Rapport annuel, octobre 2012 « *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2011* », URL :
<http://www.anses.fr/Documents/ANMV-Ra-Antibiotiques2011.pdf>

(34) Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche, de la Ruralité et de l'Aménagement du territoire
Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire
Paris, novembre 2011, pagination multiple

(35) INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques)
Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2013, France, [en ligne], consulté le 28 janvier 2013. URL : http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm

(36) INFECTIOLOGIE.com
Recommandations de bonne pratique, novembre 2011 « *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant* », URL :
<http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>

(37) EDOUARD S., HADDAD V., CALCAGNO F.
Infections ORL et broncho-pulmonaires
In : Pharma-mémo 2011, Infectiologie/ EDOUARD S., HADDAD V., CALCAGNO F.
Vernazobres-Greco, Paris, 2011, 135-144

(38) INFECTIOLOGIE.com
Recommandations de bonne pratique, octobre 2005 « *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant* », URL :
<http://www.infectiologie.com/site/medias/ documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf>

(39) INFECTIOLOGIE.com
Mise au point, juillet 2010 « *Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte* », URL :
<http://www.infectiologie.com/site/medias/ documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf>

(40) EDOUARD S., HADDAD V., CALCAGNO F.
Virus influenzae : virus de la grippe
In : Pharma-mémo 2011, Infectiologie/ EDOUARD S., HADDAD V., CALCAGNO F.
Vernazobres-Greco, Paris, 2011, 251-254

(41) InVS (Institut national de Veille sanitaire)
Dossier thématique « *Grippe* » [en ligne], consulté le 02 mars 2013. URL :
<http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe>

(42) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)
Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire
In : Dossier thématique « *Odonto-stomatologie* » [en ligne], consulté le 05 mars 2013.
URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/(offset)/5)

(43) INFECTIOLOGIE.com
Recommandations de bonne pratique, juin 2008 « *Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaire chez l'adulte* », URL :
<http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-recos.pdf>

(44) CUEN (Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie)
Diagnostic de l'infection urinaire
In : Publications pédagogiques du CUEN « *Infections urinaires de l'adulte et de l'enfant* » [en ligne], consulté le 05 mars 2013. URL :
<http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique179>

(45) ANTIBIOLOR, réseau lorrain d'antibiologie
Etudes et recherches, [en ligne], consulté le 10 mars 2013. URL :
http://www.antibiolor.org/site/actu_detail.php?id_actualite=33

(46) SAUVONS NOS ANTIBIOTIQUES
Le groupe Alliance, 23 mai 2012 « *Alliance contre les BMR : Sauvons les antibiotiques* » [en ligne], consulté le 26 mars 2013. URL :
<http://www.sauvonsnosantibiotiques.org/Les-actions/Le-groupe-alliance/Alliance-contre-les-BMR-sauvons-les-antibiotiques-/p4t6a30.html>

(47) Ordre national des pharmaciens
Code de déontologie des pharmaciens, [en ligne], consulté le 04 avril 2013. URL :
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publications-ordinales/Code-de-deontologie>


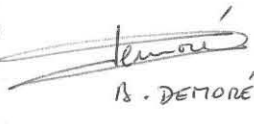


(48) Cespharm, Education et prévention pour la santé
Rôle du pharmacien, [en ligne], consulté le 04 avril 2013. URL :
<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>

(49) Legifrance.gouv.fr
Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, [en ligne], consulté le 04 avril 2013. URL :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>

(50) Autorités de la concurrence
Avis n°12-A-14 du 19 juin 2012 relatif aux effets du regroupement de vétérinaires intervenant dans la distribution de médicaments vétérinaires, en matière de concurrence, URL : <http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/12a14.pdf>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 05 juillet 2013

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Pauline FOSSEPREZ</p> <p><u>Sujet</u> : L'antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Chantal FINANCE, Pharmacien, PU-PH</p> <p>Directeur : Béatrice DEMORÉ, Pharmacien, MCU-PH</p> <p>Juges : Christian RABAUD, Médecin, PU-PH Jacques BIRGÉ, Médecin généraliste Monique DURAND, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 7 Juin 2013</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">   B. DEMORÉ </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 7.06.2013</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 17.6.2013</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6490</p>

