



**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESE 2019/ TOU3 /2021

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

***Elodie COSTENOBEL***

**USAGES INAPPROPRIÉS DES ANTIBIOTIQUES EN AMBULATOIRE. ENQUETE  
AUPRES DE LA POPULATION DE HAUTE-GARONNE DANS LE CADRE DES  
PATHOLOGIES HIVERNALES DE LA SPHERE ORL ET RESPIRATOIRE DE L'ADULTE.**

Date de soutenance : Jeudi 09 mai 2019

Directeur de thèse : Peggy GANDIA

**JURY**

Président : BOUTET, Elisa

Directeur de Thèse : GANDIA, Peggy

1er assesseur : TELLEZ, Stéphane

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 08**  
**janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-universitaire**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie
M. VALENTIN A.	Clinique
	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-universitaire		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 08 janvier 2018)

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier **Peggy Gandia**, qui a spontanément accepté d'être ma directrice de thèse, malgré un emploi du temps chargé. Merci de votre patience durant ces 2 ans et demi, merci pour vos corrections à la virgule près et vos précieux conseils.

Je remercie **Elisa Boutet** d'avoir accepté d'être président du jury avec autant d'enthousiasme.

Je remercie également le dernier membre du jury, **Stéphane Tellez**. Merci de m'avoir laissé la chance de travailler à vos côtés dès la fin de mon stage officinal, merci de votre confiance et de votre bienveillance quotidienne.

Je tiens particulièrement à remercier **Laurent**, mon compagnon de vie. Merci pour ta patience pendant ces 2 ans et demi, pour ces dimanches à rester enfermer pour que je puisse avancer dans ma rédaction. Depuis 7 ans que nous nous connaissons, nous nous sommes construits ensemble, je suis fière de vouloir passer le reste de ma vie avec toi.

Je remercie évidemment tous les membres de ma famille qui ont participé de près à mon éducation. A **ma maman, mon Bruno, mon père, ma mamie**. Merci de m'avoir montré la voie.

Que serais-je sans mes compagnons de route ! Je pense tout particulièrement à **Anne** et **Alexia**. A **Alexia**, mon binôme d'amphi pendant 5 ans, mon binôme d'examen, mon binôme de shopping, mon binôme de cœur. A **Anne**, ce soleil, toujours partante pour un kebab, un Mario, une tentative d'après-midi révision à l'appart, merci pour cette nouvelle amitié qui ne s'éteindra pas, j'ose espérer. Un coucou à **Pauline, Charline, Tibo, Alizée, Laurène** et mes amis du lycées (**Matias ! Julie**).

Je n'oublie pas mes coéquipières quotidiennes. Merci à **Nahema, Julie, Mathilde, Stéphanie, Maryse, Marie-Aude**. Je suis heureuse d'avoir des collègues de travail si géniales, comment passerais-je mes journées sans vous !

# TABLE DES MATIERES

<b>FIGURES.....</b>	<b>8</b>
<b>TABLEAUX .....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>13</b>
<b>PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE PATHOLOGIES HIVERNALES ET SES TRAITEMENTS, USAGES INAPPROPRIES D'ANTIBIOTIQUES .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 PATHOLOGIES HIVERNALES DE LA SPHERE ORL ET RESPIRATOIRE DE L'ADULTE EN FRANCE .....</b>	<b>16</b>
1.1.1 Généralités .....	16
1.1.2 Infections ORL et respiratoires hautes.....	17
1.1.2.1 Les otites .....	17
1.1.2.2 Sinusites d'origines infectieuses .....	18
1.1.2.3 Rhinopharyngite aiguë .....	19
1.1.2.4 Angines.....	20
1.1.2.5 Laryngites .....	23
1.1.2.6 Syndrome grippal .....	24
1.1.3 Infections respiratoires basses.....	26
1.1.3.1 Trachéite aiguë d'origine infectieuse.....	26
1.1.3.2 Bronchite aiguë .....	27
1.1.3.3 Pneumopathies aiguës communautaires.....	28
<b>1.2 TRAITEMENTS .....</b>	<b>31</b>
1.1.1 Différentes familles d'antibiotiques retrouvées dans le traitement des pathologies hivernales de la sphère ORL et respiratoires de l'adulte en ambulatoire .....	31
1.1.1.1 Bêta-lactamines.....	31
1.1.1.2 Macrolides et apparentés .....	34
1.1.1.3 Fluoroquinolones .....	38
1.1.2 Stratégies thérapeutiques selon la pathologie .....	42
1.1.2.1 Généralités .....	42
1.1.2.2 Otite moyenne aiguë.....	42
1.1.2.3 Sinusite aiguë d'origine infectieuse .....	44
1.1.2.4 Rhinopharyngite.....	47
1.1.2.5 Angines érythémateuses et érythématopultacées .....	48
1.1.2.6 Laryngite glottique .....	50
1.1.2.7 Grippe.....	51
1.1.2.8 Trachéite d'origine infectieuse.....	52
1.1.2.9 Bronchite aiguë .....	52
1.1.2.10 Pneumopathies aiguës communautaires.....	53
1.1.3 Conclusion .....	57
<b>1.3 USAGE INAPPROPRIE DES ANTIBIOTIQUES.....</b>	<b>58</b>

1.1.4	Définition .....	58
1.1.5	Evaluation de l'usage des antibiotiques .....	60
1.1.5.1	Sources de données en France .....	60
1.1.5.2	Concrètement, où en est la consommation et l'usage des antibiotiques en France ..	64
1.1.6	Les causes de l'usage inapproprié des antibiotiques .....	75
1.1.6.1	Pourquoi existe-il autant de prescriptions inappropriées ? .....	75
1.1.6.2	Connaissances et comportements du patient face au risque infectieux .....	82
1.1.7	Les conséquences de l'usage inapproprié des antibiotiques .....	84
1.1.7.1	L'antibiorésistance, une conséquence individuelle et collective .....	84
1.1.7.2	Effets indésirables et risques toxiques potentiels .....	94
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDES .....</b>		<b>101</b>
1.1	INTRODUCTION .....	102
1.2	ETUDE N°1 : QUESTIONNAIRE PATIENT .....	103
1.2.1	Objectifs de l'étude .....	103
1.2.2	Matériel et méthode .....	103
1.2.2.1	Type d'étude et critères d'inclusion .....	103
1.2.2.2	Elaboration du questionnaire .....	104
1.2.2.3	Déroulement de l'enquête .....	104
1.2.2.4	Recueil et analyses statistiques des données .....	105
1.2.3	Résultats .....	106
1.2.3.1	Caractéristique de notre population .....	106
1.2.3.2	Evaluation des connaissances sur les antibiotiques et la résistance bactérienne ...	109
1.2.3.3	Analyse détaillée individuelle .....	115
1.2.3.4	Analyse détaillée croisée .....	117
1.2.4	Discussion .....	122
1.2.5	Conclusion .....	126
1.3	ETUDE N°2 : ANALYSE D'ORDONNANCES .....	127
1.3.1	Objectifs de l'étude .....	127
1.3.2	Matériel et méthode .....	127
1.3.2.1	Type d'étude et critères d'inclusion .....	127
1.3.2.2	Elaboration du questionnaire .....	127
1.3.2.3	Déroulement de l'enquête .....	130
1.3.2.4	Recueil et analyses des données .....	130
1.3.3	Résultats .....	131
1.3.3.1	Qualité des prescripteurs .....	131
1.3.3.2	Renseignement sur le patient .....	131
1.3.3.3	Renseignement sur la pathologie .....	132
1.3.3.4	Pathologies où les antibiotiques peuvent être recommandés .....	134
1.3.3.5	Pathologies virales où les antibiotiques ne sont pas recommandés .....	138
1.3.3.6	Remarque .....	140

1.3.3.7	Tableaux récapitulatifs des 81 prescriptions.....	140
1.3.4	Discussion .....	141
1.3.1	Conclusion .....	143
1.4	ETUDE N°3 : QUESTIONNAIRE PHARMACIE .....	144
1.4.1	Objectifs de l'étude .....	144
1.4.2	Matériel et méthode .....	145
1.4.2.1	Type d'étude et critères d'inclusion.....	145
1.4.2.2	Elaboration du questionnaire.....	145
1.4.2.3	Déroulement de l'enquête.....	148
1.4.2.4	Recueil et analyses des données.....	148
1.4.3	Résultats.....	149
1.4.3.1	Synthèse sur la qualité de la dispensation des antibiotiques. ....	158
1.4.4	Discussion .....	160
1.4.4.1	Le Test de Diagnostic Rapide de l'angine .....	160
1.4.4.2	La dispensation à l'unité.....	161
	<b>DISCUSSION GENERALE.....</b>	<b>164</b>
	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>166</b>
	<b>ANNEXES N°1.....</b>	<b>168</b>
	QUESTIONNAIRE PATIENT (ETUDE N°1).....	168
	<b>ANNEXE N°2.....</b>	<b>172</b>
	<b>ANNEXE N°3.....</b>	<b>173</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>174</b>
	<b>LEXIQUE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>191</b>
	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>193</b>

## FIGURES

Figure 1 : Les voies aériennes supérieures <sup>13</sup> .....	17
Figure 2 : Structure d'une oreille, coupe frontale <sup>14</sup> .....	18
Figure 3 : Noyau bêta-lactame commun aux bêta-lactamines <sup>46</sup> .....	31
Figure 4 : Structure chimique des pénicillines (à gauche) et des céphalosporines (à droite) .	32
Figure 5 : Cible d'action des Bêta-lactamines (en rouge : les PLP composants de la paroi bactérienne) <sup>48</sup> .....	32
Figure 6 : Mécanisme d'action des Bêta-lactamines .....	33
Figure 7 : Structure chimique de l'Erythromycine (noyau lactone en rouge). <sup>50</sup> .....	35
Figure 8 : Cible d'action des macrolides <sup>48</sup> .....	36
Figure 9 : Mécanisme d'action des macrolides <sup>53</sup> .....	36
Figure 10 : Structure chimique commune aux quinolones <sup>59</sup> .....	38
Figure 11: Structure chimique de la Lévofoxacine (atome de fluor en rouge) <sup>59</sup> .....	38
Figure 12 : Cible d'action des quinolones <sup>48</sup> .....	39
Figure 13 : Mécanisme d'action des quinolones <sup>60</sup> .....	39
Figure 14 : Capture d'écran du site web Cochrane Library <sup>77</sup> .....	47
Figure 15 : Evolution des motifs d'acquisition des antibiotiques en ville, chez les adultes (>15ans) <sup>4</sup> .....	62
Figure 16 : Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques <sup>112</sup> .....	63
Figure 17 : Consommation d'antibiotiques en 2015 dans le secteur ambulatoire <sup>112</sup> .....	64
Figure 18 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ <sup>2</sup> .....	65
Figure 19 : Capture d'écran du Portail Epidémiologie France <sup>125</sup> .....	70
Figure 20 : schéma de la transmission verticale et horizontale d'une résistance <sup>156</sup> .....	86
Figure 21 : Schéma d'une bactérie porteuse d'un plasmide comportant des gènes de résistance ; illustration de 4 mécanismes de résistance <sup>156</sup> .....	87
Figure 22 : Corrélation entre l'utilisation de pénicilline et le pourcentage de résistance à <i>S.pneumoniae</i> au sein de 19 pays. <sup>159</sup> L'abscisse représente la consommation d'antibiotique exprimée en DDJ, et l'ordonnée représente le pourcentage de bactéries résistantes. Il s'agit plus spécifiquement du pourcentage de <i>S.pneumoniae</i> résistant à la pénicilline. Ce germe a été inclus pour trois raisons : il fait partie de la flore naturelle de l'Homme mais peut devenir responsable d'infections respiratoires ; de nombreux pays sont touchés par sa résistance aux	

pénicillines et il présente de nombreuses résistances croisées ; ses infections sont très fréquentes dans les collectivités. ....	89
Figure 23 : Surveillance du pourcentage de streptocoques résistants aux macrolides en fonction du temps ( en jours) après l'introduction d'azithromycine et de clarithromycine. Les données récoltées de J0 à J42 sont pour les 204 volontaires ; de J42 à J180 pour 99 volontaires. <sup>163</sup> .....	90
Figure 24 : Evolution du pourcentage des gènes de résistances bactériennes <i>mef</i> , <i>erm(B)</i> en fonction du temps (en jours) après l'introduction de Clarithromycine. <sup>163</sup> .....	91
Figure 25 : Evolution de la résistance aux antibiotiques en France chez le SARM, <i>E. coli</i> , les macrolides et pénicillines en ville, entre 2005 et 2015. <sup>157</sup> .....	94
Figure 26: Répartition selon l'âge .....	107
Figure 27: Répartition selon la catégorie socio-professionnelle.....	107
Figure 28: Répartition selon le niveau d'études .....	108
Figure 29: Taux de réponses à la question portant sur la cible des antibiotiques .....	109
Figure 30: Taux de réponses à la question portant sur l'amélioration des symptômes lors d'une prise d'antibiotique .....	110
Figure 31: Taux de réponses à la question portant sur les conséquences des antibiotiques sur la flore intestinale.....	110
Figure 32: Taux de réponses à la question portant sur responsabilité de la France concernant les résistances bactériennes .....	111
Figure 33 : Taux de réponses à la question portant sur l'imputabilité d'une consommation répétitive d'antibiotique sur les résistances bactériennes .....	111
Figure 34: Taux de réponses à la question concernant la relation de cause à effet entre un arrêt précoce de l'antibiothérapie et la survenue de résistances bactériennes .....	112
Figure 35: Taux de réponses à la question concernant la relation de cause à effet entre les sauts de prise d'une antibiothérapie et la survenue de résistances bactériennes .....	112
Figure 36: Taux de réponses à la question portant sur la conduite tenue lors de l'apparition d'une infection des voies respiratoires .....	113
Figure 37: Taux de réponses à la question portant sur le suivi de la durée du traitement antibiotique .....	114
Figure 38: Taux de réponses à la question portant sur le respect de la fréquence de prise des antibiotiques .....	114
Figure 39 : Taux de réponses à la question portant sur l'impact ressenti par les sondés au sujet des différentes campagnes de prévention sur les antibiotiques.....	115

Figure 40: Répartition de la population selon le niveau de connaissance sur les antibiotiques et la résistance bactérienne .....	116
Figure 41 : Sous-division de la population selon le niveau d'observance.....	117
Figure 42: Répartition de la population selon le niveau d'automédication .....	117
Figure 43 : Répartition des différents niveaux de connaissances sur les antibiotiques en fonction des tranches d'âge .....	118
Figure 44 : Répartition des différents niveaux de connaissances sur les antibiotiques en fonction du niveau d'étude .....	118
Figure 45 : Observance de la population en fonction du niveau de connaissance sur les antibiotiques .....	119
Figure 46 : Observance de la population en fonction du niveau d'étude.....	119
Figure 47 : Conservation des antibiotiques en fonction de l'âge.....	120
Figure 48 : Distribution des antibiotiques à l'entourage en fonction de l'âge .....	120
Figure 49 : Conduite tenue par le patient face à des symptômes similaires en fonction de l'âge .....	120
Figure 50 : Conduite tenue par le patient face à des symptômes similaires en fonction du niveau de connaissance sur les antibiotiques.....	121
Figure 51 : Impact des campagnes de sensibilisation sur les antibiotiques en fonction de l'observance .....	121
Figure 52 : Impact des campagnes de sensibilisation sur les antibiotiques en fonction du niveau d'études.....	122
Figure 53 : Répartition selon la tranche d'âge .....	132
Figure 54: Etats physiopathologiques pouvant influencer la prescription .....	132
Figure 55 : Diagnostics retranscrits à la pharmacie par les patients .....	133
Figure 56 : Antibiotiques prescrits et classés par sous-famille .....	134
Figure 57 : Antibiothérapies retrouvées dans l'angine .....	134
Figure 58 : Part de prescription appropriée dans l'angine.....	135
Figure 59 : Antibiotiques prescrits pour traiter une sinusite maxillaire .....	136
Figure 60 : Part de prescription appropriée dans la sinusite .....	136
Figure 61 : Antibiothérapies retrouvées dans les pneumopathies.....	137
Figure 62 : Part de prescription appropriée dans les pneumopathies .....	137
Figure 63 : Part de prescription appropriée dans l'otite.....	138
Figure 64 : Antibiothérapies prescrites dans la bronchite aiguë .....	139

Figure 65 :Antibiotiques prescrits dans la rhinopharyngite, laryngite et trachéite.....	139
Figure 66 : Répartition des professionnels de santé ayant répondu à l'enquête ( %).....	149
Figure 67 : Années d'expériences des personnes ayant participé à l'enquête, réparties en 4 classes d'années d'expérience (%) .....	149
Figure 68 : Demande du diagnostic au moment de la délivrance (%) .....	150
Figure 69 : Répartition des réponses à la Q3 selon la catégorie professionnelle (%).....	150
Figure 70 : Avis des équipes officinales sur l'utilité de mentionner le diagnostic sur l'ordonnance (effectif). .....	152
Figure 71 : Retranscription de la posologie et de la durée de traitement sur la boîte (%) ...	152
Figure 72 : Retranscription de la posologie et de la durée de traitement sur la boîte en fonction de la catégorie professionnelle (%).....	153
Figure 73: Rappels aux patients de la part des équipes officinales concernant les médicaments non utilisés (%) .....	154
Figure 74 : Contrôle des antécédents d'allergies en fonction de la catégorie professionnelle (%).....	154
Figure 75 : Conseils de probiotiques (%).....	155
Figure 76 : Incitation à la vaccination antigrippale (%) .....	155
Figure 77 : Incitation à la vaccination antigrippale en fonction de la catégorie professionnelle (%).....	156
Figure 78 : Incitation à la vaccination antigrippale en fonction de la durée d'expérience (%) .....	156
Figure 79 : Rappel des règles d'hygiènes (%) .....	156
Figure 80 : Rappel des règles d'hygiène en fonction de la catégorie professionnelle (%) ....	157
Figure 81 : Avis sur la dispensation à l'unité selon le nombre d'années d'expérience des pharmaciens (%).....	158

## TABLEAUX

Tableau 1 : Eléments d'orientation diagnostique entre angine virale et bactérienne .....	22
Tableau 2 : Facteurs de risque à rechercher chez un patient présentant une pneumopathie aiguë communautaire <sup>44</sup> .....	30
Tableau 3 : Différents types de manifestations allergiques des B-lactamines, leurs symptômes et délais d'apparition <sup>45</sup> .....	34
Tableau 4 : Nombre d'enseignant en pharmacologie clinique par million d'habitants en fonction des pays d'Europe <sup>137</sup> .....	76
Tableau 5 : Déterminants significatifs de la prescription d'antibiotiques dans l'angine <sup>124</sup> ....	77
Tableau 6 : Score de Mac Isaac <sup>144</sup> .....	79
Tableau 7 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'une prescription d'antibiotique prédisant la présence de signes radiographiques de pneumonie chez 243 patients <sup>145</sup> .....	80
Tableau 8 : Situations amenant plus facilement à la prescription d'antibiotiques .....	81
Tableau 9 : Risque de colite en fonction des agents pathogènes et des classes antibiotiques <sup>45</sup> .....	97
Tableau 10 : Répartition de la population par sexe dans notre étude et en Haute-Garonne	106
Tableau 11 : Répartition de la population par âge dans notre étude et en Haute-Garonne	107
Tableau 12 : Répartition de la population par catégories professionnelles dans notre étude et en Haute-Garonne.....	108
Tableau 13 : Répartition de la population par niveau d'études dans notre étude et en Haute-Garonne.....	109
Tableau 14 : Pourcentage de bonnes réponses aux 8 premières questions .....	116
Tableau 15 : Nombre de prescriptions non justifiées .....	141
Tableau 16 : Nombre de prescriptions conformes aux recommandations .....	141
Tableau 17 : Moyenne des réponses (toujours – fréquemment – rarement – jamais) pour les 9 questions (Q n°3-6-7-8-9-10-11-12-13) (%) .....	159
Tableau 18 : Moyenne des réponses (toujours – fréquemment – rarement – jamais) pour les 9 questions (Q n°3-6-7-8-9-10-11-12-13) en fonction de la catégorie professionnelle (%) .....	160

## INTRODUCTION

Le climat tempéré français est caractérisé par une surmortalité hivernale causée à 25% par les infections ORL et respiratoires basses. <sup>1</sup> Ces infections sont le motif le plus fréquent de consultation en pratique ambulatoire et sont responsables de 2 prescriptions d'antibiotiques sur 3 en 2016. <sup>2</sup> Parmi ces infections, on recense 58 millions de cas de rhinite et rhinopharyngite par an, principalement d'origine virale. Les antibiotiques ne peuvent rien pour traiter les infections virales, et pourtant la situation de la consommation d'antibiotiques en France en ville est préoccupante, avec une poursuite de la tendance à la hausse observée depuis 2010. <sup>3</sup> L'augmentation de la consommation entraîne le phénomène de résistance aux antibiotiques qui est un problème de santé publique de plus en plus grave dans le monde. Elle constitue un des phénomènes infectieux émergent majeur des vingt dernières années. <sup>4</sup>

Un usage déraisonné d'antibiotiques pour des pathologies bénignes communautaires tels que les rhinopharyngites, les bronchites, les pneumopathies bénignes n'entraînent pas nécessairement de conséquences immédiates en termes d'antibiorésistance. En effet, ce sont des pathologies qui guérissent la plupart du temps spontanément. En revanche, la génération de bactéries résistantes perpétrées lors de ces événements peut avoir des conséquences lors de futures infections potentiellement plus graves qui nécessiteront des hospitalisations. En effet, les résistances se transmettent entre bactéries de différentes espèces et entre individus ; une résistance engendrée par un simple traitement des voies respiratoires pourrait empêcher la réussite d'une antibiothérapie pour infection suite à la pose de prothèse de hanche, ou suite à une transplantation d'organe. <sup>4,5</sup> Selon le directeur général de l'OMS « *Il faut accroître sans tarder les investissements dans la recherche-développement pour les infections résistantes aux antibiotiques, notamment la tuberculose. Sinon, nous allons revenir à ce temps où les gens craignaient les infections les plus courantes et risquaient leur vie pour des interventions chirurgicales mineures.* » <sup>6</sup> Toutes infections confondues, il survient environ 386 000 infections à bactéries multirésistantes (BMR) chaque année en Europe dont 6,5% de décès. <sup>7</sup> En France, l'estimation est portée à 158 000 infections à BMR dont 8% de décès consécutifs à ces infections. <sup>5</sup>

Compte tenu d'une probabilité limitée d'arrivée de nouveaux antibiotiques, il est primordial de préserver l'efficacité des antibiotiques disponibles en améliorant leur utilisation et en évitant leur usage inapproprié. <sup>8</sup> La mobilisation doit venir des prescripteurs ainsi que des pharmaciens d'officine afin d'éduquer la population à ne pas banaliser ces médicaments indispensables.

Nous présenterons dans un premier temps les pathologies ORL et respiratoires hivernales de l'adulte et ses principaux traitements en ambulatoire, en nous concentrant sur les

recommandations en antibiothérapie. Puis nous définirons l'usage inapproprié des antibiotiques et son évaluation. Nous évoquerons les causes de cet usage au travers du nombre de prescriptions inappropriées et de l'utilisation déraisonnée qu'en font les patients. Nous aborderons également ses conséquences en termes d'antibiorésistance, d'effets indésirables et coûts économiques.

L'usage inapproprié des antibiotiques est dépendant de trois acteurs : le médecin, le pharmacien d'officine ainsi que le patient. Ainsi, nous présenterons les résultats de 3 études menées en Haute-Garonne entre janvier 2017 et juin 2018. La première étude a permis de diffuser un questionnaire à la population de Haute-Garonne afin de dresser un état des lieux de leurs connaissances sur les antibiotiques, ainsi que de leurs habitudes de consommation. La seconde étude a consisté à recueillir des ordonnances de patients venant chercher leur traitement antibiotique en pharmacie, afin de mesurer si les recommandations en termes de prescriptions étaient respectées. Pour finir, la distribution d'un questionnaire à des pharmaciens de Haute-Garonne durant la 3<sup>ème</sup> étude a permis d'évaluer si l'équipe officinale était impliquée dans la démarche de sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques lors de leurs dispensations quotidiennes.

Nous concluons sur l'intérêt de laisser plus de place au pharmacien d'officine pour lutter contre l'antibiorésistance.

# PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE PATHOLOGIES HIVERNALES ET SES TRAITEMENTS, USAGES INAPPROPRIES D'ANTIBIOTIQUES

## 1.1 Pathologies hivernales de la sphère ORL et respiratoire de l'adulte en France

---

### 1.1.1 Généralités

Dans les climats tempérés comme la France, la mortalité présente une tendance saisonnière caractérisée par un pic principal en hiver et un pic secondaire en été lors des vagues de chaleur.<sup>9</sup> En effet, le taux de mortalité de la saison hivernale est de 10 à 25 % plus élevé qu'en été.<sup>10</sup> Selon l'Institut national de Veille Sanitaire (INVS), les pathologies hivernales les plus préoccupantes en termes de santé publique sont les maladies cardiovasculaires, les infections respiratoires et l'asthme, les hypothermies, et les intoxications au monoxyde de carbone.<sup>9</sup> Les infections respiratoires sont responsables de la surmortalité hivernales pour 25 %.<sup>1</sup>

Les cas initiaux d'infections respiratoires apparaissent en octobre et s'étendent sur une moyenne de 3 à 5 mois avec un pic d'épidémies en décembre ou janvier.<sup>10</sup> Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer l'augmentation des pathologies respiratoires et ORL en hiver :

- A 37°C, température normale corporelle, la réponse immunitaire contre les virus est fortement active. En hiver, les cellules de notre nez se retrouvent à 33°C. A cette température, les cellules du système immunitaire sécrètent moins de substances anti-inflammatoires. Leur activité de phagocytose est diminuée. Par ailleurs, la clairance muco-ciliaire est ralentie. Tout ceci laisse plus de chances aux virus respiratoires de se multiplier.<sup>11, 12</sup>
- Le froid entraîne une bronchoconstriction et une vasoconstriction nasale, aggravant la symptomatologie des patients asthmatiques et ayant une BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive).
- L'utilisation du chauffage dans les habitations réduit l'humidité ambiante. Cela assèche et agresse la muqueuse nasale et diminue la motilité ciliaire. De plus, les conditions climatiques d'un temps froid et sec favorisent la survie du virus de la grippe à l'extérieur de l'organisme. C'est pour cela que dans les pays tempérés, les épidémies surviennent en hiver.<sup>1</sup>
- En hiver, la population a tendance à vivre dans des espaces confinés et mal ventilés. Ces espaces clos favorisent la propagation des virus, or ce sont les virus respiratoires qui sont les plus contagieux. En effet, leur transmission se fait par l'intermédiaire de gouttelettes transmises dans l'air ambiant.<sup>1</sup>

La prochaine partie abordera les infections ORL et respiratoires hivernales les plus fréquemment rencontrées dans la population générale en France métropolitaine. Dans le cadre de cette thèse, les maladies hivernales rencontrées en pédiatrie ne seront pas développées.

## 1.1.2 Infections ORL et respiratoires hautes

L'anatomie des voies aériennes supérieures est présentée ci-dessous (Figure 1).

Le premier segment des voies aériennes supérieures est composé des fosses nasales ouvertes vers l'extérieur sur les narines, et en arrière sur le rhinopharynx. Les sinus communiquent avec les fosses nasales par l'intermédiaires de méats.

En dessous des cavités nasales se trouve le pharynx qui comprend 3 zones : le rhinopharynx, l'oropharynx et l'hypopharynx. Il permet de faire communiquer les voies aériennes avec le larynx et les voies digestives avec l'œsophage. Le rhinopharynx est également le segment conduisant à l'oreille par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache.

Le larynx est le dernier segment des voies aériennes supérieures. Il se trouve au-dessus de la trachée et avant du pharynx. Il permet de protéger les voies respiratoires inférieures tout en étant responsable de la phonation.

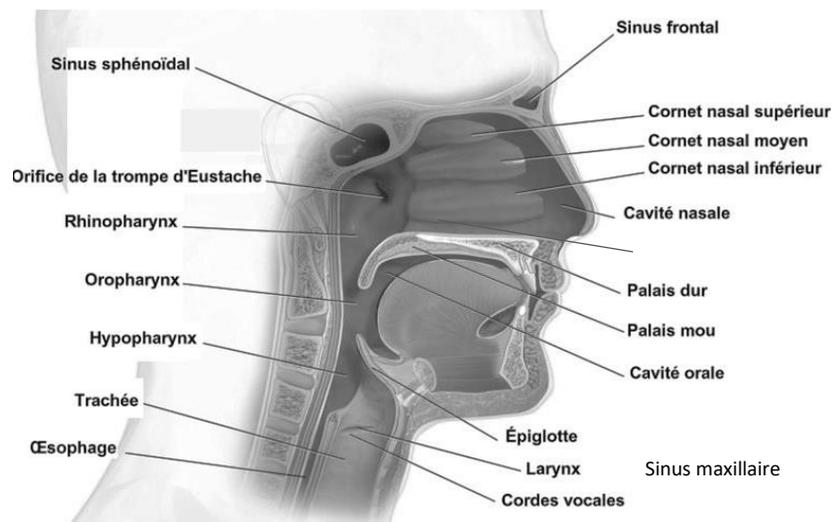


Figure 1 : Les voies aériennes supérieures <sup>13</sup>

### 1.1.2.1 Les otites

#### 1.1.2.1.1. Otites de l'oreille externe

Les otites externes ne seront pas développées car ces dernières, appelées également otite du baigneur, proviennent d'une macération consécutive à une stagnation d'eau favorisée par temps chaud ; ce n'est donc pas une pathologie hivernale. <sup>13</sup>

#### 1.1.2.1.2. Otites de l'oreille moyenne

L'otite moyenne aigue (OMA) est surtout fréquente chez les enfants de moins de 6 ans mais touche tout de même quelques adultes et est à prédominance hivernale. Il existe deux types d'OMA, l'OMA congestive et l'OMA purulente. <sup>14,15</sup>

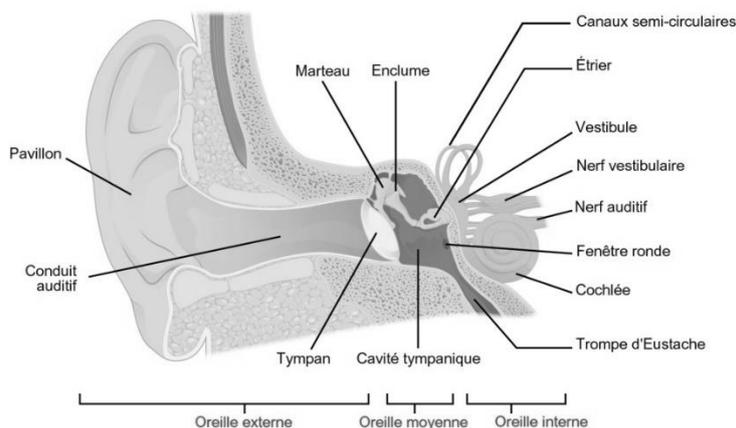


Figure 2 : Structure d'une oreille, coupe frontale <sup>14</sup>

L'OMA congestive est une congestion bénigne des tympans d'origine virale. Cette origine virale de l'OMA est retrouvée dans 30 à 40% des cas. <sup>16</sup> Elle fait suite la plupart du temps à une rhinopharyngite. En effet, l'infection virale du rhinopharynx induit un œdème de la trompe d'Eustache qui empêche le drainage des sécrétions de l'oreille moyenne (Figure 2). Elle guérit spontanément en 3 à 4 jours. <sup>14,15</sup>

L'OMA purulente est une complication de l'OMA congestive car l'œdème de la trompe d'Eustache est une condition propice à une multiplication bactérienne provenant du rhinopharynx. Il y a donc présence d'un épanchement purulent dans la caisse du tympan. Se sont le plus souvent des infections mono-bactériennes provenant de l'épithélium respiratoire, les germes les plus fréquemment rencontrés sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Une OMA est donc bactérienne dans 60 à 70% des cas. <sup>14,15</sup>

Les signes cliniques sont les suivants :

- Douleur au niveau de l'oreille, à type pulsatile et à prédominance nocturne,
- Fièvre,
- Irritabilité,
- +/- Refus alimentaire,
- Parfois hypoacousie,
- Epanchement rétro-tympanique.

Si une OMA purulente n'est pas/est mal soignée, il peut y avoir des complications : méningite purulente, mastoïdite (inflammation de la mastoïde qui est la base de l'os temporal), passage à la chronicité avec baisse d'audition. <sup>14,15</sup>

### 1.1.2.2 Sinusites d'origines infectieuses

Une agression virale de l'épithélium des fosses nasales entraîne une irritation de la muqueuse et une production de mucus qui augmente. L'accumulation de mucus non drainé vers les fosses nasales conduit à une obstruction du méat moyen favorable à une prolifération

bactérienne.<sup>17</sup> Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, voire *Moraxella catarrhalis*.<sup>15,18</sup> Epidémiologiquement, la sinusite purulente bactérienne complique 2% des sinusites virales. Une sinusite virale dure généralement entre 7 et 10 jours, alors qu'une sinusite aigue bactérienne dure entre 10 jours et 4 semaines.

Les sinusites non traitées peuvent faire l'objet de complications graves mais peu fréquentes : ostéite du maxillaire supérieur, méningite, abcès cérébral, thrombophlébite des sinus.

#### 1.1.2.2.1. Sinusite maxillaire

La plus fréquente des sinusites est la sinusite maxillaire pour 60% des cas (Figure 1). Lorsque les seuls symptômes sont une rhinorrhée unilatérale claire puis puriforme, la sinusite est d'origine virale. Lorsque d'autres symptômes se surajoutent, on est face à une surinfection bactérienne ; on parle alors d'une sinusite aigue maxillaire suppurée :

- Fièvre peu élevée (< 38°C),
- Augmentation de l'écoulement unilatéral de la rhinorrhée et augmentation de sa purulence,
- Douleur continue, pulsatile, accentuée tête penchée en avant,
- Douleur localisée en sous-orbitaire, à prédominance nocturne et insomniante,
- Persistance de la douleur malgré un traitement symptomatique d'au moins 48h.

#### 1.1.2.2.2. Sinusites frontales et sphénoïdales

Elles sont plus rares mais sont causées par les mêmes bactéries que la sinusite maxillaire. Elles nécessitent la réalisation d'un scanner.<sup>18</sup>

La sinusite frontale avec une douleur localisée au-dessus de l'orbite (Figure 1), est souvent pulsatile et est augmentée lorsque la tête est penchée en arrière.

La sinusite sphénoïdale avec une douleur localisée en retro-orbitaire (Figure 1), est tenace, intense, nocturne, rebelle aux antalgiques.

#### 1.1.2.3 Rhinopharyngite aigüe

La rhinopharyngite aigüe, également appelée dans le langage courant « rhume », est une atteinte inflammatoire du rhinopharynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et des cavités nasales (Figure 1). Il s'agit à 99% d'une maladie d'origine virale, plus de 200 virus ont été incriminés : le genre *Rhinovirus* pour 40%, les genres *Coronavirus*, *Enterovirus*, *Mastadenovirus* (contenant l'espèce *Adenovirus*), *Influenzavirus*, *Respirovirus* (contenant l'espèce *Parainfluenza*), *Pneumovirus* (contenant l'espèce du virus respiratoire syncytial),...<sup>19</sup> En vue d'éliminer le virus, la muqueuse nasale gonfle et augmente sa sécrétion de liquide. L'espace libre dédié à l'écoulement du mucus est donc diminué, provoquant une obstruction des voies respiratoires de la région nasale.<sup>20</sup>

La phase initiale comprend un prurit nasal, un picotement, des éternuements. La phase d'installation se poursuit par une obstruction nasale, des éternuements, et une rhinorrhée bilatérale claire. Pour finir, la phase de maturation comprend un épaissement des sécrétions : elles deviennent muco-purulente de couleur jaune-verte. Cela ne veut en aucun cas dire qu'il y a surinfection bactérienne : c'est une étape normale et indispensable à la guérison. <sup>15, 20</sup>

D'autres symptômes peuvent se surajouter comme une toux liée à la rhinorrhée postérieure, une fièvre modérée, une douleur pharyngée. Cette dernière est à distinguer de l'angine qui est une atteinte isolée des amygdales.

La fièvre peut durer pendant 3 à 4 jours. Au-delà il faut rechercher une surinfection bactérienne. L'évolution est spontanément favorable dans 90 % des cas, avec une disparition des symptômes entre 7 et 9 jours. <sup>19,21</sup>

Selon les études, la fréquence des complications varie entre 1 et 14%. Les complications régionales sont dominées par la survenue d'OMA et de sinusites. Elles surviennent surtout chez les sujets âgés, les personnes immunodéprimées, et lors de la présence d'un foyer dentaire pour les sinusites maxillaires. <sup>19,20,21</sup>

### 1.1.2.4 Angines

#### 1.1.2.4.1. Symptomatologie et étiologie

L'angine correspond à une inflammation d'origine infectieuse d'un tissu lymphoïde que sont les amygdales palatines, situées en latéral et au fond de la gorge. Elle se traduit par des sensations de brûlures au fond de la gorge, des difficultés de déglutition, une dysphagie, et une douleur constrictive qui irradie la plupart du temps vers les oreilles. D'autres signes généraux peuvent être associés comme une fièvre, des frissons, une sensation de malaise général, des ganglions volumineux dans le cou (adénopathie cervicale).<sup>15, 22, 23, 24</sup>

En se basant sur l'aspect de l'angine et non sur son étiologie virale ou bactérienne, il existe différents types d'angine :

- Les angines érythémateuses et les angines érythématopultacées,
- Les angines pseudomembraneuses,
- Les angines ulcéreuses et ulcéro-nécrotiques,
- Les angines vésiculeuses.

Les trois derniers types d'angines ne seront pas développés car elles ont d'autres causes sous-jacentes, par exemple une mauvaise hygiène dentaire pour les angines ulcéreuses ou la réactivation du virus de l'herpès pour les angines vésiculeuses. <sup>22</sup>

Environ 9 millions d'angines sont diagnostiquées chaque année en France. Parmi ces 9 millions, 92 % sont des angines érythémateuses ou érythématopultacées. <sup>22</sup>

Les angines érythémateuses sont appelées communément « angine rouge » car elles se caractérisent par une rougeur du pharynx, du voile du palais, de la luette, et des amygdales.

Les angines érythématopultacées sont communément appelées « angine blanche » car elles se caractérisent par des amygdales très rouges sur lesquelles apparaît ensuite un enduit blanc crémeux facilement décollable. <sup>22, 24</sup>

D'un point de vue étiologique, chez l'adulte, 75 à 90% de ces angines sont d'origines virales. Les principaux virus en cause sont les espèces *Adenovirus*, *Parainfluenza virus* et *Influenza virus* (virus grippal). <sup>22,24</sup>

Elles peuvent être également d'origine bactérienne dans 10 à 25% des cas. <sup>25</sup> En France, on dénombre en moyenne 2 millions de cas d'angines érythémateuses ou érythématopultacées à *Streptococcus pyogenes*, le streptocoque du groupe A (SGA). <sup>24</sup> Le risque d'angine à SGA est maximal entre 5 et 15 ans, et est exceptionnel après 45 ans. <sup>22</sup>

#### 1.1.2.4.2. Evolution et complications

En l'absence de traitement, les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3 ou 4 jours. <sup>23</sup> Dans les pays industrialisés, l'incidence des complications locorégionales est basse, environ 1%. Ces complications locorégionales consistent en l'apparition d'un abcès entre l'enveloppe de l'amygdale et du muscle constricteur du pharynx qui devra être drainé. <sup>22</sup> Les autres complications non suppuratives de l'angine à SGA sont essentiellement la survenue du rhumatisme articulaire aigu (RAA) et de la glomérulonéphrite aiguë. Le RAA est un syndrome inflammatoire qui touche les articulations et le cœur pouvant générer une endocardite responsable de séquelles cardiaques. <sup>15,22,23</sup> Ces risques restent extrêmement faibles dans les pays industrialisés (0,13 à 0,17/100 000 par an) <sup>25</sup> mais pour éviter tout risque, toutes les angines bactériennes à SGA documentées sont traitées par antibiothérapie.

#### 1.1.2.4.3. Diagnostic

Quelques différences au niveau de la clinique se profilent entre angines virales et angines à streptocoques : <sup>15,25</sup>

ANGINE VIRALE	ANGINE A STREPTOCOQUE
Début progressif	Début brutal
Légère toux	Pas de toux
Fièvre modérée	Fièvre élevée
Dysphagie modérée	Dysphagie intense
Symptômes périphériques comme une rhinorrhée, des signes digestifs	Peu de symptômes périphériques

## Adénopathies cervicales très sensibles

Tableau 1 : Eléments d'orientation diagnostique entre angine virale et bactérienne

Il existe d'ailleurs un score permettant de préjuger de l'origine virale ou bactérienne de l'angine. Ce score ne doit pas être utilisé seul pour établir le diagnostic. Il doit être couplé à un prélèvement de gorge. Ce score, appelé score de Mac Isaac, préjuge d'une étiologie streptococcique lorsqu'il est supérieur à 2 : <sup>22,23</sup>

- Fièvre supérieure à 38°C : 1 point,
- Absence de toux : 1 point,
- Adénopathie cervicale fortement douloureuse : 1 point,
- Atteinte amygdalienne (augmentation du volume, exsudat) : 1 point,
- Age > à 45 ans : - 1 point.

Lorsque le résultat est de -1, 0, ou 1 la probabilité que l'angine soit virale est très forte. Lorsque le résultat est de 2 ou plus, le médecin se doit de réaliser le prélèvement de gorge cité précédemment. Il s'agit du test de diagnostic rapide (TDR) de l'angine streptococcique de type A. Ce test s'effectue au cabinet en 10 à 20 minutes. <sup>23</sup>

Le principe du TDR est la mise en présence d'anticorps anti SGA, apportés par le test, avec des antigènes de paroi spécifiques de ce streptocoque éventuellement présent sur l'écouvillon. L'écouvillon permet de recueillir les sérosités présentes sur les amygdales. Le médecin y a accès avec un abaisse-langue. Il s'agit donc d'une méthode immuno-enzymatique, ayant une sensibilité de 90% et une spécificité de 95%. <sup>25</sup>

Lorsque le résultat du TDR est positif, un traitement antibiotique doit être prescrit.

Lorsque le résultat du TDR est négatif et que le patient ne présente pas de facteurs de risques de RAA, l'antibiothérapie n'est pas indiquée.

Lorsque le résultat du TDR est négatif mais que le patient présente des facteurs de risque de RAA, le traitement reste à l'appréciation du médecin. Une culture bactérienne peut parfois être réalisée. <sup>23,24</sup>

Les facteurs de risque de RAA sont : <sup>15, 23, 25</sup>

- Antécédents personnels de RAA,
- Age entre 5 et 25 ans,
- Antécédents de nombreuses angines à SGA,
- Séjour récent en zone endémique de RAA (Afrique, DOM-TOM),
- Facteurs environnementaux : collectivité fermée, mauvaises conditions sanitaires.

### 1.1.2.5 Laryngites

La laryngite aiguë de l'adulte correspond à une inflammation du larynx qui est l'organe cartilagineux faisant le lien entre le pharynx et la trachée (Figure 1). Il peut être divisé en trois étages. Le premier étage supérieur est appelé l'étage sus-glottique (ou supra-glottique). Il comprend notamment l'épiglotte, petit cartilage situé à la base de la langue permettant de protéger les voies respiratoires lors de la déglutition par un mouvement de bascule. L'étage glottique contient les cordes vocales assurant la phonation. Pour finir, le dernier étage appelé étage sous-glottique, se prolonge par la trachée. Selon l'étage qui est atteint par l'inflammation, est distinguée plusieurs types de laryngites. <sup>26, 27</sup>

#### 1.1.2.5.1 Laryngite épiglottite

Les infections sus-glottiques, appelées également laryngites épiglottites, sont le résultat d'une infection localisée à l'épiglotte et sont essentiellement d'origine bactérienne. C'est une forme clinique grave mais rare car le principal agent bactérien en cause est *Haemophilus influenzae*. Son incidence a fortement chuté dès 1992 grâce à la vaccination pratiquée à partir de l'âge de 2 mois. <sup>26</sup> Chez les sujets de 0 à 39 ans, l'incidence des infections invasives tous sérotypes confondus est de 0.46/100 000. Chez les sujets de plus de 40 ans, elle est de 1.6 cas/100 000 en 2011. <sup>28</sup> L'épiglottite se doit d'être pris en charge en milieu hospitalier car il y a un risque d'obstruction totale du larynx. Son début est brutal avec une forte fièvre, une dysphagie, une dyspnée inspiratoire et une altération de l'état général. <sup>29</sup>

#### 1.1.2.5.2 Laryngite glottique

La laryngite glottique, également appelée laryngite catarrhale, est la forme la plus fréquente des laryngites aiguës de l'adulte et est gérée en médecine générale. <sup>26,27</sup> Son incidence est corrélée avec les conditions hivernales et les changements brusques de températures et de pression atmosphérique. Son étiologie est principalement d'origine virale, les agents retrouvés sont ceux induisant les infections ORL hautes banales c'est-à-dire *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Influenzavirus* et *Parainfluenza virus*. Dans environ 30% des cas, des infections d'origines bactériennes (*B.catarrhalis*, *H.influenzae*, *M.pneumoniae*) ont été retrouvées sans qu'il soit possible de dire s'il s'agissait de surinfection. Lors d'une infection bactérienne l'association avec une trachéite est fréquente.

Du fait de l'inflammation des cordes vocales, la symptomatologie clinique est caractérisée par une voix rauque voire même par une aphonie, plus ou moins associée à une toux sèche. L'état général est conservé, une faible fièvre ne dépassant pas les 38°C peut apparaître. La dyspnée laryngée est rare. Le diagnostic est généralement fait sur l'interrogatoire et via la laryngoscopie qui met en évidence des cordes vocales rouges et congestives. <sup>26, 27</sup>

Elle évolue généralement spontanément vers la guérison sans séquelles en 5 à 15 jours. La dysphonie peut se prolonger en cas de persistance de facteurs favorisants tels qu'un temps froid et humide, la prise de tabac, le surmenage vocal.

#### **1.1.2.5.3. Laryngite sous glottique**

La laryngite sous glottique de l'adulte est une affection potentiellement grave mais rare car quasi exclusivement pédiatrique. Les publications sont peu nombreuses et concernent surtout des cas graves ne représentant pas forcément la majorité des situations.

#### **1.1.2.6 Syndrome grippal**

##### **1.1.2.6.1. Epidémiologie**

La grippe est une maladie virale respiratoire contagieuse partagée par l'Homme, les oiseaux et certains mammifères. Les virus incriminés sont les virus des genre *Influenzavirus A, B* et *C*. Les deux premiers sont à l'origine d'épidémies saisonnières hivernales qui durent environ 9 semaines, de fin décembre à mars.<sup>30,31</sup> La transmission interhumaine se fait à courte et moyenne distance par voie aérienne, sous l'intermédiaire d'aérosols véhiculés lors de mouvements respiratoires tels que l'éternuement et la toux.<sup>30</sup> Lors d'une épidémie, le pourcentage de personnes contaminées est de 10 à 15%.<sup>32</sup> En France, cela correspond chaque année entre 2 et 8 millions de personnes touchées. Au niveau économique, chaque cas de grippe induit un coût moyen direct de l'ordre de 40 euros, sans compter les indemnités journalières et les pertes de production entraînées par les arrêts de travail. Pour une épidémie moyenne, le coût moyen indirect est donc évalué à 200 millions d'euros par an en France.

En dehors de toute période épidémique déclarée, de nombreux virus tels que le virus respiratoire syncytial, les *Adenovirus*, *Coronavirus* ou *Rhinovirus*, peuvent engendrer ce qui est appelé un syndrome pseudo-grippal. Les symptômes sont alors beaucoup moins sévères et n'entraînent en général pas d'arrêt de travail.<sup>32</sup>

##### **1.1.2.6.2. Symptomatologie**

Après un court délai d'incubation d'1 à 2 jour(s), les symptômes surviennent brutalement avec une forte fièvre pouvant dépasser les 40°C, des maux de tête, une forte fatigue, une myalgie et une arthralgie provoquant ce qui est communément appelé des courbatures. Très rapidement, une atteinte respiratoire se manifeste sous la forme d'une rhinopharyngite. La fièvre baisse transitoirement vers le 4<sup>ème</sup> jour pour dessiner ce qui est appelé le « V grippal ». En effet, la fièvre remontera entre le 5<sup>ème</sup>-6<sup>ème</sup> jour pour diminuer ensuite définitivement. Les symptômes respiratoires prennent le dessus sur les symptômes généraux avec apparition d'une toux sèche puis productive en fin de maladie. En 8 à 10 jours, les symptômes respiratoires disparaissent, seule la fatigue peut persister encore quelques semaines.<sup>30, 31</sup>

La clinique et la coïncidence avec une période épidémique suffit pour poser le diagnostic de la grippe.<sup>32</sup>

### 1.1.2.6.3. *Complications*

On ne meurt pas directement de la grippe mais les décompensations de maladies chroniques ou les surinfections bactériennes lors d'une épidémie grippale sont responsables de nombreux décès. La grippe est donc un problème de santé publique car elle comptabilise entre 2000 et 8000 décès chaque année.<sup>32</sup> Les personnes à risque de complications sont :<sup>30,</sup>

31

- Les nourrissons,
- Les femmes enceintes car la grippe peut être abortive,
- Les personnes âgées de plus de 65 ans. Cette population représente 90% des décès dû à la grippe.
- Les personnes immunodéprimées (celles porteuses du VIH, les personnes transplantées et prenant des médicaments immunosuppresseurs, etc). En effet, chez un individu en bonne santé le virus grippal reste cloisonné au niveau respiratoire alors que chez un individu immunodéprimé, le virus risque de se disséminer dans l'organisme.
- Les personnes atteintes de maladie cardiaque. En effet, la fièvre peut provoquer des perturbations hémodynamiques et un alitement prolongé peut indirectement provoquer des thromboses veineuses.
- Les personnes diabétiques. En effet, les hormones de stress sécrétées durant l'infection et la diminution de l'activité physique peuvent provoquer une hyperglycémie.
- Les personnes porteuses de maladies respiratoires telles que les individus asthmatiques, porteurs d'une BPCO, etc.
- Les personnes atteintes d'une insuffisance rénale chronique sévère. En effet, la toxicité engendrée par l'urémie est responsable d'une altération de l'immunité cellulaire et humorale. La phagocytose, la production d'interleukine et d'anticorps sont diminuées.<sup>33,34</sup>
- Les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique. Le virus grippal peut conduire à une décompensation de la maladie hépatique en raison d'une importante sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ainsi qu'en raison du tropisme hépatique du virus de la grippe.<sup>35</sup>
- Les personnes porteuses d'affections neurologiques et musculaires graves. La grippe est susceptible de faire basculer l'équilibre atteint par les individus porteurs de ces maladies. Par exemple, la fièvre provoquée par le virus peut favoriser la survenue de

crise d'épilepsie chez un patient épileptique qui est sensible à toute élévation de température.

Certains patients atteints de myopathie sont dans l'incapacité de tousser et de désencombrer les bronches conduisant très rapidement à un risque de surinfection. Les troubles de la déglutition engendrés par ces différentes maladies augmentent le risque de pneumopathie d'inhalation.<sup>36</sup>

La grippe est susceptible de faire décompenser les maladies chroniques de toutes ces populations citées. L'autre complication majeure reste la surinfection bactérienne. L'estimation de son incidence reste variable selon les études car elle semble dépendre du type, du sous-type et du variant viral. Les bactéries responsables de ces surinfections sont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. Elles sont responsables de la survenue d'otites moyennes aiguës, de bronchites aiguës, de pneumopathie, essentiellement chez les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes déjà atteintes de pathologies respiratoires.<sup>30, 32</sup>

Lors d'une fièvre persistante, d'une aggravation de la condition respiratoire et de l'apparition d'expectorations purulentes, il faut rechercher une surinfection pulmonaire.<sup>32</sup>

### 1.1.3 Infections respiratoires basses

#### 1.1.3.1 Trachéite aiguë d'origine infectieuse

La trachéite correspond à une inflammation de la trachée, organe qui permet le passage de l'air inspiré vers les poumons.<sup>37</sup> Il faut savoir qu'une trachéite isolée est très rarement retrouvée. L'inflammation affecte généralement les organes environnants tels que le larynx ou les bronches. On parle donc plus de laryngotrachéite, de trachéobronchite ou de laryngotrachéo-bronchite.<sup>38</sup> Afin de calmer l'inflammation de la trachée, il convient donc de traiter la cause sous-jacente en soignant la rhinopharyngite, la laryngite ou la bronchite. La cause est à 80% d'origine virale avec principalement les virus des genres *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Influenzavirus* et les espèces *Parainfluenza* et *Adenovirus*. Lorsqu'elle est d'origine bactérienne, il s'agit principalement d'*Haemophilus influenzae*, du staphylocoque doré et du pneumocoque. Il reste difficile de distinguer une trachéite d'origine virale d'une trachéite d'origine bactérienne. La fièvre peut-être un élément évocateur de l'étiologie : celle-ci n'est pas forcément présente lors d'une trachéite virale alors qu'elle peut être présente et élevée lors d'une trachéite bactérienne.<sup>38</sup>

La toux sèche et non productive est le principal symptôme retrouvé lorsque la trachée est enflammée. Elle peut ensuite évoluer en toux grasse, essentiellement lorsque la trachéite est associée à une bronchite. Dans les cas où l'inflammation trachéale est vraiment importante, on peut assister à une diminution de son calibre, un stridor-bi phasique apparaît. Le stridor bi-

phasique est un bruit anormal plus ou moins strident qui apparaît à la fois lors de l'inspiration et de l'expiration, et qui se doit d'être pris en charge.<sup>38</sup>

Lorsque la cause primaire est guérie, la trachéite peut subsister seule. En effet, l'état inflammatoire de la trachée peut mettre 3 à 4 semaines pour disparaître.<sup>37</sup>

### 1.1.3.2 Bronchite aiguë

#### 1.1.3.2.1. Physiopathologie et étiologie

La bronchite aiguë est une inflammation de la muqueuse des bronches sans atteinte du parenchyme pulmonaire, c'est-à-dire sans atteinte des bronchioles et des alvéoles pulmonaires.<sup>15</sup> L'inflammation est causée par un agent infectieux qui est responsable d'une destruction des cellules ciliées de l'épithélium des bronches.<sup>39</sup> Cet agent infectieux est dans 90% des cas un virus. Les virus les plus incriminés sont les virus *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Adénovirus*, *Influenzavirus* et *Parainfluenza*.<sup>40</sup> Chaque hiver, en France, ils sont responsables de 10 millions de cas de bronchites aiguës.<sup>41</sup> En général, ces virus proviennent d'une rhinopharyngite, laryngite et/ou trachéite.

Plus rarement, la cause primaire peut-être causée par une bactérie, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Bordetella pertussis*.<sup>15, 39</sup>

Après quelques jours d'évolution, il peut arriver que l'altération de l'épithélium produite par le virus induise une surinfection bactérienne par *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*.<sup>41</sup>

#### 1.1.3.2.2. Signes cliniques et complications

Le principal signe clinique est la présence d'une toux rauque initialement sèche et douloureuse provoquant des brûlures en rétro-sternal.<sup>39</sup> En quelques jours, elle évolue en toux grasse et productive contenant des expectorations muqueuses. La présence de ces expectorations ne signe en aucun cas la survenue d'une surinfection bactérienne, il s'agit de l'évolution normale de la bronchite.<sup>40,41</sup> Une fièvre inconstante généralement peu élevée peut apparaître. L'auscultation pulmonaire est normale ou avec des râles bronchiques diffus.<sup>41</sup>

Chez le sujet sain, la guérison est spontanée en une dizaine de jours. La fièvre ne doit pas excéder 3-4 jours, et la toux ne doit pas excéder 3-4 semaines. Au-delà, il faut réévaluer le diagnostic.<sup>39,41</sup>

Ne sont pas considérés comme des sujets sains :<sup>15, 39, 41</sup>

- Les sujets avec une pathologie respiratoire chronique : asthme, emphysème, mucoviscidose, BPCO avec syndrome obstructif, ...

- Les sujets présentant des comorbidités : insuffisance cardiaque ou rénale, cancer, immunodépression, cirrhose.
- Les patients de plus de 75 ans.

Ces populations devront être étroitement surveillées car toutes ces pathologies favorisent les surinfections bactériennes, le risque de pneumonie et d'insuffisance respiratoire aiguë.

### 1.1.3.3 Pneumopathies aiguës communautaires

#### 1.1.3.3.1. *Epidémiologie et physiopathologie*

Une pneumopathie aiguë communautaire se définit comme une infection du parenchyme pulmonaire, survenant en dehors de toute structure de soins ou dans les premières 48h d'une hospitalisation.<sup>15</sup> Il est dénombré entre 400 000 et 600 000 cas par an en France,<sup>42</sup> avec un risque de survenue 3 à 10 fois plus élevé après l'âge de 65 ans.<sup>43</sup> Environ 30% des patients devront être pris en charge en milieu hospitalier du fait de l'apparition de critères de gravités ou de la présence de facteurs de risques de mortalité.<sup>39,43</sup>

La mortalité avant l'apparition des antibiotiques pouvait dépasser 50 %<sup>43</sup> du fait d'une étiologie à 80 % d'origine bactérienne. Par ordre habituel de fréquence, les principaux germes responsables de l'infection sont *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, et plus rarement *Legionella pneumophila*, et *Chlamydia pneumoniae*. *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* peuvent être responsable d'une pneumopathie par surinfection au décours d'une grippe.<sup>15,39, 42,43</sup>

#### 1.1.3.3.2. *Symptomatologie et signes cliniques*

La symptomatologie d'une pneumopathie typique à *Streptococcus pneumoniae* se caractérise par un début brutal et l'apparition de nombreux symptômes :<sup>15,39, 42, 43</sup>

- Fièvre supérieure à 38,5°C dès le premier jour avec présence de frissons,
- Douleur à la base du thorax,
- Toux avec expectorations parfois purulentes,
- Dyspnée avec augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire.

En comparaison avec une bronchite, une pneumopathie n'est généralement pas précédée d'une infection des voies respiratoires hautes et une impression globale de gravité est présente. L'auscultation pulmonaire est anormale avec la présence de râles crépitants. Ces râles sont des bruits secs provoqués par l'ouverture brusque des alvéoles pulmonaires en fin d'inspiration.<sup>43</sup>

La pneumopathie typique à pneumocoque est la plus fréquente des pneumopathies et sa symptomatologie franche permet de poser rapidement le diagnostic. A l'inverse, les autres germes tels que *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* sont responsables de pneumopathies dites atypiques. L'établissement du diagnostic est plus difficile du fait d'une

installation progressive des symptômes. Peu de symptômes spécifiques sont présents à part la fièvre et il n'y a pas de signe de gravité. <sup>39, 42, 43</sup>

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans avec des comorbidités et/ou vivant en institution, la clinique est souvent fruste, avec une augmentation de la fréquence respiratoire et une confusion. Le diagnostic est rendu difficile de par la survenue, souvent au premier plan, d'une décompensation des pathologies cardiaques, respiratoires ou d'un diabète. <sup>15</sup>

#### **1.1.3.3.3. *Prise en charge***

Lors d'un diagnostic de pneumopathie communautaire, trois éléments permettent de déterminer si la prise en charge doit se faire en milieu ambulatoire ou en milieu hospitalier : la présence de signes de gravité, la présence de facteurs de risques de mortalité, et l'existence d'une situation particulière. <sup>43</sup>

Si le patient présente un de ces signes de gravité ou se retrouve dans une de ces situations, l'hospitalisation est recommandée avant même de rechercher s'il y a présence de facteurs de risque : <sup>43</sup>

- Atteinte des fonctions supérieures telles que trouble du langage, de la mémoire, de la pensée, de la conscience, et troubles psychomoteurs,
- Atteinte des fonctions vitales : pression artérielle systolique < 90 mm Hg et/ou fréquence cardiaque > 120 battements/minute et/ou fréquence respiratoire > 30/minute,
- Température corporelle < 35°C ou > 40°C,
- Pneumopathie d'inhalation ou obstacle trachéobronchique suspecté,
- Néoplasie associée,
- Suspicion d'épanchement pleural,
- Conditions socioéconomiques du patient défavorables,
- Inobservance thérapeutique prévisible,
- Isolement social, notamment chez les personnes âgées.

Si une de ces situations est écartée, la recherche de facteurs de risques et la réalisation du score CRB 65 sont effectuées :

FACTEURS DE RISQUE	SCORE CRB 65
<p>Insuffisance cardiaque congestive, maladie cérébrovasculaire, rénale ou hépatique, BPCO, immunodépression, drépanocytose, antécédent de pneumonie bactérienne dans l'année, diabète décompensé, hospitalisation dans l'année, vie en institution, tabagisme, alcoolisme, trouble de la déglutition.</p>	<p><b>Confusion,</b></p> <p><b>Respiratoire (fréquence <math>\geq 30</math>/minute),</b></p> <p><b>Blood pressure (pression artérielle systolique <math>&lt; 90</math> mm/Hg ou pression artérielle diastolique <math>\leq 60</math> mm/Hg),</b></p> <p><b>65 (âge <math>\geq 65</math> ans).</b></p> <p>Un point correspond à la présence d'un critère.</p>

Tableau 2 : Facteurs de risque à rechercher chez un patient présentant une pneumopathie aiguë communautaire <sup>44</sup>

La prise en charge se fait donc en milieu ambulatoire si :

- Age  $< 65$  ans sans facteur de risque,
- Age  $< 65$  ans et avec un seul facteur de risque,
- Age  $> 65$  ans et sans facteur de risque,
- Score CRB 65 égal à 0.

Une fois la prise en charge en milieu ambulatoire décidée, une antibiothérapie probabiliste doit être débutée dans les 4h et une radiographie thoracique doit être réalisée dans les 72h afin de confirmer le diagnostic de pneumopathie. L'examen cyto bactériologique des crachats n'est pas utile.

Une nouvelle consultation sera nécessaire si les symptômes persistent ou s'aggravent (dont la fièvre) après trois jours de traitement. <sup>43</sup>

## 1.2 Traitements

### 1.1.1 Différentes familles d'antibiotiques retrouvées dans le traitement des pathologies hivernales de la sphère ORL et respiratoires de l'adulte en ambulatoire

#### 1.1.1.1 Bêta-lactamines

La famille des bêta-lactamines comportent 4 classes d'antibiotiques : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes. Au sein des recommandations pour les pathologies hivernales de la sphère ORL et respiratoires de l'adulte en ambulatoire, seules les classes des pénicillines et des céphalosporines ont l'Autorisation de mise sur le marché (AMM). Plus précisément, quatre molécules se partagent ces recommandations :

- Amoxicilline,
- Amoxicilline avec l'association acide clavulanique,
- Céfuroxime,
- Cefpodoxime.

L'Amoxicilline est une pénicilline, la Céfuroxime et la Cefpodoxime sont des céphalosporines, identifiées respectivement par le suffixe *-cilline* et le préfixe *cef-* de leur DCI (Dénomination Commune Internationale).<sup>45</sup>

Ces deux familles ont en commun un noyau bêta-lactame (Figure 3).

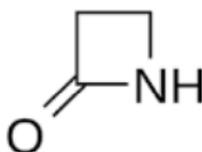


Figure 3 : Noyau bêta-lactame commun aux bêta-lactamines<sup>46</sup>

Les pénicillines se divisent en plusieurs catégories en fonction de leur spectre d'activité, l'Amoxicilline est une pénicilline de type A (le radical R- sur la Figure 4 varie en fonction du type de pénicilline).<sup>46</sup>

Les céphalosporines sont classées en fonction du spectre d'activité, de leur résistance aux bêta-lactamases, ainsi que de la date de leur commercialisation, en céphalosporines de première (C1G), de deuxième (C2G) et de troisième (C3G) générations. La Céfuroxime et la Cefpodoxime sont des C3G.<sup>45</sup>

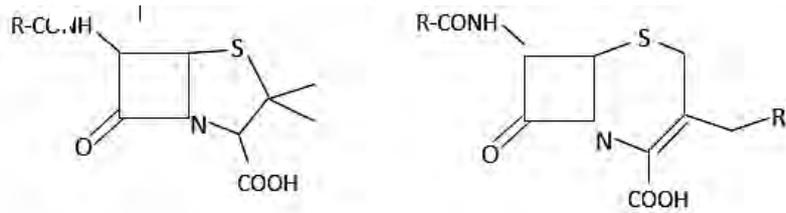


Figure 4 : Structure chimique des pénicillines (à gauche) et des céphalosporines (à droite)

### 1.1.1.1.1. Mode d'action

Les bêta-lactamines se fixent aux protéines de liaison des pénicillines (PLP). Ces PLP (transpeptidase, carboxypeptidase) sont un élément essentiel à la synthèse du peptidoglycane qui est un composant de la paroi bactérienne (Figure 6).

L'inhibition de la synthèse des peptidoglycane conduit à une fragilisation de la paroi cellulaire, souvent suivie par la lyse et la mort cellulaire (Figure 5). Les bêta-lactamines sont dits des antibiotiques bactéricides.<sup>47, 46</sup>

Les bêta-lactamases sont des enzymes produites par les bactéries pour résister à l'action des bêta-lactamines. Les inhibiteurs de bêta-lactamases, toujours associés à une bêta-lactamine, n'ont pas d'activité antibactérienne propre. Ils permettent de servir de cible aux bêta-lactamases afin de protéger la bêta-lactamine à laquelle ils sont couplés. C'est le cas de l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique.<sup>46</sup>

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps-dépendant.<sup>47</sup> C'est-à-dire que leur vitesse de bactéricidie n'augmente pas avec la concentration en principe actif mais augmente avec le temps de contact.

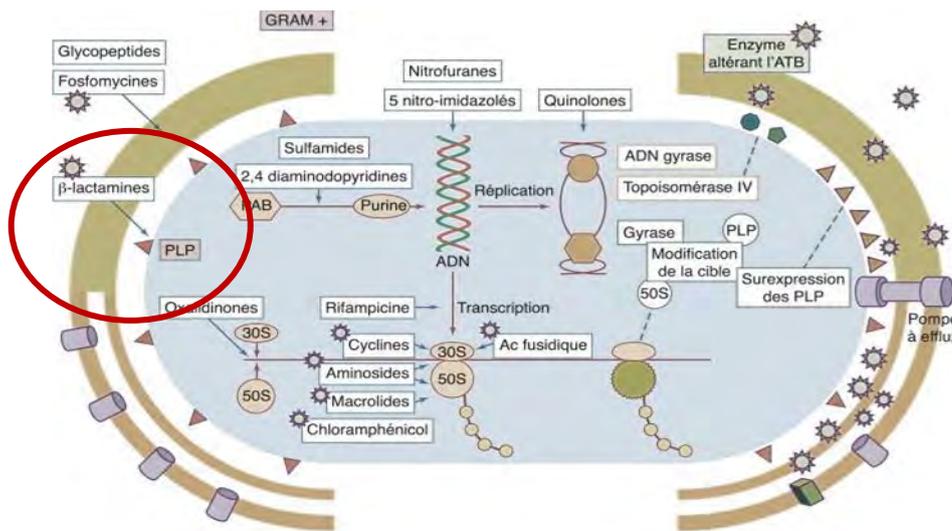


Figure 5 : Cible d'action des Bêta-lactamines (en rouge : les PLP composants de la paroi bactérienne)<sup>48</sup>

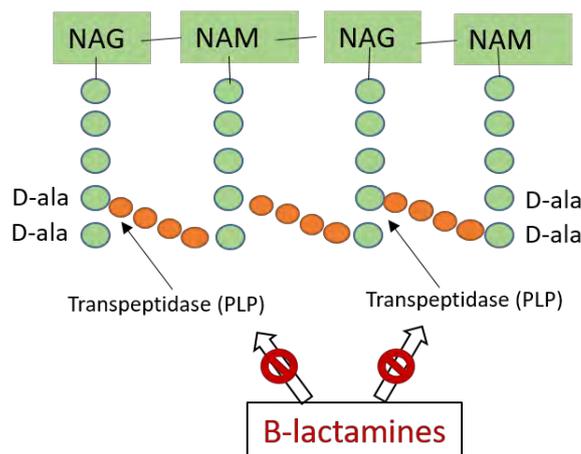


Figure 6 : Mécanisme d'action des Bêta-lactamines

Le peptidoglycane de la paroi bactérienne contient une partie glucidique et une partie protéique. La partie glucidique est représentée par une alternance de 2 molécules : NAG (N-acétyl glucosamine) et NAM (N-acétylmuraminique). Sur le NAM se trouve un enchaînement d'acides aminés (alanine, glutamate, lysine, alanine, alanine). La transpeptidase est une enzyme qui catalyse le lien entre une alanine et une autre chaîne peptidique. Les bêta-lactamines ont une analogie structurale avec le motif « D-ala-D-ala » et vont venir inhiber la transpeptidase.

#### 1.1.1.1.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale est d'environ 1h.<sup>46</sup> Leur courte demi-vie d'élimination impose 2 à 6 administrations par jour selon les molécules.

Leur élimination rénale nécessite une adaptation de posologie chez les insuffisants rénaux et les personnes âgées.<sup>45</sup>

#### 1.1.1.1.3. Principaux effets indésirables

##### 1.1.1.1.3.1. Manifestations allergiques et syndromes d'hypersensibilités cutanées<sup>45, 47</sup>

REACTIONS CUTANÉES	DELAIS	SYMPTOMES
Réaction immédiate	Dans les 1 <sup>ères</sup> minutes ou 1 <sup>ères</sup> heures qui suivent l'administration	Urticaire Œdèmes mous généralisés ou localisés de la face et du cou (œdème de Quincke) exposant au risque d'asphyxie
Réaction retardée	A partir du 3 <sup>ème</sup> jour	Manifestations cutanées pouvant évoluer jusqu'au syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson (éruption bulleuse).

REACTIONS GENERALES	DELAIS	SYMPTOMES
Choc anaphylactique	Dans les minutes qui suivent l'administration	Choc anaphylactique rare mais avec 10% de mortalité (traité par adrénaline et corticothérapie IV)

Tableau 3 : Différents types de manifestations allergiques des B-lactamines, leurs symptômes et délais d'apparition <sup>45</sup>

Les pénicillines et les céphalosporines ayant un noyau bêta-lactame en commun, il existe des réactions croisées chez des patients allergiques aux pénicillines se voyant administrer des céphalosporines. Ce risque étant faible (principalement avec les C3G), cette potentielle réaction croisée ne contre-indique pas l'usage des céphalosporines. En cas d'antécédents de réactions non sévères avec les pénicillines, les céphalosporines restent une classe à privilégier afin d'éviter le recours à des alternatives plus à risque comme les fluoroquinolones. De plus, l'allergie aux bêta-lactamines est souvent surestimée, 80 à 90% des patients qui se disent allergiques ne le sont pas.

En cas d'administration de pénicilline du groupe A au cours d'infections virales comme la mononucléose infectieuse ou d'infection à CMV (cytomégalovirus), une éruption cutanée morbiliforme ou scarlatiniforme peut apparaître.<sup>47</sup>

#### 1.1.1.1.3.2. Risque de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*

Voir 1.1.7.2.2.2 pour plus de détails.

#### 1.1.1.1.3.3. Risque de nausées et de diarrhées par déséquilibre du microbiote

Voir 1.1.7.2.2.2 pour plus de détails.

#### 1.1.1.1.4. *Principales interactions médicamenteuses*

- L'association est déconseillée avec le Méthotrexate. En effet, les pénicillines majorent sa toxicité hématologique par diminution de son élimination urinaire.
- Si le patient est traité conjointement par l'Allopurinol, le risque de réactions cutanées sous Amoxicilline est augmenté.
- Certaines céphalosporines diminuent le métabolisme des AVK. Tous les antibiotiques, par altération du microbiote digestif, altère la production de vitamine K et par conséquent augmente le risque hémorragique. Des contrôles plus rapprochés de l'INR sont donc indispensables. <sup>45</sup>

#### 1.1.1.2 Macrolides et apparentés

La famille des macrolides comporte les macrolides « vrais » et les apparentés aux macrolides. Ils sont identifiés par leur DCI en *-mycine*.<sup>45</sup> Au sein des recommandations pour les

pathologies hivernales de la sphère ORL et respiratoires de l'adulte en ambulatoire, sont répertoriées 5 molécules parmi les macrolides « vrais » et 2 molécules parmi les apparentés aux macrolides :

- Clarithromycine, Roxithromycine, Azithromycine, Josamycine et Spiramycine,
- La Télithromycine fait partie des Kétolides (apparentés aux macrolides),
- La Pristinamycine fait partie des Streptogramines (apparentés aux macrolides).<sup>49, 50</sup>

Toutes ces molécules dérivent de la première molécule de la classe des macrolides, l'Erythromycine (Figure 7), et possèdent un noyau lactone central qui est à la base de leur classification en fonction du nombre d'atomes de carbone (14 carbones = C14 ou 15 carbones = C15 ou 16 carbones = C16).<sup>50</sup>

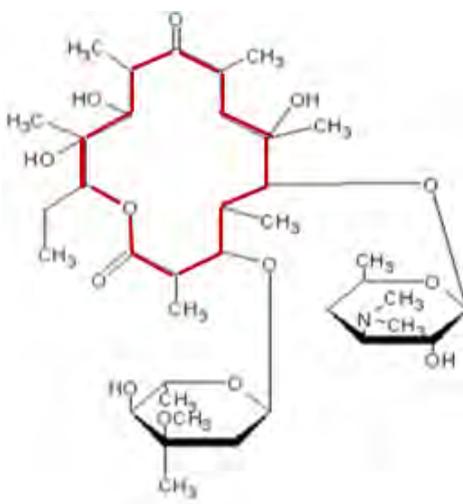


Figure 7 : Structure chimique de l'Erythromycine (noyau lactone en rouge).<sup>50</sup>

Au sein des recommandations pour les pathologies hivernales de la sphère ORL et respiratoires de l'adulte en ambulatoire, les macrolides représentent une alternative aux bêta-lactamines lorsque ces dernières sont contre-indiquées.

#### 1.1.1.2.1. *Mode d'action*

Au sein de la bactérie, les macrolides se fixent sur les ribosomes afin de perturber la synthèse protéique :

- La pénétration des macrolides dans les bactéries s'effectue par diffusion passive ou via les porines selon les espèces bactériennes. Au sein du cytoplasme, l'antibiotique vient se lier à l'ARN ribosomal 23S qui fait partie de la grande sous-unité 50S du ribosome bactérien. Ainsi, l'assemblage des deux sous-unités 50S et 30S du ribosome est bloqué, et par conséquent la traduction de l'ARN messager est inhibée.<sup>51</sup>
- Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques à faible concentration. Cela signifie qu'ils permettent de suspendre la prolifération bactérienne. A forte concentration, ils possèdent une activité bactéricide sur les staphylocoques, les

streptocoques et *Haemophilus influenzae*. Il existe également un effet postantibiotique qui est défini comme la persistance de l'activité inhibitrice alors que la concentration d'antibiotique est tombée en dessous de la CMI (concentration minimale inhibant la croissance bactérienne).<sup>51,52</sup>

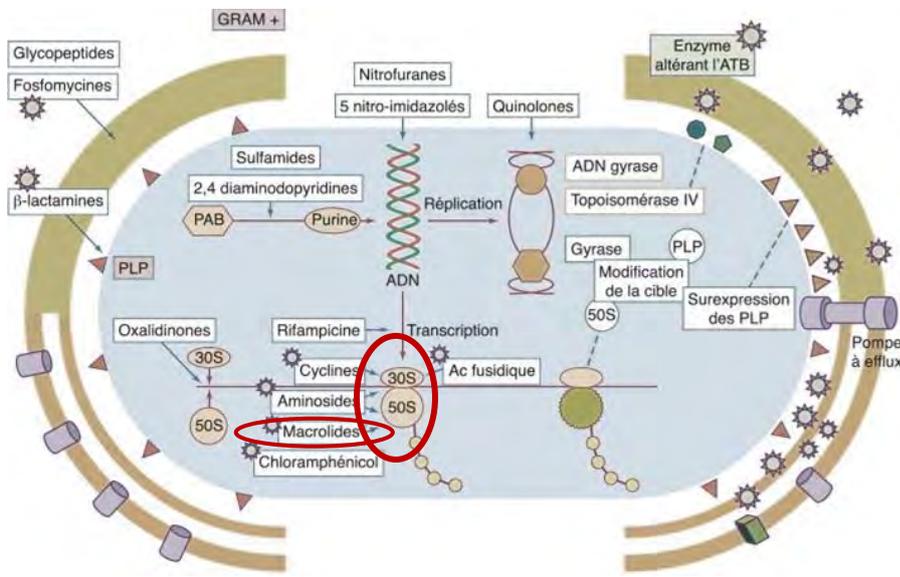


Figure 8 : Cible d'action des macrolides <sup>48</sup>

Mode d'action des macrolides :

- Liaison à la sous-unité ribosomale 50S
- Blocage de la formation de la liaison peptidique
- Synthèse protéique stoppée

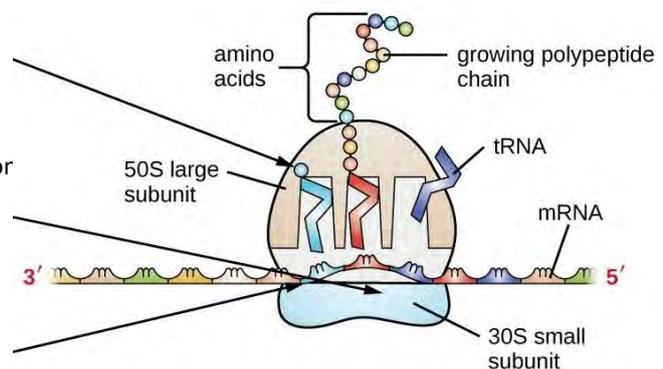


Figure 9 : Mécanisme d'action des macrolides <sup>53</sup>

### 1.1.1.2.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Leur biodisponibilité (F) est très variable avec une moyenne de 40%. La première molécule de la classe des macrolides, l'Erythromycine, a une biodisponibilité médiocre du fait de son instabilité en milieu acide (elle doit par conséquent être absorbé 1h avant le repas). Les nouvelles générations de macrolides, par l'ajout d'atomes de carbones, ont une meilleure résorption (non influencée par la nourriture).<sup>50,54</sup>

Leur diffusion tissulaire est excellente et leur spectre d'action s'étend à de nombreux germes atypiques parce qu'ils atteignent une forte concentration intracellulaire bactérienne.<sup>50</sup>

Le métabolisme des macrolides est principalement hépatique avec élimination biliaire de ses métabolites.

### 1.1.1.2.3. Principaux effets indésirables

Les macrolides font partie des antibiotiques les mieux tolérés entraînant des effets secondaires peu fréquents et habituellement sans gravité.<sup>45</sup>

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre gastro-intestinaux avec des nausées, diarrhées et douleurs abdominales. Des troubles hépatiques peuvent être observés mais sont généralement modérés et transitoires. Leur administration n'est pas recommandée chez l'insuffisant hépatique.<sup>51,52</sup>

La Clarithromycine peut entraîner une rare dysgueusie (trouble du goût) et la Roxithromycine une sensation vertigineuse et une vision floue.<sup>45</sup>

L'Erythromycine et la Clarythromycine sont à l'origine de l'allongement de l'espace QT.<sup>45,52</sup> L'intervalle QT est retrouvé sur l'électrocardiogramme et correspond à la durée électrique de la contraction cardiaque. Un allongement de cet espace est un facteur de risque de troubles graves du rythme cardiaque. Cet allongement dépend des capacités métaboliques et d'élimination du patient.<sup>55,56</sup>

### 1.1.1.2.4. Principales interactions médicamenteuses

La métabolisation hépatique des macrolides par le cytochrome P450 3A4 est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. L'affinité entre le cytochrome et le macrolide dépend du nombre d'atomes de carbones étant à l'origine de la classification des macrolides. Les macrolides à 14 carbones sont de plus forts inhibiteurs enzymatique que les macrolides à 15 carbones qui sont également de plus forts inhibiteurs enzymatique que les macrolides à 16 carbones :<sup>50,57, 58</sup>

INHIBITION ENZYMATIQUE	+++	++	+
Exemples d'antibiotiques	Erythromycine, Clarithromycine, Télithromycine, Josamycine	Azithromycine Roxithromycine	Spiramycine

Les interactions les plus graves (celles qui sont contre-indiquées) concernent les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 dont le surdosage est particulièrement dangereux :

- Dérivés de l'ergot de seigle : risque d'ischémies distales,
- Cisapride, Bépridil, Mizolastine et Pimozide : risque d'arythmies.
- Colchicine : en inhibant la P-glycoprotéine (P-gp), les macrolides augmentent la biodisponibilité de la colchicine. Il en va de même avec la pristinamycine.

Sont également déconseillés les associations avec : <sup>45, 51, 52, 55</sup>

- Certaines statines (Simvastatine, Atorvastatine) : risque de rhabdomyolyse,
- Certains immunosuppresseurs (Tacrolimus, Ciclosporine),
- Les agonistes dopaminergiques (Bromocriptine, Cabergoline, Pergolide),
- La Carbamazépine, le Vérapamil, les anticoagulants oraux, etc...

### 1.1.1.3 Fluoroquinolones

Les Fluoroquinolones sont caractérisées par le suffixe *-floxacin* dans leur DCI.

En 1962, un intermédiaire de synthèse de la Chloroquine (acide nalidixique) ayant des propriétés antibactériennes contre les entérobactéries a été découvert. Il s'agissait d'une quinolone de 1<sup>ère</sup> génération (Figure 10). L'ajout d'un atome de fluor (Figure 11) dans les années 1980 a permis d'augmenter l'activité antibactérienne et d'élargir le spectre d'action vers les bactéries gram positif, les bactéries intracellulaires et *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>45</sup> La 3<sup>ème</sup> génération de quinolones est baptisée fluoroquinolones anti-pneumococciques avec un élargissement du spectre vers les streptocoques et les anaérobies.<sup>59,60</sup>

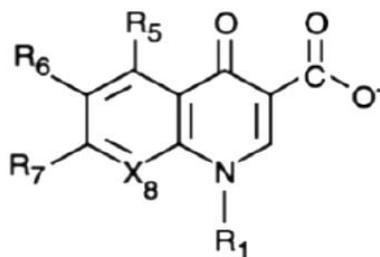


Figure 10 : Structure chimique commune aux quinolones <sup>59</sup>

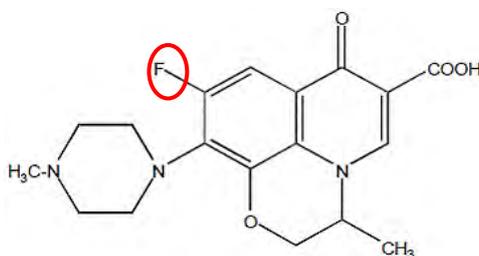


Figure 11: Structure chimique de la Lévoxfloxacine (atome de fluor en rouge)<sup>59</sup>

C'est au sein de cette 3<sup>ème</sup> génération que nous retrouvons deux molécules rentrant dans les recommandations pour les pathologies hivernales de la sphère ORL et respiratoires de l'adulte en ambulatoire : la Lévoxfloxacine et la Moxifloxacine. Elles ont pour indication les pneumopathies communautaires typiques et atypiques lors d'un échec de toutes autres antibiothérapies à 72h (voir 1.1.2.10).

### 1.1.1.3.1. Mode d'action

Au sein de la bactérie, les fluoroquinolones vont venir inhiber de manière sélective la réplication de l'ADN bactérien :

La pénétration des fluoroquinolones dans les bactéries s'effectue par diffusion passive ou via les porines selon les espèces bactériennes. Au sein du cytoplasme, l'antibiotique forme un complexe avec deux enzymes de la famille des topoisomérase et l'ADN bactérien. Les topoisomérases sont impliquées dans les mécanismes de dénouement et de superenroulement de l'ADN au cours de la réplication afin de faciliter l'action de l'ADN polymérase. Ces deux enzymes sont appelées l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. L'activité antibactérienne des bactéries Gram négatif passe surtout par l'inhibition des activités ADN gyrase tandis que l'activité anti Gram positif passe par le blocage de la topoisomérase IV. Cela conduit à une fragmentation de la chaîne d'ADN et à la mort cellulaire.<sup>59,60</sup>

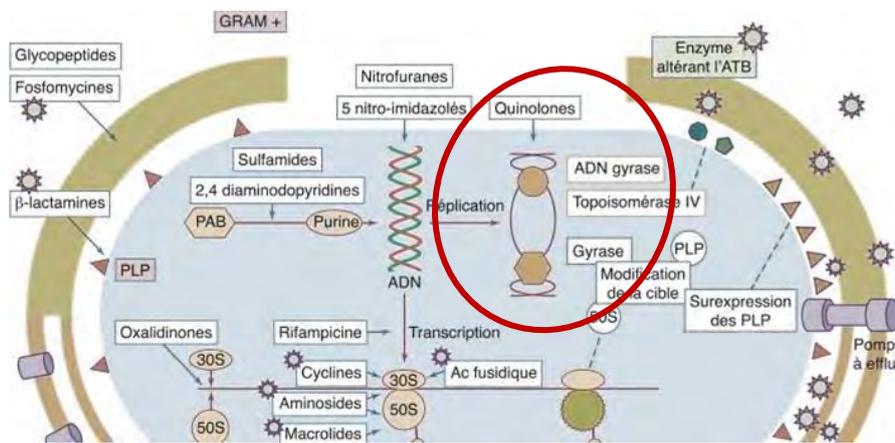


Figure 12 : Cible d'action des quinolones <sup>48</sup>

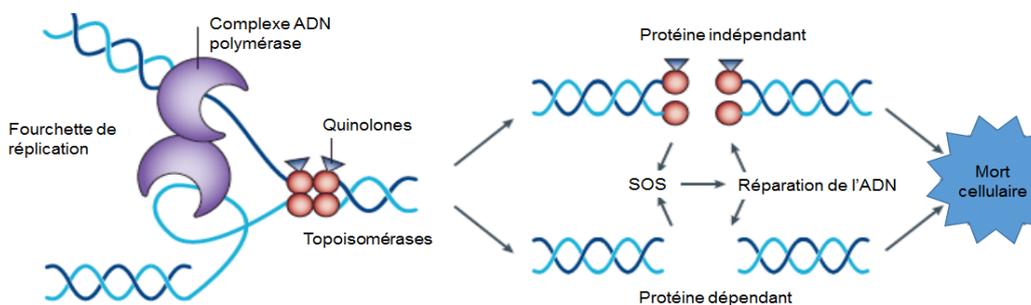


Figure 13 : Mécanisme d'action des quinolones <sup>60</sup>

Leur activité bactéricide est rapide et concentration-dépendante. Elles présentent également un effet post-antibiotique.<sup>59</sup>

### 1.1.1.3.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Leur biodisponibilité (F) est excellente (par exemple, la Lévofoxacine a une F orale de 99% avec des concentrations plasmatiques maximales obtenues en 1 à 2h <sup>61</sup>). Leur spectre très

large associé à une excellente diffusion tissulaire et cellulaire les positionnent dans de multiples indications (urinaires, abdominales, osseuse, respiratoire, oculaire, etc...).<sup>45, 59</sup>

#### **1.1.1.3.3. Résistance**

Du fait de leur utilisation importante, elles sont à l'origine de l'émergence de nombreuses résistances (*E.coli*, entérobactéries, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *S.pneumoniae*...).<sup>45,59</sup> Dans les infections broncho-pulmonaires leur utilisation doit être évitée si une prise de FQ a déjà eu lieu dans les 3 derniers mois.<sup>59</sup>

#### **1.1.1.3.4. Principaux effets indésirables**

Leur utilisation doit être également limitée à cause des nombreux effets indésirables qu'elles génèrent.

##### **1.1.1.3.4.1. Photosensibilisation**

Elle peut être très rapide et générer un simple érythème jusqu'aux brûlures du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré. Même si ce risque est considéré comme rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) à très rare ( $< 1/10\ 000$ ) selon les molécules, l'exposition solaire est fortement déconseillée et si elle ne peut être évitée un indice de protection solaire « haute protection (50) » est nécessaire. Cette prévention est également nécessaire dans les 48h suivant l'arrêt du traitement. La Moxifloxacine est la FQ la moins photosensible de par sa structure chimique.<sup>45,59,60</sup>

##### **1.1.1.3.4.2. Arthropathies et tendinopathies**

Le tendon d'Achille est la localisation la plus fréquente mais d'autres atteintes sont possibles. En moyenne, une latence de 3 à 5 jours existe entre l'introduction de l'antibiotique et l'apparition de la douleur tendineuse. Mais des délais d'apparition de 12 heures à 2 mois ont été rapportés aux doses habituelles. C'est un effet indésirable rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) mais le pharmacien doit prévenir le patient de ce risque et lui déconseiller toute activité physique pendant toute la durée du traitement. En effet, la guérison peut être lente et s'accompagner de séquelles. Chez les personnes âgées, en cas de corticothérapie concomitante, ou en cas de reprise de la marche après un alitement prolongé, le risque est accru.<sup>45,59</sup>

Une étude cas-témoins publiée dans « Drug Safety » en 2006 a étudié l'association entre l'utilisation de fluoroquinolones et la survenue de tendinites sur 127 100 individus. Elle montre qu'un individu traité avec une fluoroquinolone à 4 fois plus de chance de souffrir d'une rupture du tendon d'Achille qu'un individu témoin. Ils ont estimé qu'au moins qu'1 personne sur 5958 traitées par des fluoroquinolones souffrirait d'une rupture du tendon d'Achille (ce qui correspond à la définition d'un effet indésirable rare).<sup>62</sup>

##### **1.1.1.3.4.3. Allongement de l'intervalle QT**

Toutes les FQ, en particulier les FQ de 3<sup>ème</sup> génération, peuvent induire un allongement de l'espace QT et engendrer une arythmie. La Moxifloxacine est la FQ qui présente le plus de risque.<sup>45,59,60</sup> En effet, la fréquence d'apparition de cet effet indésirable est comprise entre 1 personne sur 100 et 1 personne sur 1000.

Elles seront utilisées avec précaution chez les patients présentant des pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque, antécédent d'infarctus du myocarde, bradycardie), chez les patients sous traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Lorsqu'un patient hypokaliémique se voit prescrire de la Moxifloxacine, la fréquence d'apparition de cet effet indésirable est comprise entre 1 personne sur 10 et 1 personne sur 100 (ce qui correspond à la définition d'un effet indésirable fréquent).

#### **1.1.1.3.4.4. Baisse du seuil épileptogène**

En abaissant le seuil épileptogène, les FQ peuvent déclencher des crises convulsives. C'est un effet indésirable considéré comme étant rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) mais les FQ sont formellement contre-indiquées chez les patients aux antécédents d'épilepsie. Ce risque est augmenté en cas d'associations aux AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens).<sup>59,60</sup>

#### **1.1.1.3.4.5. Troubles neuropsychiatriques**

Des maux de tête, des vertiges, et un risque de confusion sont fréquents chez la personne âgée.<sup>59</sup>

La prudence est recommandée chez les patients psychotiques car les FQ peuvent engendrer de l'anxiété, une instabilité émotionnelle, des hallucinations et de rares cas d'actes d'auto-agression.<sup>63</sup>

#### **1.1.1.3.4.6. Troubles de la glycémie**

La glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients sous hypoglycémiant (particulièrement la classe des sulfamides hypoglycémiant) ou insuline.<sup>63</sup>

#### **1.1.1.3.5. Principales interactions médicamenteuses**

- Les cations métalliques (sels de fer, zinc, magnésium, calcium, aluminium) diminuent l'absorption digestive des FQ. Le pharmacien doit donc rappeler de ne pas administrer en même temps les FQ et les anti-acides à base de magnésium ou d'aluminium, les comprimés de sucralfates, les compléments alimentaires à base de calcium, magnésium... ainsi que la prise concomitante de produits laitiers.<sup>45,59</sup> Pour la Moxifloxacine, un intervalle de 6h doit être respecté.<sup>63</sup>
- Les individus sous médicaments torsadogènes et allongeant l'espace QT, ainsi que les individus sous médicaments provoquant des hypokaliémies, doivent être surveillés pendant la prise de FQ. Le patient doit informer son médecin ou son pharmacien

devant l'apparition de tout effet indésirable. Les médicaments torsadogènes sont les suivants :<sup>63</sup>

- Anti arythmiques de classe IA et III : Quinidine, Disopyramide, Amiodarone, Sotalol...
- Antipsychotiques : Phénothiazines, Pimozide, Halopéridol, ...
- Antidépresseurs : Amitriptyline, Escitalopram, ...
- Anti-infectieux : Clarithromycine, Erythromycine, ...
- Appareil digestif : Dompéridone, Ondansétron,
- Certains anti-histaminique H1 : Mizolastine,
- Méthadone

Les médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie sont les suivants : diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques, laxatifs et lavements à forte dose, corticoïdes, Amphotéricine B.<sup>59, 63</sup>

- Les FQ diminuent le métabolisme des anti-vitamines K. Les contrôles de l'INR doivent être plus fréquents avec les médicaments suivants : Fluindione (Previscan®), Warfarine (Coumadine®), Acénocoumarol (Sintrom®).<sup>45</sup>

## 1.1.2 Stratégies thérapeutiques selon la pathologie

### 1.1.2.1 Généralités

Les modalités de prescription d'un antibiotique reposent sur le choix d'un spectre de l'antibiotique le plus étroit possible ainsi que sur une durée de traitement la plus courte possible afin d'éviter la sélection de souches résistantes. Entre 48h et 72h après le début du traitement, l'efficacité du traitement antibiotique sur les symptômes devrait être réévaluer.

Afin d'éviter la sélection de souches bactériennes résistantes, il est capital de ne pas prescrire le même antibiotique ou la même classe dans les 3 mois d'une précédente utilisation chez un même patient.

### 1.1.2.2 Otite moyenne aiguë

#### 1.1.2.2.1. Traitements antibiotiques

L'otite moyenne aiguë congestive est principalement d'origine virale. Par conséquent, aucune antibiothérapie n'est recommandée.

Seule une otite moyenne aiguë purulente confirmée par la visualisation des tympan nécessite une antibiothérapie. Selon l'appréciation du médecin, si la symptomatologie est peu bruyante, une abstention thérapeutique peut être envisagée. Une réévaluation dans 48-72h sera effectuée avec prescription d'antibiotiques si présence d'une aggravation ou si aucune amélioration n'est perçue.<sup>64,65,66</sup>

La stratégie thérapeutique est détaillée ci-dessous.

- **Traitement antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention si symptomatologie bruyante**
  - **Amoxicilline per os** : 1g, 2 à 3 fois/J pendant 5 jours.
  - Si association otite-conjonctivite, probable infection par *Haemophilus influenzae* : **Amoxicilline-Acide Clavulanique**, 3 g/J, pendant 5 jours
- **En cas d'allergie bénigne à la Pénicilline**
  - **Céfuroxime per os** : 250 mg, 2 fois/J pendant 5 jours.
  - **Ou Cefpodoxime per os**: 200 mg, 2 fois/j pendant 5 jours.
- **En cas de contre-indication aux bêta-lactamines**
  - **Pristinamycine per os** : 1 g, 2 fois/j pendant 5 jours.
  - Ou **Cotrimoxazole** 800mg/160 mg (sulfaméthoxazole + triméthoprime) 2 fois/j pendant 5 jours
- **En cas d'échec** :
  - **Amoxicilline-Acide Clavulanique per os** : 1g, 2 à 3 fois/j pendant 5 jours.

#### 1.1.2.2.2. *Traitements symptomatiques*

- **Dans tous les cas, un traitement antalgique et antipyrétique est conseillé** :
  - **Paracétamol** en 1<sup>er</sup> intention, 1g par prise, maximum 4g/24h, en espaçant les prises de 4 à 6h. <sup>14,15</sup>
  - *ou* Anti-inflammatoire non stéroïdiens tels que l'**Ibuprofène**, l'**Acide Niflumique** (Nifluril® à 250mg), l'**Acide Tiaprofénique** (Flanid®, Surgam® à 100 et 200mg), 3 à 4 prises/24h en espaçant les prises de 6h. <sup>67</sup>
- **Concernant l'otite moyenne aiguë congestive, un traitement antalgique local peut être prescrit par le médecin après vérification de l'intégrité du tympan. Par exemple** :
  - **Otipax®** : association de Lidocaïne qui a une action d'anesthésique local avec de la Phénazone qui possède des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Posologie : 4 gouttes dans le conduit auditif, 2 à 3 fois/j. <sup>67,68</sup>
  - **Otylol®** : association de Procaine et de Tétracaïne qui ont une action d'anesthésique local avec de l'Ephédrine (vasoconstricteur sympathomimétique ayant pour effet de diminuer la congestion au niveau du tympan). <sup>67,69</sup> Posologie : 2 ou 3 gouttes en "bain d'oreille" de 10 à 15 minutes, matin et soir.
- **Un traitement homéopathique peut être associé afin de diminuer l'otalgie et la fièvre**:
  - **Oscillococcinum®** : 3 doses avec 6h d'intervalles entre chaque dose en cas d'otite virale. <sup>70</sup>

- **Arsenicum album 9CH** : 5 granules, 4 fois/j, lorsque la douleur est diminuée par la chaleur locale et lors de la présence d'écoulement purulent.<sup>70, 71</sup>
- **Belladonna 9CH** : 5 granules toutes les heures, puis espacement des prises si amélioration en présence d'une fièvre, d'une douleur à type pulsatile, battante.<sup>71</sup>
- **Capsicum anuum 9 CH** : 5 granules toutes les deux heures, puis espacement des prises si amélioration. Cette souche est spécifique à la voie ORL, pour des douleurs importantes au niveau de l'oreille, associés à une rhinopharyngite.<sup>71</sup>

**A RETENIR sur l'otite moyenne aiguë purulente confirmée par visualisation des tympans et ayant une symptomatologie bruyante**

**Amoxicilline** per os : 1g, 2 à 3 fois/J pendant 5 jours : otite moyenne aiguë

+

Paracétamol : 500 mg à 1g par prise si fièvre ou douleur, 4g/24h maximum

### 1.1.2.3 Sinusite aiguë d'origine infectieuse

#### 1.1.2.3.1. Traitements antibiotiques

##### 1.1.2.3.1.1. Sinusite maxillaire

L'antibiothérapie n'est pas recommandée face à une sinusite maxillaire si :

- Absence de symptomatologie typique
- et évolution favorable en 48h sous traitement symptomatique<sup>72</sup>

L'antibiothérapie est recommandée si au moins deux des trois critères suivants<sup>18, 73, 74</sup>:

- Augmentation de l'écoulement unilatéral de la rhinorrhée et augmentation de sa purulence,
- Persistance de la douleur malgré un traitement symptomatique d'aux moins 48h,
- Douleur accentuée tête penchée en avant et/ou douleur à caractère pulsatile et/ou douleur à son apogée en fin d'après-midi et la nuit et/ou caractère unilatéral de la douleur.

La stratégie thérapeutique est détaillée ci-dessous :

- **Traitement antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention face à une sinusite aiguë purulente**
  - **Amoxicilline** per os : 1g, 2 à 3 fois/J pendant 7 jours
  - Si sinusite associée à une douleur dentaire unilatérale : **Amoxicilline-Acide Clavulanique**, 3 g/j, pendant 7 jours

- **En cas d'allergie bénigne à la pénicilline**
  - **Céfuroxime** *per os* : 250 mg, 2 fois/j pendant 5 jours
  - **ou Cefpodoxime** *per os*: 200 mg, 2 fois/j pendant 5 jours
- **En cas de contre-indication aux bêta-lactamines**
  - **Pristinamycine** *per os* : 1 g, 2 fois/j pendant 4 jours
  - **ou Lévofloxacine** *per os* : 500 mg/J pendant 7 jours
  - **ou Moxifloxacine** *per os* : 400 mg/J pendant 7 jours

*Les fluoroquinolones sont à éviter autant que possible, en particulier la Moxifloxacine, afin de préserver cette famille pour les infections à germes résistants comme les tuberculoses résistantes.*

- **En cas d'échec en 2<sup>ème</sup> intention après documentation bactériologique et/ou radiologique**
  - **Amoxicilline-acide clavulanique** *per os* : 1g, 2 à 3 fois/j pendant 7 jours
- **En cas de sinusite grave, après documentation bactériologique et/ou radiologique**
  - **Lévofloxacine** *per os* : 500 mg/J pendant 7 jours
  - **ou Moxifloxacine** *per os* : 400 mg/J pendant 7 jours

Les signes cliniques faisant suspecter une sinusite grave sont les suivants : syndrome méningé, exophtalmie, œdème palpébral, troubles de la mobilité oculaire, douleurs insomniantes.

#### 1.1.2.3.1.2. Sinusite frontale et sphénoïdale

La stratégie thérapeutique est détaillée ci-dessous.

- **Traitement antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention**
  - **Amoxicilline-acide clavulanique** *per os* : 1g, 3 fois/j pendant 7 jours.

Le traitement en cas d'allergie à la pénicilline ou en cas de contre-indication aux bêta-lactamines est le même que pour la sinusite maxillaire. (Cf 1.1.2.3.1.1)

#### 1.1.2.3.2. *Traitements symptomatiques*

Dans tous les cas, un **traitement antalgique** est conseillé. Les antalgiques de paliers 1 sont habituellement suffisants :

- **Paracétamol** en 1<sup>ère</sup> intention, 1g par prise, maximum 4g/24h, en espaçant les prises de 4 à 6h. <sup>15,75</sup>
- **Acide acétylsalicylique**, 500mg ou 1g par prise, maximum 3g/24h.

Le **lavage de nez** à l'eau de mer ou au sérum physiologique est impératif. Il permet d'améliorer les symptômes et d'en diminuer la durée. Les solutions à base d'eau de mer hypertonique ont une action mucolytique et décongestionnante.

Les **décongestionnants** sont utilisés en cas d'obstruction naso-sinusiennes de par leurs effets vasoconstricteurs. A cause de leurs effets indésirables cardiovasculaires rares mais graves, la durée du traitement doit être courte, de 3 à 7 jours. Les patients avec des antécédents d'accident ischémique, une insuffisance coronarienne, une hypertension artérielle non contrôlée ou un risque de glaucome se voient contre-indiqués l'utilisation de tout décongestionnant.<sup>15,75</sup> Parmi les décongestionnants on retrouve :

- **Derinox<sup>®</sup>** : association de Naphazoline (sympathomimétique alpha) et de Prednisolone (glucocorticoïde) à la dose de 1 pulvérisation dans chaque narine, 3 à 6 fois par jour.
- **Aturgyl<sup>®</sup>, Pernazène<sup>®</sup>** : Oxymétazoline (sympathomimétique alpha) à la dose de 1 pulvérisation dans chaque narine, 3 à 6 fois par jour.

Les **corticoïdes** sont des anti-inflammatoires stéroïdiens largement utilisés en ORL de par leurs effets anti-inflammatoires et antiallergiques. Ils diminuent la vasodilatation et l'hyperperméabilité vasculaire provoquées par les prostaglandines et diminuent ainsi l'œdème et la douleur. Au cours de la sinusite ils peuvent être utilisés par voie locale et générale. Par voie locale ils permettent d'agir sur la muqueuse nasale par le biais de solution pour pulvérisation ou d'instillation nasale. Idéalement ce traitement ne devrait pas dépasser 10 jours en raison du risque d'affaiblissement du système immunitaire au niveau local. Parmi les corticoïdes par voie locale on retrouve :

- **Beclorhino<sup>®</sup>, Rinoclénil<sup>®</sup>** : Béclométhasone à la dose de 1 pulvérisation 4 fois/j,
- **Pivalone<sup>®</sup>** : Tixocortol à la dose de 1 pulvérisation 4 fois/j.

La corticothérapie par voie orale en cure courte de 3 jours est utilisée comme traitement adjuvant à l'antibiothérapie dans les sinusites hyperalgiques.<sup>15,75</sup> La **Prednisolone** à 20 mg ou la **Prednisone** à 20 mg, à la posologie de 1mg/kg/J le matin au petit-déjeuner peut-être proposée.

En complément du traitement antibiotique, un traitement homéopathique peut également être associé afin de diminuer l'intensité des symptômes. On peut retenir les souches et spécialités suivantes :

- **Sinuspax<sup>®</sup>** : 2 comprimés à croquer, 2 à 3 fois/J, à distance des repas.
- **Pulsatilla 9CH** : 3 granules, 6 fois/J, lors d'un écoulement nasal jaunâtre et épais associé à une amélioration par le froid.
- **Kalium bichromicum 9CH** : 3 granules, 6 fois/j, lors d'un écoulement épais, visqueux et verdâtre.
- **Hepar sulfur 9CH** : 3 granules, 6 fois/j, si le nez est gonflé et douloureux.<sup>76</sup>

**A RETENIR sur la sinusite aiguë infectieuse :**

**Amoxicilline** per os : 1g, 2 à 3 fois/J pendant 7 jours, si symptomatologie typique et évolution non favorable après 48h de traitement symptomatique

+

Lavage de nez

+

Paracétamol : 500 mg à 1g par prise si fièvre ou douleur, 4g/24h maximum

### 1.1.2.4 Rhinopharyngite

La Cochrane Library est une organisation internationale et indépendante comprenant plusieurs bases de données spécialisées en Médecine et Santé. Elle réalise des revues systématiques afin de fournir une synthèse de toutes les recherches menées pour répondre à une question médicale précise (Figure 14).

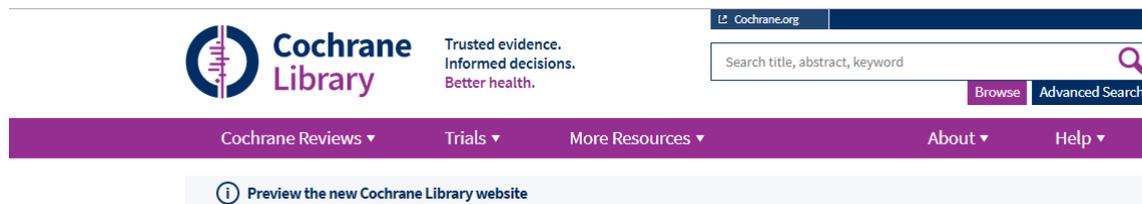


Figure 14 : Capture d'écran du site web Cochrane Library <sup>77</sup>

Une revue systématique de la Cochrane Library publiée en 2013 a inclus 11 études portant sur 1047 cas de « rhume banal » et 791 cas de « rhinite purulente aiguë ». <sup>78</sup> Son objectif était d'évaluer l'efficacité des antibiotiques par rapport à un placebo sur la réduction des symptômes nasaux-pharyngiens, ainsi que de déterminer s'il existait des effets délétères significatifs associés à la prise d'antibiotiques. Ces 11 essais contrôlés randomisés ont été réalisés entre 2005 et 2013.

Les individus qui avaient reçus un traitement antibiotique pour traiter une rhinopharyngite ne montraient aucune amélioration significative des symptômes en comparaison avec le groupe placebo. Ils présentaient un risque d'effets indésirables significativement plus élevé par rapport au groupe placebo. Les auteurs avaient conclu sur le fait que l'utilisation systématique d'antibiotiques pour cette pathologie n'était pas recommandée. Le traitement de la rhinopharyngite associe principalement : <sup>79</sup>

- Recours aux mesures d'hygiènes : l'usage de mouchoirs jetables, le lavage des mains réguliers, se couvrir la bouche lors d'une toux ou d'un éternuement sont des mesures d'hygiènes classiques et indispensables,

- Lavage de nez avec du sérum physiologique ou une solution d'eau de mer contenant des oligo-éléments,
- Humidification de l'air et réhydratation,
- La prise d'antipyrétique en cas de fièvre : **Paracétamol** en 1<sup>ère</sup> intention, 1g par prise, maximum 4g/24h, en espaçant les prises de 4 à 6h et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien (**Ibuprofène**) ou **Aspirine**, 3 à 4 prises/24h en espaçant les prises de 6h.

### 1.1.2.5 Angines érythémateuses et érythématopultacées

#### 1.1.2.5.1. *Traitement antibiotique*

##### 1.1.2.5.1.1. **Recommandations**

La prescription d'antibiotiques n'est pas recommandée chez un adulte présentant :

- Une angine aiguë avec le score de Mac Isaac <2,
- Une angine aiguë avec le score de Mac Isaac ≥2 ET un TDR négatif.

Toutefois, La prescription d'antibiotiques peut être discutée à l'appréciation du médecin si le patient présente des facteurs de risque de RAA (rhumatisme articulaire aigu).

*La prescription d'antibiotiques est recommandée chez un adulte présentant un score de Mac Isaac ≥2 ET un TDR positif.*

La stratégie thérapeutique est détaillée ci-dessous :

- **Traitement antibiotique de 1<sup>ère</sup> intention face à une angine aiguë TDR positif**
  - **Amoxicilline** per os : 1g, 2 fois/J pendant 6 jours
- **En cas d'allergie bénigne à la pénicilline**
  - **Céfuroxime** per os : 250 mg 2 fois/J pendant 4 jours
  - ou **Cefpodoxime** per os : 100 mg 2 fois/J pendant 5 jours
- **En cas de contre-indication aux bêta-lactamines**
  - **Azithromycine** per os : 250mg, 2 fois/J pendant 3 jours
  - ou **Clarithromycine** per os : 500 mg/J pendant 5 jours
  - ou **Josamycine** per os : 1g, 2 fois/J pendant 5 jours

##### 1.1.2.5.1.2. **Etudes sur l'utilité des antibiotiques**

Une revue systématique de la Cochrane Library publiée en 2013 a inclus 27 essais portant sur 13835 cas d'angines.<sup>80</sup> Son objectif était d'évaluer les bénéfices des antibiotiques dans le traitement de l'angine pour les malades en milieu ambulatoire. Des essais contrôlés randomisés portant sur des antibiotiques, par rapport à un groupe placebo, et évaluant les

symptômes ou complications typiques de l'angine des années 1960 à 2013 ont été sélectionnés. Les auteurs ont conclu que les antibiotiques avaient des bénéfices modestes :

- A trois jours, 82% des individus des groupes placebos n'avaient plus de symptômes,
- Les antibiotiques diminuaient le risque d'apparition d'otite moyenne aiguë de deux-tiers et de sinusites aiguë de moitié par rapport au groupe placebo,
- Les antibiotiques abrégeaient la durée des symptômes (mal de gorge, fièvre) d'environ 16 heures par rapport au groupe placebo,
- Les antibiotiques peuvent être justifiés pour réduire l'incidence du RAA (rhumatisme articulaire aigu) dans les pays en développement et chez les populations autochtones de certains pays développés. En France, le RAA est rare, son incidence annuelle est égale à 1/100 000 individus. La diminution des symptômes étant modeste et le risque de résistance bactérienne étant élevée, la prescription d'antibiotique en vue de minimiser le risque de RAA ne doit se faire que chez les personnes réellement à risque.

#### 1.1.2.5.2. *Traitements symptomatiques*

Dans tous les cas, un traitement antalgique est conseillé. Les antalgiques de paliers 1 sont habituellement suffisants :

- **Paracétamol** en 1<sup>er</sup> intention, 1g par prise, maximum 4g/24h, en espaçant les prises de 4 à 6h. Il n'y a pas lieu de donner des AINS à dose anti-inflammatoire, ni des corticoïdes par voie générale. <sup>22, 25</sup>

Les antiseptiques et/ou anesthésiques par voie locale sous forme de pastilles ou collutoires à base d'*hexamidine*, *hexetidine*, *benzalkonium* et/ou *lidocaïne*, *tetracaïne* permettent de soulager la douleur (**Drill**<sup>®</sup>, **Streptils**<sup>®</sup>, **Colludol**<sup>®</sup>, etc...).

Afin de soulager la douleur entraînée par l'inflammation des amygdales, un traitement anti-œdémateux est régulièrement proposé. Il s'agit de sirops ou de comprimés à base d'une enzyme, l'alfa-amylase. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement démontré mais elle permettrait de diminuer la vasodilatation et l'hyperperméabilité des vaisseaux de la gorge. Dans cette indication on retrouve le **Maxilase**<sup>®</sup> à la dose de 1 comprimé/cuillère, 3 fois/J. <sup>81</sup>

En dehors du repas, un traitement homéopathique peut être associé en complément des médicaments allopathiques afin de diminuer l'intensité de la douleur : <sup>82</sup>

- **Mercurius solubilis 5CH** : 3 à 4 granules de chaque toutes les 2 heures tant que subsiste les ganglions douloureux.
- **Belladonna 5 CH** : 5 granules, toutes les 2 heures tant que subsiste la fièvre et/ou une déglutition douloureuse.

**A RETENIR sur l'angine**

**Amoxicilline** *per os* : 1g, 2 fois/J pendant 6 jours, si score de Mac Isaac  $\geq 2$  ET TDR positif

+

Paracétamol : 500 mg à 1g par prise si fièvre ou douleur, 4g/24h maximum

### 1.1.2.6 Laryngite glottique

La laryngite glottique étant à 70% causée par des agents viraux, l'antibiothérapie n'a montré aucun bénéfice notable sur le traitement de ce type de laryngite. <sup>26,27</sup>

Une revue publiée en 2015 a examiné plusieurs études évaluant l'efficacité de différents traitements antibiotiques contre la laryngite aiguë chez l'adulte. <sup>83</sup> Il s'agissait d'essais contrôlés randomisés émanant des années 1980 jusqu'à l'année 2014, comprenant au total 351 participants. Dans l'ensemble, les antibiotiques amélioreraient deux critères subjectifs que sont la gravité de la toux et l'importance de l'enrouement de la voix. A contrario, l'évaluation de la qualité de la voix, définie comme critère de jugement objectif, ne présentait aucun bénéfice notable. Il a donc été conclu que les antibiotiques, au regard de leurs bénéfices modestes, ne compensaient pas la survenue des effets indésirables et des conséquences négatives de l'antibiorésistance.

Une antibiothérapie peut être discutée si et seulement si le terrain du patient est fortement immunodéprimé, ou en cas d'une persistance de la symptomatologie sur plusieurs semaines.

<sup>27</sup>

#### 1.1.2.6.1. Traitements symptomatiques

En premier lieu, un repos vocal de 2 à 3 jours est fortement recommandé. Les facteurs favorisant l'irritation des voies respiratoires doivent être évités : la fumée de tabac, l'alcool, les basses températures, l'air sec. L'humidification de l'air et un apport hydrique important calmeront la douleur.

Dans tous les cas, un traitement antalgique est conseillé. Les antalgiques de paliers 1 sont habituellement suffisants :

- **Paracétamol** en 1<sup>er</sup> intention, 1g par prise, maximum 4g/24h, en espaçant les prises de 4 à 6h. <sup>14,15</sup>
- Et/ou anti-inflammatoire non stéroïdiens tels que l'**Ibuprofène**, 3 à 4 prises/24h en espaçant les prises de 6h.

Un traitement anti-œdémateux ainsi qu'un traitement local antiseptique et anti-inflammatoire sont proposés. Il s'agit des mêmes spécialités citées plus haut dans le traitement symptomatique de l'angine.

Un traitement corticoïde par inhalation pourra se voir être prescrit par le médecin en dehors de l'indication officielle (hors AMM), comme par exemple le **Qvar**<sup>®</sup>, spray à base de Béclométazone.

Un traitement homéopathique peut être associé pour limiter la dysphonie. On retrouve les spécialités suivantes :

- **Homéogène 9**<sup>®</sup> : 1 comprimé à sucer deux à quatre fois par jour, en cas d'enrouement et maux de gorge.
- **Homéovox**<sup>®</sup> : 2 comprimés 3 à 6 fois par jour, en cas d'extinction de voix, enrouement, fatigue des cordes vocales.
- **Sambucus, pâte de réglisse**<sup>®</sup> : 5 pâtes à sucer par jour en cas de toux rauque et d'enrouement. Attention, en raison de la présence de réglisse, cette spécialité est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle.

### 1.1.2.7 Grippe

Les antibiotiques n'ont pas leur place dans le traitement curatif de la grippe, qui est une maladie virale.

Les pneumonies, sinusites aiguës purulentes, et les otites moyennes aiguës peuvent être une complication de la grippe lors de surinfections bactériennes. Les antibiotiques ne doivent pas être prescrits pour prévenir ces surinfections bactériennes. En effet, ils ne raccourcissent pas la durée de la maladie grippale et aucune étude n'a montré qu'ils réduisaient la fréquence des surinfections ou la mortalité. <sup>84</sup>

Le traitement de la grippe associe principalement :

- Le repos, <sup>85</sup>
- La réhydratation, <sup>85</sup>
- La prise d'antipyrétique en cas de fièvre : **Paracétamol** en 1<sup>ère</sup> intention, 1g par prise, maximum 4g/24h, en espaçant les prises de 4 à 6h et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien (**Ibuprofène** ou **Aspirine**<sup>®</sup>), 3 à 4 prises/24h en espaçant les prises de 6h. <sup>85</sup>

On peut associer de la phytothérapie et de l'homéopathie afin d'atténuer les symptômes :

- **L52**<sup>®</sup> : 20 gouttes 5 à 8 fois par jour. Il s'agit d'un complexe de 10 souches homéopathiques traditionnellement utilisées dans les états grippaux, les courbatures fébriles, les toux non productives. <sup>86</sup>
- **Actirub**<sup>®</sup> : 2 à 3 cp par jour. Il s'agit d'un complexe de 11 ingrédients dont l'Echinacée, le sureau, le zinc et la vitamine C qui participe à renforcer l'immunité. L'andrographis ainsi que le thym participent à dégager les voies respiratoires. <sup>87</sup>

### 1.1.2.8 Trachéite d'origine infectieuse

Le traitement de la trachéite revient en réalité à traiter sa cause sous-jacente, c'est-à-dire la rhinopharyngite, la laryngite ou la bronchite. Afin de soulager la douleur déclenchée par l'inflammation de la trachée, il convient d'humidifier l'air et de boire abondamment. Un aérosol à base de sérum physiologique peut-être réalisé afin d'humidifier directement la muqueuse.<sup>37</sup>

Un des symptômes principaux de la trachéite étant la toux, un sirop antitussif peut-être proposé :<sup>88</sup>

- Antitussifs opiacés, uniquement sur ordonnance : **Euphon**<sup>®</sup> (Codéine), **Tussidane**<sup>®</sup> (Dextrométophane), **Dimetane**<sup>®</sup> (Pholcodine). Toutefois, ces dérivés provoquent de nombreux effets indésirables tels que des vertiges, de la somnolence et sont contre-indiqué aux porteurs de pathologies respiratoires.
- Antitussifs antihistaminiques : **Toplexil**<sup>®</sup> (Oxoméazine). Ces dérivés sont à privilégier le soir à cause du risque de somnolence et sont contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé et d'adénome de la prostate.

En raison du risque de survenu de nombreuses interactions médicamenteuses et effets indésirables avec les médicaments cités ci-dessus, il est préférable pour les populations polymédiquées et les personnes âgées de choisir des sirops de phytothérapie ou d'homéopathie : **Stodal**<sup>®</sup>, **Drosetux**<sup>®</sup>, **Phytoxil**<sup>®</sup>.

### 1.1.2.9 Bronchite aiguë

#### 1.1.2.9.1. *Etudes sur l'utilité des antibiotiques*

Une revue systématique de la Cochrane Library publiée en 2017 a inclus 17 études portant sur 5099 cas de bronchites aiguës.<sup>89</sup> Son objectif était d'évaluer l'efficacité des antibiotiques par rapport à un placebo sur la réduction de l'intensité et de la durée de la toux, ainsi que de déterminer s'il existait des effets délétères significatifs associés à la prise d'antibiotiques. Ces 17 essais contrôlés randomisés ont été réalisés entre 1966 et 2014.

Les bénéfices sont modestes et ne compensent pas les effets indésirables rapportés tels que les nausées, les maux de tête, les éruptions cutanées et les mycoses vaginales engendrés par les antibiotiques. En effet, les antibiotiques semblent améliorer l'intensité et la durée de la toux grasse mais en moyenne, l'amélioration de la durée des symptômes est de 0,5 jour sur une période de 8 à 10 jours, par rapport au groupe placebo.

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ainsi que l'ANSM soulignent le fait qu'il n'y a pas d'avantage significatif à utiliser un antibiotique ni sur l'évolution de la maladie, ni dans la survenue de complications. Les résultats sont les même que l'individu soit

fumeur ou non. L'abstention de toute antibiothérapie en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle depuis 1991.<sup>90,91</sup>

### 1.1.2.9.2. Traitements symptomatiques

*Le traitement de la bronchite aiguë est purement symptomatique, seuls les antalgiques et antipyrétiques ainsi que les antitussifs centraux sont recommandés.*<sup>92</sup>

Les antalgiques et antipyrétiques recommandés sont les suivants :<sup>92</sup>

- **Paracétamol** en 1<sup>er</sup> intention, 1g par prise, maximum 4g/24h, en espaçant les prises de 4 à 6h.
- et/ou anti-inflammatoire non stéroïdiens tels que l'**ibuprofène**, 3 à 4 prises/24h en espaçant les prises de 6h.

Lors de la première phase de toux sèche, on retrouve en tant qu'antitussif centraux les sirops codéinés (**Euphon**<sup>®</sup>, **Polery**<sup>®</sup>) ou à base de dérivés de la codéine (Dextrométhorphan, Noscapine, Pholcodine). Ils sont à proposer si et seulement si le patient n'est pas atteint d'insuffisance respiratoire. Les médicaments contenant de la codéine (ou dérivés) sont maintenant disponible uniquement sur ordonnance depuis juillet 2017.

*Les corticoïdes systémiques et/ou inhalés (ex : Qvar<sup>®</sup>), les anti-inflammatoire non stéroïdiens, ainsi que les mucolytiques et expectorants (ex : Bronchokod<sup>®</sup>, Muxol<sup>®</sup>) sont largement prescrits mais ne font l'objet d'aucune recommandations officielles.*<sup>92,93</sup> Selon la revue *Prescrire*, l'Ambroxol (**Muxol**<sup>®</sup>) serait à éviter. Il n'a pas d'efficacité clinique démontrée par rapport à un placebo et expose à des réactions allergiques et à des réactions cutanées graves. En 2015, lors du Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC), la France a considéré que la balance bénéfices-risques de l'Ambroxol était défavorable dans toutes les indications.<sup>94</sup>

En cas d'obstruction des voies respiratoires, le patient peut se voir prescrire un bronchodilatateur en dehors des indications officielles. Selon la revue **Minerva**, « l'intérêt d'une utilisation en routine de bêta2-mimétiques chez les adultes souffrant de toux aiguë n'est pas clairement démontré et serait très limité ».<sup>95</sup>

### 1.1.2.10 Pneumopathies aiguës communautaires

#### 1.1.2.10.1. Traitements antibiotiques

Un patient se présentant avec une pneumopathie avec une prise en charge en ambulatoire répondra aux critères suivants :

- Un âge < 65 ans et aucun facteur de risque,
- ou un âge < 65 ans et avec un seul facteur de risque,
- ou un âge > 65 ans et aucun facteur de risque.

Le choix de l'antibiothérapie dépendra de cette classification mais aussi du contexte d'apparition de la pneumopathie :

- En dehors ou au décours d'un contexte grippal,
- Symptomatologie franche laissant présumer une infection à pneumocoque ou symptomatologie atypique laissant présumer une infection par des germes intracellulaires.

Les patients ayant plus de 65 ans et aucun facteur de risque, mais développant une pneumopathie suite à un contexte grippal, ne seront pas traités ici car l'hospitalisation est recommandée.<sup>96</sup>

#### 1.1.2.10.1.1. Antibiothérapie hors contexte grippal

Ci-dessous sont présentés les recommandations concernant le traitement de la pneumopathie typique et atypique des individus ayant moins de 65 ans sans facteur de risque, hors contexte grippal.

**AGE < 65 ANS ET AUCUN FACTEUR DE RISQUE :**<sup>97,44,98</sup>

- **Pneumopathie typique :**
  - **Traitement de 1<sup>ère</sup> intention**
    - **Amoxicilline** *per os* : 1g, 3 fois/J pendant 7 jours
  - **Alternative en cas de contre-indication**
    - **1<sup>er</sup> choix : Pristinamycine** *per os* : 1g, 3 fois/J, 7 à 14 jours
    - **2<sup>nd</sup> choix : Télithromycine** *per os* : 800 mg, 1 fois/J, pendant 7 à 10 jours
  - **Traitement si échec à 48-72h**
    - **1<sup>er</sup> choix : Pristinamycine** *per os* : 1g, 3 fois/J, 7 à 14 jours
    - **2<sup>nd</sup> choix :**
      - **Télithromycine** *per os* : 800 mg, 1 fois/J, pendant 7 à 10 jours,
      - *ou* antibiotique de la famille des macrolides tels que **Clarithromycine/Roxithromycine /Josamycine/Spiramycine** pendant 7 à 14 jours au total.
    - **3<sup>ème</sup> choix :** Fluoroquinolones anti-pneumococciques. Elles ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, au cours des 3 derniers mois.<sup>99</sup>
      - **Lévofloxacine** *per os* : 500 mg, 1 ou 2 fois/J, pendant 7 à 14 jours au total.
      - **Moxifloxacine** *per os* : 400 mg, 1 fois/J pendant 10 jours au total.

En cas de suspicion de pneumonie à SARM (*S. aureus* résistant à la méthicilline) l'antibiotique recommandé est la **Clindamycine per os** à la dose de 600 à 2400 mg/J.

- **Pneumopathie atypique :**
  - **Traitement de 1<sup>ère</sup> intention :** antibiotiques de la famille des macrolides.
    - **Clarithromycine per os :** 500 mg, 2 fois/J pendant 7 à 14 jours
    - **Roxithromycine per os :** 150 mg, 2 fois/J, pendant 7 à 14 jours
    - **Josamycine per os :** 1 g, 2 fois/J, pendant 7 à 14 jours au total
    - **Spiramycine per os :** 9 mui en 2 ou 3 prises/J, pendant 7 à 14 jours
  - **Traitement si échec à 48-72h**
    - **1<sup>er</sup> choix : Changement de macrolide**
      - **ou Amoxicilline per os :** 1g, 3 fois/J pendant 7 jours
      - **ou Pristinamycine per os :** 1g, 3 fois/J, 7 à 14 jours
    - **2<sup>nd</sup> choix :**
      - **Télithromycine per os :** 800 mg, 1 fois/J, pendant 7 à 10 jours
      - **ou fluoroquinolone anti-pneumococcique** telles que Lévofloxacine ou **Moxifloxacine**. Elles ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, au cours des 3 derniers mois.

Ci-dessous sont présentés les recommandations concernant le traitement de la pneumopathie hors contexte grippal des individus de moins de 65 ans ayant un seul facteur de risque ainsi que des individus de plus de 65 ans sans facteur de risque. Il s'agit des mêmes recommandations et l'antibiothérapie touche à la fois les germes extracellulaires et intracellulaires.

**AGE < 65 ANS ET AVEC UN SEUL FACTEUR DE RISQUE** <sup>97,44</sup>

**AGE > 65 ANS ET AUCUN FACTEUR DE RISQUE** <sup>97,44,100</sup>

- **Traitement de 1<sup>ère</sup> intention**
  - **Amoxicilline – Acide Clavulanique per os :** 1g, 3 fois/J pendant 7 à 14 jours.
- **Alternative en cas de contre-indication ou voie orale impossible**
  - **Ceftriaxone IV, SC, ou IM :** 1g/J pendant 7 jours
- **Traitement si échec à 48-72h**
  - Famille des macrolides (**Clarithromycine, Roxithromycine, Josamycine, Spiramycine**) à la même dose et posologie que précédemment.
  - Ou bien le choix se fait vers un antibiotique de la famille des fluoroquinolones mais elles ne devront être envisagés qu'en derniers recours chez les personnes âgées du fait du risque de confusion :

- **Lévofoxacine** *per os* : 500 mg/J, 1 ou 2 fois/J pendant 10 jours
- ou **Moxifloxacine** *per os* : 400 mg 1 fois/j pendant 10 jours.

Chez ces deux types de populations (individus < 65 ans/1 seul facteur de risque et individus > 65 ans/0 facteur de risque) en cas d'échec au bout de deux tentatives différentes d'antibiothérapie, l'hospitalisation est fortement recommandée. <sup>44</sup>

#### 1.1.2.10.1.2. Antibiothérapie au décours d'une grippe

Dans un contexte grippal, les bactéries suspectées sont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Hæmophilus Influenzæ*, et le streptocoque du groupe A. Au décours d'une grippe, tout individu de plus de 65 ans ne sera pas traité en ambulatoire. Ci-dessous sont présentés les recommandations concernant le traitement de la pneumopathie au décours d'une grippe des individus de moins de 65 ans avec 0 ou 1 seul facteur de risque.

**AGE < 65 ANS ET AUCUN FACTEUR DE RISQUE** <sup>97,44,101</sup>

**AGE < 65 ANS ET AVEC UN SEUL FACTEUR DE RISQUE** <sup>97,44,102</sup>

- **Traitement de 1<sup>ère</sup> intention**
  - **Amoxicilline – Acide Clavulanique** *per os* : 1g, 3 fois/J pendant 7 jours
- **Alternative en cas de contre-indication**
  - **1<sup>er</sup> choix : Pristinamycine** *per os* : 1 g 3 fois/j pendant 10 jours
  - **2<sup>nd</sup> choix : Télithromycine** *per os* : 800 mg 1 fois/j pendant 10 jours

En cas d'aggravation ou de non amélioration à 48 h l'hospitalisation est recommandée.

#### 1.1.2.10.2. Traitements symptomatiques

Le traitement antibiotique doit être correctement suivi et réévalué au bout de 48h. Le traitement symptomatique ne vient qu'en complément afin de soulager la fatigue et la fièvre du patient :

- Le traitement antalgique et antipyrétique comprend du **Paracétamol** en 1<sup>er</sup> intention à la dose de 1g par prise, maximum 4g/24h, en espaçant les prises de 4 à 6h.
- Le thym et/ou l'eucalyptus peuvent être utilisés sous forme de plante fraîche en tisanes ou bien sous forme d'huile essentielle par inhalation ou voie orale afin de dégager les voies respiratoires. Toutefois il faut être prudent avec les contre-indications aux huiles essentielles. Elles sont déconseillées aux enfants de moins de 12 ans et aux patients asthmatiques et épileptiques.
- La prise de vitamine C ou d'un complexe polyvitaminiques associé à des probiotiques permet de renforcer le système immunitaire.

### 1.1.3 Conclusion

Cet aperçu de la physiopathologie des maladies infectieuses de la sphère ORL et respiratoire a permis de se rendre compte que de nombreuses pathologies infectieuses sont avant tout d'origines virales et qu'il n'y a pas lieu de prescrire d'antibiotique. Ces pathologies virales sont la rhinopharyngite aiguë, la sinusite maxillaire de l'adulte lorsque l'évolution sous traitement symptomatique est favorable, l'otite moyenne aiguë externe, congestive et séromuqueuse, la bronchite aiguë de l'adulte sain (y compris chez le fumeur) ainsi que la trachéobronchite en l'absence d'otite moyenne aiguë associée.

Toutefois, lorsqu'une pathologie bactérienne est suspectée, il est important de se reporter aux recommandations permettant de prescrire une antibiothérapie adaptée. L'arbre décisionnel se reportant à chaque pathologie permet d'éviter de prescrire inutilement les trois antibiotiques les plus générateurs de résistances bactériennes :

- L'association Amoxicilline - Acide Clavulanique,
- Les céphalosporines,
- Les fluoroquinolones.

En effet, l'Amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante en première intention, sans avoir la nécessité de l'associer à l'Acide Clavulanique. Il en va de même pour les céphalosporines, notamment les C3G avec la Ceftriaxone, qui ne doivent être prescrites qu'en cas d'allergie avérée aux pénicillines. Ayant un effet marqué sur le microbiote, elles favorisent l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Les fluoroquinolones devraient être une famille d'antibiotiques à considérer en dernière intention et sa prescription inenvisageable lorsque celle-ci a déjà eu lieu dans les 3 derniers mois. <sup>103</sup>

## 1.3 Usage inapproprié des antibiotiques

---

### 1.1.4 Définition

L'usage inapproprié des antibiotiques trouve aujourd'hui sa définition dans ce qu'était l'ancien terme « *mésusage* ». En effet jusqu'en novembre 2012 le terme *mésusage* correspondait selon le Code de la Santé Publique (CSP), à « *une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128, à l'exclusion de la pharmacodépendance et de l'abus [...]* ». <sup>104</sup> A partir de 2013 un nouveau décret <sup>105</sup> désigne le terme « *mésusage* » comme étant dorénavant « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* ». Le *mésusage* trouve donc aujourd'hui sa définition au sein de l'addictovigilance. Pour cette thèse nous retiendrons donc le terme « *usage inapproprié* » pour se rapporter à une utilisation non conforme des antibiotiques.

Cette utilisation est dite non conforme car elle expose le patient à un risque potentiel ou avéré en ne suivant pas expressément les données de référence pertinentes. Sont considérées comme données de références pertinentes : <sup>106</sup>

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit,
- Les Recommandations de Bonnes Pratiques de la Haute Autorité de Santé (HAS),
- Les fiches de Service Médical Rendu (SMR), d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et les fiche de transparence de la Commission de la Transparence,
- Les Fiches de Bon Usage,
- Les conférences de consensus,
- Les Références Médicales Opposables de l'assurance maladie,
- L'avis d'experts,
- La littérature, ...

L'usage inapproprié des antibiotiques ne se définit pas exclusivement par le fait qu'une prescription s'écarte de ces données de références pertinentes, il est question d'intégrer tous les intervenants potentiels tout au long de la chaîne de soins. Un usage inapproprié peut donc apparaître lors de la prescription via le prescripteur, mais aussi lors de la dispensation via le pharmacien, et lors de l'administration au patient. <sup>107,106</sup> En secteur hospitalier, l'infirmière fait également partie des intervenants. Cet aspect ne sera pas abordé dans le cadre de cette thèse.

Une prescription sera dite inappropriée lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes se présente : <sup>107, 108</sup>

- Concernant la justification de la prescription en elle-même et le choix précis de l'antibiotique :

- Administration retardée d'antibiotiques pour des patients atteints d'infections sévères,
- Prescription inutile d'antibiotique,
- Antibiotiques à large spectre utilisés trop souvent, ou antibiotiques à spectre étroit utilisés de façon incorrecte,
- Traitement antibiotique non adapté aux résultats microbiologiques et à l'évolution clinique.
- Concernant les conditions de l'usage :
  - Posologie et/ou dose d'antibiotiques prescrite(s) inférieure ou supérieure à la posologie appropriée,
  - Durée du traitement antibiotique prescrite trop courte ou trop longue,
  - Traitement antibiotique non réévalué après 24 à 72 heures.
- Concernant des paramètres nécessitant une attention particulière ou une contre-indication :
  - Non prise en compte des comorbidités comme l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique en vue d'une adaptation posologique,
  - Non prise en compte d'un terrain allergique notamment pour les allergies croisées entre pénicilline et céphalosporine,
  - Non prise en compte de l'âge du patient, i.e. prescription de tétracyclines ou de fluoroquinolones chez les enfants, ou prescription de fluoroquinolones chez les personnes âgées fragiles (risque de confusion).
  - Non prise en compte des interactions médicamenteuses lors de la prescription, i.e. prescription de macrolides chez une personne ayant un médicament fortement métabolisé par le CYP3A4, ou prescription d'un antibiotique sans réévaluation de l'INR sous traitement AVK.

Un double problème se pose, lorsque la population qui devrait recevoir le traitement et celle qui le reçoit ne se superposent pas. Premièrement, une partie de la population qui pourrait bénéficier du traitement n'est pas correctement pris en charge. Deuxièmement, l'autre partie recevant le traitement dans des conditions non optimales, est exposée à une iatrogénie alors que le bénéfice attendu est a priori faible.<sup>107</sup>

L'autre acteur participant sciemment ou non à cet usage inapproprié des antibiotiques reste le patient. En effet, selon une estimation de l'OMS en 2010, plus de 50 % des patients ne suivent pas convenablement leur traitement à l'échelle mondiale.<sup>109</sup> Un usage inapproprié du point de vue de l'utilisateur se définit comme :

- Une prise d'antibiotique en dehors de toute prescription et d'avis médical. L'antibiotique pouvant provenir d'une précédente prescription ; prescription elle-

même établie pour cette même personne ou bien survenant d'un membre de la famille, d'amis, ...

- Non-respect de l'observance, c'est-à-dire non-respect de la prescription concernant la dose, la posologie, et la durée totale du traitement.

De par sa proximité avec la population, le pharmacien est le professionnel de santé le mieux placé pour véhiculer les messages de santé publique. Il est également responsable de l'usage que les patients font des antibiotiques. Il se doit d'expliquer la façon correcte de prendre le traitement, les heures de prise, la posologie, et les raisons qui expliquent cela afin de rendre le patient acteur de son observance. Dans le cas d'une automédication pour un rhume ou la grippe, le pharmacien se doit d'expliquer à quel moment les antibiotiques sont ou ne sont pas nécessaires et quelles en sont les raisons.

Il véhicule également des messages de prévention afin d'éviter la survenue d'infections, tels que l'hygiène des mains ou la promotion du vaccin contre la grippe et le pneumocoque.

Si le pharmacien ne remplit pas ces missions, il participe alors activement à l'usage inapproprié des antibiotiques.

### 1.1.5 Evaluation de l'usage des antibiotiques

La pharmaco épidémiologie au travers du recueil de profils de consommation, des motifs de prescription et d'utilisation des médicaments, permet d'entrevoir un aperçu sur le respect ou non-respect des règles de bon usage. Cependant, nous verrons qu'il est bien plus délicat de se procurer des informations au travers de publications scientifiques lorsqu'il s'agit du secteur ambulatoire en comparaison avec le secteur hospitalier.

#### 1.1.5.1 Sources de données en France

##### 1.1.5.1.1 Base de données de l'assurance maladie

Le système de protection sociale de l'assurance maladie étant composé de plusieurs régimes spécifiques, permet de couvrir toute la population française, c'est-à-dire près de 66 millions d'habitants en 2013. Son système d'information appelé SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) avec près de 1,2 milliard de feuilles de soins par an est l'une des plus grosses bases de données de santé au monde.<sup>110</sup> Il contient des données exhaustives sur toutes les prestations remboursées.<sup>107</sup> Pour des raisons historiques évidentes, le principal exploitant du SNIIRAM est l'assurance maladie elle-même. Ses champs d'action vont du suivi d'effets indésirables, à la promotion de référentiels de bon usage des soins auprès des professionnels de santé. L'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), l'HAS, les ARS (Agence Régionale de Santé), l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire) ont également accès à ces données individuelles.

En plus des données à accès réglementé du SNIIRAM, l'assurance maladie publie en open data certains jeux de données anonymes sur la plate-forme du gouvernement (<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/>). Nous retiendrons les nouvelles données OPEN-MEDIC portant sur l'usage du médicament délivré en pharmacie de ville en 2014 et 2015. Elles permettent d'étudier les dépenses de médicaments ainsi que le nombre de boîtes délivrées, en fonction d'éléments descriptifs sur les bénéficiaires.<sup>111</sup> OPEN-MEDIC a été une des sources utilisés par l'ANSM pour établir son rapport de janvier 2017 sur « *l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015* » - rapport que nous détaillerons plus loin.<sup>112</sup>

Un échantillon au 1/97<sup>ième</sup> de la population protégée par l'assurance maladie appelé l'échantillon Généraliste Bénéficiaire (EGB), permet également de réaliser des études longitudinales afin de reconstituer le parcours de soins des patients en ville comme à l'hôpital.<sup>107</sup>

#### **1.1.5.1.2. Déclarations de ventes**

Les déclarations de ventes des entreprises pharmaceutiques sont d'autres données enrichissant le rapport de l'ANSM sur la consommation d'antibiotiques. Il s'agit de données exhaustives sur la totalité des spécialités commercialisées en France puisque ces déclarations sont rendues obligatoires par le CSP (Code de la Santé Publique).<sup>112</sup> Elles permettent de dissocier la consommation ambulatoire de la consommation hospitalière.

#### **1.1.5.1.3. Le Dossier Pharmaceutique ou service DP-sanitaire<sup>107</sup>**

Le DP recense, avec l'accord du patient, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois. Il permet au pharmacien de contribuer à sécuriser la dispensation des médicaments en permettant de minimiser les risques d'interactions. De plus, depuis 2011, une loi autorise le Ministère de la Santé, l'ANSM et l'INVS à accéder aux données anonymes du DP pour des raisons de santé publique. Ces statistiques offrent une meilleure visibilité de la consommation de la population et des pratiques en cours.

#### **1.1.5.1.4. Centres de pharmacovigilance**

Leurs activités étant basées sur la prévention, le recueil et l'évaluation des effets indésirables, les centres de pharmacovigilance représentent une source importante d'identification de mauvais usage. Pour la première fois en 2014, fût réalisée une analyse spécifique des cas d'effets indésirables d'antibiotiques notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance. En 2014, 5 662 cas de patients présentant des EI liés aux antibiotiques ont été notifiés et correspondant à 7 965 EI, soit 1,4 EI par cas. De plus, parmi les cas recensés 60,5% étaient graves. Malheureusement, ce nombre d'effets indésirables observés représente une estimation basse, notamment en raison d'une sous-notification par les professionnels de santé. Ces données figurent dans une synthèse réalisée par l'INVS et l'ANSM en contribution

au plan d'alerte sur les antibiotiques.<sup>113</sup> En revanche il n'est pas explicité à quel hauteur ces effets indésirables proviennent d'un usage inapproprié. Une évaluation de cette pratique est pourtant possible puisqu'en 2009 le CRPV (Centre régional de Pharmacovigilance) de Tours avait identifié parmi les cas d'effets indésirables notifiés, que 32% étaient imputables à une prescription inappropriée.

#### 1.1.5.1.5. Enquête sur la santé et la protection sociale

Cette enquête coordonnée par l'IRDES (Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé) recueille depuis 1988 des données sur l'état de santé, la couverture maladie, la situation sociale et le recours aux soins d'un échantillon de 8 000 ménages, soit 22 000 personnes.<sup>114</sup> Elle est représentative d'environ 97 % de la population vivant en France métropolitaine. Elle a lieu tous les 2 ans et a l'intérêt d'informer sur le motif de prescriptions. Il est donc possible de suivre l'évolution des motifs d'utilisation des médicaments. Les résultats présentés jusqu'en 2000 dans la Figure 15 ont permis d'observer que les infections respiratoires présumées virales restaient le motif principal d'utilisation des antibiotiques en ville.<sup>4</sup>

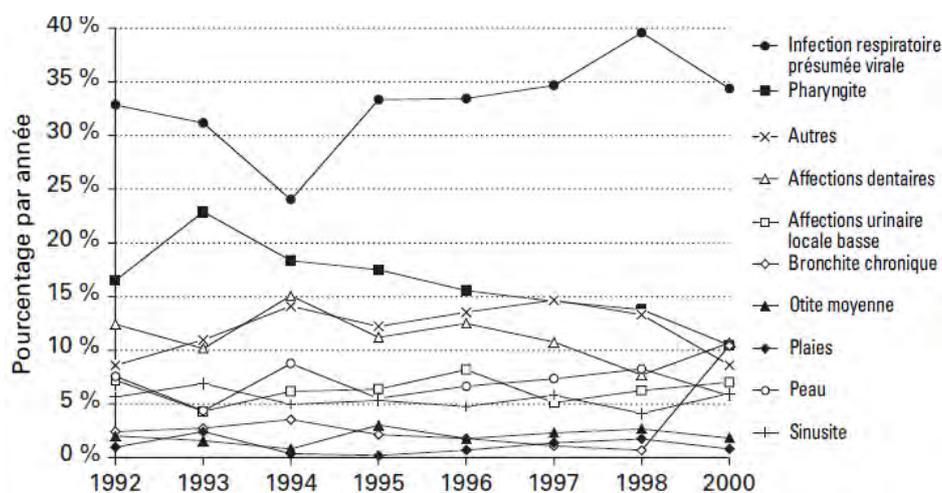


Figure 15 : Evolution des motifs d'acquisition des antibiotiques en ville, chez les adultes (>15ans)<sup>4</sup>

Quinze ans plus tard, le rapport de l'ANSM sur « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 » ne se prononce pas : « La prescription des antibiotiques pour le traitement en première intention de virus respiratoires reste à évaluer ». La grippe reste pourtant un des diagnostics associé à une prescription d'antibiotique, mais seulement à hauteur de 1% comme on peut le voir sur la Figure 16 : <sup>112</sup>

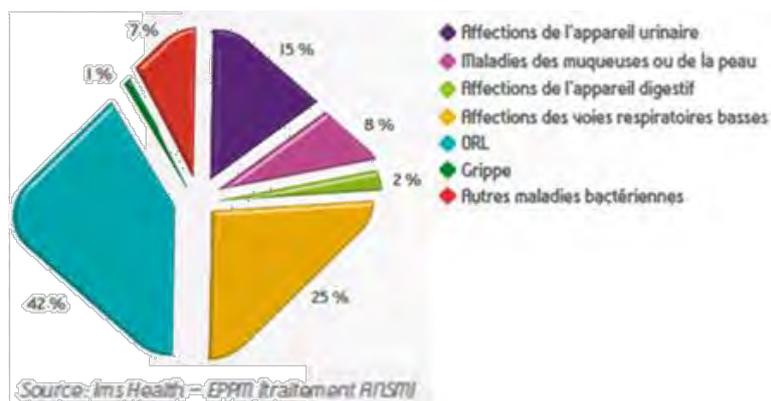


Figure 16 : Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques <sup>112</sup>

#### 1.1.5.1.6. *Systemes privés français*

Le *Longitudinal Patient Database* et le *Disease Analyzer* sont deux bases de données permettant le recueil de données longitudinales de patients à partir d'observatoires de médecins libéraux informatisés. <sup>107,115</sup> Ces deux observatoires épidémiologiques font remonter les informations issues des dossiers médicaux d'environ 2,8 % de la population française. Les données de diagnostic et de prescription sont systématiquement recueillies à partir du logiciel de gestion du dossier patient utilisé quotidiennement par les médecins généralistes. Ces deux bases de données sont enrichies par un panel de 1200 médecins généralistes chacune.

*L'Etude permanente de la prescription médicale (EPPM)* <sup>107,112,116</sup> est une étude trimestrielle sur les maladies et les habitudes de prescriptions des médecins généralistes et libéraux ayant servi à enrichir le rapport de l'ANSM. Il s'agit d'un panel de 400 médecins généralistes et 435 spécialistes libéraux interrogés pendant sept jours consécutifs. C'est un recueil de données transversales étant donné qu'il est envoyé à chaque médecin un « *carnet de questionnaires séances* » où sont renseignés le diagnostic principal, les comorbidités, les prescriptions et co-prescriptions, sans notion de durée de traitement au-delà de la durée de l'ordonnance.

Ces trois systèmes peuvent être utilisés pour répondre aux questions suivantes : *Les indications sont-elles respectées ? La durée de traitement et la posologie respectent-elles l'AMM ? Le profil patient (âge, respect des contre-indications, comorbidités et co-prescriptions) est-il le bon ?* Concernant ces deux dernières questions, sachant que l'EPPM est une étude transversale, elle ne renseigne que sur le respect de la posologie et sur le respect des contre-indications uniquement au sein de la même ordonnance.

D'après la Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique de 2016, Le *Longitudinal Patient Database* est en effet un bon support pour les études pharmaco-épidémiologiques et pharmaco-économiques. <sup>115</sup>

## 1.1.5.2 Concrètement, où en est la consommation et l'usage des antibiotiques en France

### 1.1.5.2.1. Consommation d'antibiotiques depuis les années 2000

L'unité utilisée pour définir la consommation des antibiotiques est la DDJ. Il s'agit du nombre de Doses Définies Journalières. Cette dose ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM, c'est une posologie de référence, pour une DCI donnée, pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale du médicament. Il s'agit d'une unité théorique qui peut ne pas correspondre à la réalité des pratiques, mais elle a l'avantage d'être une unité de référence internationale. La consommation au cours d'une année peut donc être évaluée si l'on connaît le nombre de boîtes vendues. Par convention, les résultats sont présentés pour mille habitants et par jour, afin de se prémunir des différences de population d'un pays à l'autre.

#### 1.1.5.2.1.1. Où se situe la France parmi les pays européens ?

En 2016, pour le secteur ambulatoire, la moyenne de consommation des pays de l'Union Européenne (UE) était de 21,9 DDJ/1000H/J. La France se situe donc au-dessus de cette moyenne avec une consommation de 30,3 DDJ/1000H/J, et est au 3<sup>ème</sup> rang des pays les plus consommateurs derrière la Grèce et Chypre.<sup>2</sup> Entre 2000 et 2015, la consommation d'antibiotiques a évolué dans bon nombre de pays, dont la France, puisque cette dernière se situait en 2013, au premier rang pour le secteur ambulatoire. Mais finalement, la cartographie de la consommation en Europe, n'a guère changé. La France reste parmi les pays les plus gros consommateurs d'antibiotiques, comme on peut le constater sur la Figure 17.<sup>112,117</sup>

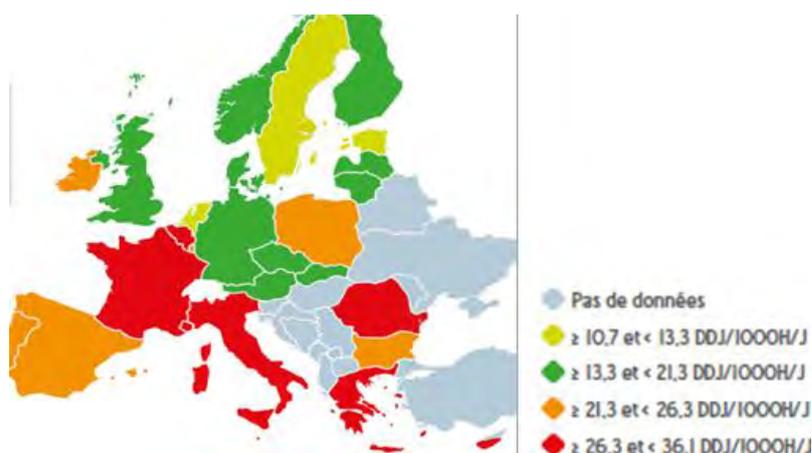


Figure 17 : Consommation d'antibiotiques en 2015 dans le secteur ambulatoire<sup>112</sup>

#### 1.1.5.2.1.2. La consommation d'antibiotique en France dans le secteur de ville.

Entre 2000 et 2015 la consommation d'antibiotique a baissé de 11,4 % mais cette diminution ne tend pas à se poursuivre. Les résultats les plus significatifs ont été obtenus au cours des cinq premières années. En effet, cette période de quinze ans est à décomposer en trois sous-

périodes. Comme explicité sur la Figure 18, nous sommes passés en 2000 de 33,4 DDJ/1000H/J à 27,1 DDJ/1000H/J fin 2004. Cette forte diminution coïncide en grande partie avec la mise en place par le gouvernement du premier plan « *antibiotiques* ».

Les six années suivantes se sont caractérisées par une évolution en dents de scie, avec des baisses de consommation qui n'ont pas pu totalement compenser les hausses qui se produisaient une année sur deux.

Enfin, depuis 2011, la consommation s'inscrit dans une tendance à la hausse que les résultats de 2016 confirment : + 5,6% entre 2011 et 2016. <sup>2,118</sup>



Figure 18 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ <sup>2</sup>

Cette augmentation provient bien du secteur de ville car dans les établissements hospitaliers, la consommation s'est stabilisée. <sup>112</sup>

Cette progression pourrait en partie s'expliquer par le fait que l'incidence des pathologies hivernales et des syndromes grippaux fût deux fois plus élevée en 2015 qu'en 2014. Cependant, il faut tout de même souligner que la proportion d'infections bactériennes reste équivalente en été comme en hiver...

Le vieillissement croissant de la population serait également un facteur à prendre en compte. En effet, selon le rapport de l'ANSM « *Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012* », l'augmentation du nombre d'individus de plus de 65 ans accroît chaque année la consommation de 0.013 DDJ/1000H/J.

Cette augmentation globale de la consommation résulte en grande partie de la croissante utilisation des bêta-lactamines. En effet, pris dans leur ensemble, les pénicillines et céphalosporines représentent exactement 70% de la consommation ambulatoire. Cette hausse est fortement imputable à un fort recours aux « *associations de pénicillines* », c'est-à-dire l'association majoritaire amoxicilline/inhibiteur de bêta-lactamase (acide clavulanique). Or, cet antibiotique fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes.

Les pathologies les plus fréquentes pour lesquelles des antibiotiques sont prescrits restent les affections respiratoires et ORL (oto-rhino-laryngologie). Elles représentaient 2 prescriptions sur 3 en 2016. <sup>2</sup>

Au sein d'une même famille d'antibiotique, en particulier la famille des pénicillines, 93% des durées de prescription sont comprises entre 5 et 8 jours. Cette variabilité des durées de prescriptions au sein d'une même famille, pour le même diagnostic, montre une hétérogénéité des pratiques qui mérite d'être approfondie. Le rapport de l'ANSM conclut sur le fait que « *maitriser la consommation d'antibiotiques implique bien sûr que les prescriptions inutiles soient moins nombreuses mais aussi que, dans certains cas, les durées de prescription soient réduites* ».

#### **1.1.5.2.1.3. La situation en Midi-Pyrénées**

Une analyse rétrospective des données ambulatoire de l'assurance maladie de la région entre 2013 et 2015 chez les patients de plus de 20 ans a été réalisée par le Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Information sur le Médicament (CRPV).<sup>119</sup> Les résultats montrent que Midi-Pyrénées se situaient au-dessus de la moyenne nationale avec 32,8 DDJ/1000H/J (contre 29,9 DDJ/1000H/J de moyenne nationale). Les données OPEN-MEDIC traitées par l'ANSM révèlent une amélioration pour l'année 2015 avec une moyenne à 30,4 DDJ/1000H/J.<sup>112</sup> Cependant, la région reste toujours au-dessus de la moyenne nationale avec une consommation similaire à celle observée il y a 15 ans (30,6 DDJ/1000H/J en 2003).

Ce sont les femmes et les patients âgés de 20 à 45 ans qui sont le plus consommateurs d'antibiotiques. Comme cela est le cas au niveau national, ce sont les pénicillines qui sont le plus prescrites avec 57,7% des prescriptions totales.

Le département de la Haute-Garonne fait partie des départements de la région avec le plus fort taux de consommation, 30,7 DDJ/1000H/J contre moins de 26 DDJ/1000H/J dans le Tarn ou le Lot.

#### **1.1.5.2.2. L'évaluation des prescriptions comme moyen d'étudier l'usage concret des antibiotiques**

La consommation inappropriée d'antibiotiques représenterait entre 20 et 50% des 80 millions de prescriptions annuelles.<sup>120</sup> Cette forte variabilité (20-50%) souligne le fait que le nombre de prescriptions inappropriées n'est pas exactement connu. M.Bégaud, expert en risque médicamenteux, et Mme Costagliola, biomathématicienne et épidémiologiste, soulignent d'après leurs études menées en 2013 dans le cadre d'une mission sur la pharmacosurveillance confiée par la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé : « *Par une carence surprenante au vu de l'enjeu, aucune étude ou programme n'a depuis plus de 20 ans permis d'estimer la*

*proportion ou le nombre des prescriptions non conformes et l'ampleur de leurs conséquences néfastes* ». <sup>107</sup>

En effet, un « *observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments* » a été créé en 1996 par le Ministre de la Santé. En 1998, son premier rapport intitulé « *Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire* » a concerné le traitement antibiotique des infections respiratoires. <sup>121</sup> Un de ses objectifs était de rechercher dans la littérature scientifique des études recensant les motifs de prescriptions des antibiotiques et leurs concordances avec les recommandations. Ont suivi des études sur les antidépresseurs, les veinotoniques, les vasodilatateurs, les antiasthmatiques, et les antiulcéreux. Depuis 1998 cet observatoire n'a pas été ressaisi afin de conduire une seconde étude sur les antibiotiques.

Les experts de ce comité, ont interrogés trois bases de données, Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Embase (<https://www.elsevier.com/fr-fr/solutions/embase-biomedical-research>) et Pascal (<http://pascal-francis.inist.fr/>). Selon eux, « *Les résultats des recherches soulignent la pauvreté des informations disponibles dans la littérature* ». Les sources d'information utilisées étaient hétérogènes et de fiabilité inégale. Néanmoins, les résultats ont convergé vers la même conclusion. Déjà dans les années 90, les antibiotiques représentaient une part importante du marché pharmaceutique en France et chaque année, entre 1991 et 1996, les ventes d'antibiotiques ont augmenté de 2 %. Cette augmentation s'explique en partie par la grande fréquence des prescriptions antibiotiques lors d'affections respiratoires ou ORL d'étiologie présumée virale. En effet, les données bibliographiques montrent que 40% des rhinopharyngites, 80% des bronchites aiguës, et plus de 90% des angines, étaient traitées par antibiotiques, quel que soit l'âge. Les auteurs ont conclu que la majorité des prescriptions n'étaient pas justifiées et ne suivaient pas les recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

#### **1.1.5.2.2.1. Résultats provenant d'articles de revues, de magazines, de journaux scientifiques**

Dans le cadre de cette thèse nous avons décidé de rechercher au sein de la littérature scientifique des études étayant l'analyse des prescriptions d'antibiotiques. Une recherche a été réalisée sur *Google scholar, PubMed (Medline), CISMef, EM Premium (EMC), Pascal, Le portail Epidémiologie-France, Cochrane Library, la Banque de Données de Santé Publique*. Les mots clés suivant ont été tapé dans la barre de recherche : antibiotiques, prescription, évaluation, usage, usage inapproprié, ambulatoire, qualité, efficacité, pathologie hivernale, rhinopharyngite, angine, bronchite, France (et son équivalent en anglais).

Il a été frappant de constater la quantité d'articles portant sur l'analyse des prescriptions en milieu hospitalier. Ce n'est pas étonnant puisque depuis 2005 les établissements de soins sont contraints de produire chaque année un Indicateur Composite de Bon Usage des

Antibiotiques (ICATB), cet indicateur permettant un suivi dans le temps de leur implication et des comparaisons entre les établissements. De plus en plus d'hôpitaux sont entrés dans des démarches d'accréditation, l'amélioration des prescriptions est donc devenue une nécessité face aux bonnes pratiques hospitalières.

Il a donc fallu écarter bons nombres de résultats pour ne garder que des articles portant sur des prescriptions d'antibiotiques à usage systémique faites en France, en soins de ville, pour des patients âgés de plus de 15 ans, à partir de 2005. L'année de 2005 a été choisie pour estimer si le premier plan national d'alerte sur les antibiotiques qui a débuté en 2001 avait pu porter ses fruits. Les études portant uniquement sur des pathologies spécifiques, hors maladie hivernale, comme les infections urinaires et digestives ont également été écartées car ne n'est pas le champ d'action de cette thèse.

Il existe des recommandations bien précises concernant l'antibiotique à prescrire, sa posologie, sa durée de prescription. Si chaque médecin généraliste suivait ces recommandations, la dose définie journalière (DDJ/1000H/j) serait sensiblement la même entre médecins généralistes. C'est ce qu'a voulu étudier une équipe de chercheurs du CHU de Nice et de l'INSERM de Marseille. Cette étude a été conduite en 2009 dans la région Provence-Alpes-Côte-D'azur (PACA) et a été publiée dans l'European Journal of Public Health en 2012.<sup>122</sup> Grâce aux données de remboursement de l'assurance maladie, les prescriptions d'antibiotiques de 4971 médecins généralistes ont été analysées avec un ensemble de douze indicateurs de qualité créée par le projet ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). Ces indicateurs de qualité ont été initialement développés pour faire des comparaisons entre pays européens. L'indicateur n°1 « *Prescriptions d'antibiotiques à usages systémique exprimés en DDJ/1000H/J* » a montré que les médecins généralistes ne prescrivent pas avec la même DDJ/1000H/J et que l'écart était important. En effet, la valeur médiane de DDJ/1000H/J était de 11, avec un interquartile de [7.46; 14.55]. Cela signifie que moins de 25% des médecins généralistes prescrivait moins de 7,46 DDJ/1000H/J. L'indicateur n°12 « *variations saisonnière des prescriptions antibiotiques* » compare le nombre d'antibiothérapie entre l'été (d'avril à septembre) et l'hiver (d'octobre à mars). Or, les résultats ont montré que les ordonnances d'antibiotiques étaient 49.2 % plus fréquentes en hiver par rapport à l'été alors qu'il y a autant d'infections bactériennes en été qu'en hiver. Les auteurs ont conclu que cette variation saisonnière de l'antibiothérapie était un bon indicateur de l'usage inapproprié des antibiotiques en région PACA.

Une autre étude également réalisée en région PACA trois ans plus tard et publiée en 2014 dans La Presse Médicale a montré une fois de plus une variation importante des prescriptions entre médecins généralistes.<sup>123</sup> Son objectif principal était d'évaluer la qualité des prescriptions d'antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes-maîtres de stage, quel que soit le motif de la prescription. Les prescriptions étaient dites appropriées lorsqu'elles

étaient conformes aux recommandations ; inappropriées lorsqu'elles comprenaient une ou plusieurs causes de non-conformité (molécule, posologie, durée, voie et/ou rythme d'administration) ; inutiles lorsqu'elles n'étaient pas recommandées au vu des informations recueillies. Les prescriptions de 21 médecins ont été analysées de manière indépendante par un médecin généraliste et un infectiologue selon les données recueillies par l'interne-stagiaire du médecin lors des consultations. Ont été évaluées 232 antibiothérapies : 17% des prescriptions étaient appropriées, 33% inappropriées, et 50% inutiles. Les prescriptions inappropriées l'étaient par le choix d'une molécule non conforme aux recommandations (77% des prescriptions inappropriées) et/ou par un choix de durée de traitement trop long avec 1049 jours de traitements évitables. Les deux motifs les plus fréquents d'antibiothérapie inutile étaient pour 68 % une étiologie probablement d'origine virale, et/ou pour 36% une absence d'examen complémentaire indispensable. En effet, 80% des radiographies thoraciques manquaient lors du diagnostic de pneumonie, 23% des tests de diagnostic rapide streptococcique manquaient dans l'angine, et 80% des bandelettes urinaires manquaient dans le diagnostic des infections urinaires. La prévalence de non-conformité des prescriptions d'antibiotiques est donc élevée. Les auteurs ont conclu sur le fait que l'amélioration de la démarche diagnostique est primordiale pour arriver à prescrire conformément aux recommandations.

D'autres études ont également essayé d'estimer le pourcentage de prescriptions conformes et non conformes aux recommandations.<sup>120,124</sup> Le constat a été le même : des efforts sont à fournir pour faire diminuer le nombre de prescriptions non conformes. En effet, il est connu qu'au maximum 40% des angines sont bactériennes, et que les recommandations en cas de bronchite aiguës sont l'abstention thérapeutique. Dans chaque étude, le pourcentage de prescription par pathologie dépasse celui attendu.

Au sein du Portail épidémiologie - France | health databases est proposé un catalogue en ligne de base de données en santé de source française, incluant des cohortes, des études longitudinales (hors cohorte), des études cas témoins, et des études transversales. L'étude ABSINTHE est la seule étude ayant pour sujet l'usage des antibiotiques en ambulatoire. Elle s'intitule « *Etude longitudinale sur des patients consultant pour un épisode de sinusite aiguë : stratégie thérapeutique dans la prise en charge en pratique médicale courante* ». <sup>125</sup> Cette étude n'évalue pas la pertinence des prescriptions en fonction des recommandations comme nous l'avons développé dans le précédent paragraphe. Elle étudie la qualité des prescriptions en faisant l'analyse de l'évolution clinique du patient dans le temps après la consultation et la prescription.



Figure 19 : Capture d'écran du Portail Epidémiologie France <sup>125</sup>

Elle a été menée par l'INSERM en France en 2005. Ses résultats ont été publiés en 2010. <sup>126</sup> Des médecins généralistes et ORL devaient inclure de façon prospective des patients présentant un épisode de sinusite aiguë diagnostiqué selon les critères du médecin, pendant une période de 4 semaines au printemps et à l'automne. Les objectifs de l'étude étaient de décrire les modalités de prise en charge de la sinusite aiguë en condition réelle de prescription et d'évaluer l'efficacité en situation réelle de la stratégie thérapeutique initiale.

Les 5693 patients inclus ont été suivis pendant 2 mois avec un point d'évaluation à 10 jours et 2 mois après le diagnostic. Ces points d'évaluation concernaient l'évolution de la sinusite et la prise en charge associée pour définir si le traitement initial s'était révélé efficace. Il était considéré comme efficace :

- Si à 10 jours le patient n'avait pas d'antibiotique lorsque le médecin avait jugé de ne pas en prescrire (c.-à-d. 430 patients),
- Si à 10 jours le patient n'avait pas d'antibiotique différent lorsqu'il y avait déjà eu une primo-prescription d'antibiotique (c.-à-d. 5210 patients).

Au bout de 10 jours, 96.2% des patients dont le médecin avait prescrit un antibiotique étaient guéris, contre 88.7% de patients guéris sans prescription d'antibiotique. La stratégie thérapeutique initiale a donc été jugée satisfaisante dans les deux cas mais il a été conclu que les antibiotiques ont réduit de 3,3 fois le risque d'échec dans les 10 jours.

Cependant, la validation du diagnostic sur une probable origine bactérienne de la sinusite lors de la prescription de l'antibiothérapie ne s'est faite que sur le jugement du médecin au regard de critères cliniques. La sinusite, aurait peut-être également régressée sans antibiotique.

Cette étude a conclu sur le fait que les antibiotiques devraient être réservés à une catégorie de patients : ceux présentant des symptômes sévères, avec une mauvaise condition bucco-dentaire, et ayant eu besoin d'une antibiothérapie dans les 2 mois précédents l'étude.

#### **1.1.5.2.2.2. Résultats provenant de thèses pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie et en médecine**

Deux thèses permettent d'obtenir un aperçu du comportement des prescripteurs face aux pathologies infectieuses et d'enrichir les données récoltées précédemment. Cependant, les

résultats doivent être nuancés puisque les moyens universitaires mis en œuvre lors de la réalisation d'une thèse d'exercice sont toujours moindre que les moyens engagés par une équipe de chercheurs titulaires. L'échantillon de professionnels interrogés peut ne pas être entièrement représentatif de la population régionale et nationale.

La première thèse à laquelle nous allons nous intéresser est une thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Elle a été soutenue en novembre 2011 dans la région Limousin et s'intitule « Évaluation des pratiques de prescriptions des antibiotiques dans les infections les plus courantes en médecine générale en région Limousin ». <sup>127</sup>

La période d'étude s'est tenue du 15 décembre 2010 au 1<sup>er</sup> mars 2011. Il s'agissait d'un recueil de photocopies d'ordonnances d'antibiotiques dans des pharmacies d'officines. Ensuite, un dialogue a été établi avec les médecins généralistes prescripteurs afin de connaître le diagnostic établi et les antécédents médicaux des patients. Au total, les prescriptions de 100 patients ont été étudiées et 22 médecins généralistes (MG) ont été contactés. L'ensemble des prescriptions répertoriées ont permis de distinguer quatre grands groupes de pathologies : 31% pour les voies aériennes ; 42 % pour les infections ORL ; 11 % pour les infections cutanées ; 16 % pour les infections uro-génitales.

Dans le cadre de cette thèse (les pathologies hivernales), il ne sera commenté que les infections des voies aériennes et ORL même si les recommandations ne sont pas appliquées pour les deux autres types d'affections.

En ce qui concerne les infections des voies aériennes, ci-dessous figure le pourcentage d'antibiothérapie adaptée :

- 22.6% concernant le choix de la molécule,
- 19.4% concernant la posologie,
- 38,7% concernant la durée du traitement.

Ainsi, si on recoupe les trois notions de choix de molécule, posologie et durée de traitement, seulement 6.4 % des antibiothérapies des infections des voies aériennes étaient adaptées. De plus, 55% de ces infections étaient des bronchites et toutes ont été traitées avec une antibiothérapie alors qu'elle n'était pas indiquée.

En ce qui concerne les infections ORL, voici le pourcentage d'antibiothérapie adaptées :

- 83.3 % concernant le choix de la molécule,
- 66.6 % concernant la posologie,
- 14.3 % concernant la durée du traitement.

Ainsi, même si les MG connaissent pour la plupart le choix de la bonne molécule, en recoupant les trois notions de choix de molécule, posologie et durée de traitement, seulement 28.5 %

des antibiothérapies des infections ORL étaient adaptées. En ce qui concerne les angines, un TDR à tout de même était réalisé dans 71% des cas, ce qui est un résultat encourageant.

La deuxième thèse à laquelle nous allons nous intéresser est une thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Elle a été soutenue en juillet 2013 et s'intitule « Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance ». <sup>128</sup>

La période d'étude s'est tenue en janvier 2012 auprès de 8 officines de la région Lorraine. A chaque délivrance d'antibiotiques, le membre de l'équipe officinale concerné devait remplir un questionnaire qui permettait de renseigner la pathologie du patient. Ont pu être exploités 240 questionnaires. Nous pouvons retenir plusieurs points :

- Concernant les pathologies d'origine probablement virale, 16 cas de rhinopharyngites sous antibiotiques ont été recensés ; ces 16 cas étaient des rhinopharyngites non compliquées, non associés à une otite ou à une sinusite. Ces données sont concordantes avec une étude de l'IRDES en 2003 qui a montré que plus de la moitié des consultations pour rhinopharyngite se termine avec une prescription d'antibiotique alors que 90% sont d'origine virale. Vingt-neuf cas de bronchites sans pathologie associée et 5 cas de grippe chez des femmes jeunes sans signe de surinfection associé ont été également comptabilisés.
- Sur les 13 cas d'angines, aucun TDR n'a été pratiqué. Si l'on considère que les angines étaient bactériennes, le traitement de première intention reste l'amoxicilline. Six prescriptions ont respecté cette recommandation mais seulement 2 ont respecté la bonne posologie.
- Concernant les cas d'otite moyenne aiguë, seulement 2 prescriptions sur 10 ont respecté les recommandations en termes de choix de molécule, et aucune n'a respecté la durée de traitement préconisé.

L'évaluation des prescriptions d'antibiotiques montrent bien que les prescriptions inappropriées sont importantes en France et participent à l'usage inapproprié des antibiotiques. Mais comme cela a été mentionné précédemment, le patient intervient également dans ce mésusage en n'étant pas totalement observant et en pratiquant l'automédication

#### ***1.1.5.2.3. L'évaluation de l'observance médicamenteuse et de l'automédication comme moyen d'étudier l'usage des antibiotiques***

Les différences interindividuelles, la maladie étudiée, le traitement prescrit sont autant de variables qui rendent difficile la détermination d'un seuil d'observance à partir duquel un médicament sera jugé efficace. Il est cependant admis qu'une prise médicamenteuse

supérieure ou égale à 80% de la prise totale du traitement prescrit témoignerait d'une bonne observance au traitement.<sup>129</sup>

Il est difficile d'évaluer la non adhésion à un traitement car il n'existe pas de méthode totalement fiable pour mesurer l'observance. Il n'existe pas de consensus entre les questionnaires utilisés dans les différentes études, questionnaires souvent conçus pour les besoins précis de chaque étude. Les différentes méthodes existantes se divisent en deux catégories, les méthodes dites indirectes et celles dites directes.<sup>47</sup>

Les méthodes directes sont dites plus fiables mais souvent invasives, onéreuses, et difficilement applicables au quotidien et à la population générale. Elles sont d'autant plus inapplicables au suivi d'un traitement antibiotique que la durée de traitement est courte et que la prise médicamenteuse se fait au domicile du patient. Ces méthodes directes comprennent la surveillance du taux sérique et du taux urinaire du médicament, du suivi de marqueurs du médicament, et de la mesure de l'effet biologique du traitement.

Les méthodes dites indirectes comprennent l'interrogatoire du patient, de son entourage, du médecin, et le comptage des comprimés. L'interrogatoire du patient serait le moyen le plus simple mais sa fiabilité est contestée. En effet, les patients auraient tendance à minimiser non intentionnellement leur inobservance.

Dans tous les cas, la plupart des études retrouvées dans la littérature utilisent l'interrogatoire du patient comme méthode. Ces études qualitatives ont pour but d'étudier le comportement et les motivations d'un groupe restreint d'individus. Elles utilisent des questionnaires ouverts, et des interviews. Pour lever une attitude de dissimulation de non-observance, le mieux reste un interrogatoire empathique, basé sur les difficultés du patient avec son observance, plutôt qu'un interrogatoire « policier ».

Concernant l'évaluation de l'automédication avec les antibiotiques, les mêmes méthodes sont utilisées afin de découvrir les facteurs déclenchant de cette pratique.

Il sera pris comme exemple l'étude « *regard croisés* » d'IPSOS commanditée par l'assurance Maladie en 2002 auprès d'un échantillon représentatif de 1000 patients et de 800 médecins.<sup>130</sup> Elle permet de mettre en lumière les perceptions et les croyances qu'ont les patients sur les antibiotiques. Elle décrit également la place tenue par ces médicaments dans la relation médecin-patient. En plus de nous apprendre que 19% des sondés arrêtent leurs traitements antibiotiques dès lors que les symptômes disparaissent, elle éclaire sur les raisons de ce mésusage.

Cette étude avait comme méthode d'évaluation l'interrogatoire d'un échantillon représentatif de la population française ; cet échantillon n'étant pas forcément sous traitement antibiotique lors de l'interrogatoire puisqu'il s'agissait de questions portant sur leurs croyances et habitudes de consommation.

Une autre méthode consisterait donc à évaluer l'observance d'un groupe de patients effectivement sous traitement antibiotique lors de l'étude. C'est ce qui a été réalisé par le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) et le service de pharmacie du CHU de Nîmes en 2014.<sup>131</sup> L'observance de 37 patients hospitalisés dans le service du SMIT a été évaluée de manière indirecte lors de leur retour à domicile. Tout d'abord ce sont les pharmacies d'officine des patients qui ont été contacté par téléphone pour savoir si les patients étaient venus chercher leur traitement et si un nombre suffisant de boîtes avaient été délivrées. Lorsque les patients étaient censés avoir terminé leur traitement, la pharmacie du CHU les a contactés par téléphone et a recueilli le nombre de comprimés par prise, le nombre de prises par jour, et la durée du traitement réellement effectuée. Un patient était considéré comme non observant dès lors qu'il oubliait une prise. Quarante-trois pourcent des patients ont été considérés comme non observant. Cela se rapproche des données de l'OMS qui a estimé la proportion de patients observants à 50%. Mais ce résultat est la moyenne de tous les types d'infections. Si on se focalise sur les infections respiratoires, ce pourcentage descend à 26.7%.

Pour terminer sur le chapitre de l'automédication, les résultats ont révélé une moyenne de 10% concernant cette pratique parmi les sondés. Les résultats de l'étude « *regards croisés* » d'IPSOS révèlent que 12% des patients interrogés ont déjà pris des antibiotiques sans prescription. En 2014, une thèse pour le diplôme de docteur d'état en médecine intitulée « *Les antibiotiques c'est pas automatique, 12 ans après, quels sont les changements laissés par ce slogan percutant ?* » a évalué l'usage des antibiotiques par les patients résidents en Franche-Comté.<sup>132</sup> Il s'agissait d'une enquête descriptive avec envoi de questionnaires par courrier à 12 médecins généralistes. Les médecins remplissaient le questionnaire en interrogeant les patients sur leurs connaissances et leurs habitudes de consommation d'antibiotique. Le but était de comparer les résultats avec ceux de l'étude « *regards croisés* » d'IPSOS ; cette étude s'étant déroulée avant la campagne menée par l'assurance maladie « *les antibiotiques, c'est pas automatique* ». Les patients conserveraient de mauvaises habitudes puisque 14% des patients sondés lors de la thèse ont recours à l'automédication contre 12% en 2002 au moment de l'étude « *regards croisés* ».

Une autre thèse rédigée en 2015 en Picardie s'intitulant « *L'automédication aux antibiotiques en médecine générale : étude quantitative auprès de patients* » a conduit à un résultat un peu plus préoccupant.<sup>133</sup> Selon ses résultats, 28% des patients auraient recours à l'automédication.

Toutefois, il ne faut pas oublier que depuis les années 2000 la consommation d'antibiotiques a chuté de 11%. Cela est en partie dû à une évolution des perceptions et des comportements chez les patients depuis la première campagne « *les antibiotiques, c'est pas automatique* ».

Cette évolution a été détectée après cette première campagne par l'assurance maladie et l'Institut IPSOS. En effet, quatre points résument les changements perçus : <sup>134</sup>

- Le slogan « *les antibiotiques, c'est pas automatique* » a été mémorisé et compris, près de la moitié des patients savent que les antibiotiques sont inutiles dans certains cas.
- La proportion de personnes jugeant que les antibiotiques sont systématiquement efficaces contre l'angine est passée de 42 à 24%.
- 55% des patients se poseraient plus de questions sur les antibiotiques, « *les antibiotiques quand et pour quoi ?* »
- 80% des médecins constatent que les patients sont plus ouverts aux arguments de non prescription.

Afin de contrebalancer la consommation croissante qui se profile depuis 2010, des efforts restent à fournir pour renforcer cette amélioration de perceptions sur les antibiotiques. Pour pouvoir enrayer ce problème d'usage inapproprié, il faut en identifier les causes.

## 1.1.6 Les causes de l'usage inapproprié des antibiotiques

### 1.1.6.1 Pourquoi existe-il autant de prescriptions inappropriées ?

#### **1.1.6.1.1. Les études médicales, un déterminant structurel pour mieux comprendre le nombre de prescriptions inappropriées**

L'insuffisance de la formation initiale des professionnels de santé sur le médicament ressort dans bon nombre de rapports sollicités par le gouvernement depuis plus de 20 ans <sup>107</sup> dont le rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques de juin 2015 commandé par le Ministère de la Santé.<sup>5</sup>

En effet, avant la création en 2004 du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES), les études médicales se trouvaient éloignées du champ universitaire. Cela a eu pour conséquence une faible implication des médecins généralistes dans la recherche et l'élaboration des recommandations de bon usage sur les antibiotiques. La création de la filière universitaire de médecine générale il y a un peu plus de 10 ans a donc permis de diplômer de nouveaux médecins davantage sensibilisés aux règles de bon usage. En revanche, selon le bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010, <sup>135</sup> cette réforme est trop récente pour impacter significativement le nombre de prescriptions inappropriées, il subsiste un manque d'information important sur le bon usage des antibiotiques.

La France reste un pays pour lequel la formation sur le médicament et la préparation à l'acte de prescription n'est pas assez suffisante. La prescription est l'acte auquel le médecin fait le plus face et donc celui auquel il devrait être le mieux préparé, mais le nombre d'heure dévolu au médicament reste plus faible en comparaison à des disciplines fondamentales telles que la biochimie. En 6 ans d'études, l'Association Européenne de Pharmacologie Médicale

recommande 120h dévolue au médicament. Or, une étude menée sur 37 facultés de médecines française en 2006, montre une moyenne d’heure de 67,6h sur les 6 années d’études dont 60% d’entre elles qui sont en dessous de cette moyenne.<sup>136</sup> Si une comparaison au niveau européen doit être faite, elle confirmera que la France n’investit pas assez dans la recherche et le développement de médicaments ainsi que dans l’enseignement de la pharmacologie médicale. En effet, en France comme en Italie, la pharmacologie clinique n’est pas reconnue comme une spécialité médicale. Cette étude de 2013 comparant 21 pays européen montre que la France n’a qu’1 enseignant en pharmacologie clinique pour 1 million d’habitants, en comparaison avec la Suède qui en possède plus de 10 (Tableau 4).<sup>137</sup>

Selon F.Trémolières,<sup>138</sup> un des déterminants d’une prescription inappropriée résulte de l’inadéquation entre le savoir du médecin et le problème infectieux posé. Cette inadéquation dépend du niveau de formation durant les études, du nombre d’années écoulées depuis, de la spécialité, et de l’existence d’une formation continue.<sup>124</sup> Il est prouvé que plus la Formation Médicale Continue est importante, moins le médecin à tendance à recourir aux antibiotiques dans un contexte de rhinopharyngite aigue, d’angine ou de bronchite.<sup>124,139,140</sup> Il est de même avec la fréquence de lecture de revues spécialisées.<sup>124,139</sup>

Approximate number of clinical pharmacologists per million inhabitants	Countries
1 or <1	Belgium, Bulgaria, France, Greece, Italy, Lithuania, Poland, Turkey, UK
2–4	Austria, Bosnia-Herzegovina, Czech Republic, Estonia, Germany, Israel, Portugal, Romania, Slovenia, Ukraine
5–10	Croatia, Denmark, Finland, The Netherlands, Russia, Serbia, Spain, Switzerland
>10	Hungary, Norway, Slovakia, Sweden

Tableau 4 : Nombre d’enseignant en pharmacologie clinique par million d’habitants en fonction des pays d’Europe<sup>137</sup>

### 1.1.6.1.2. Une incertitude diagnostique due à une trop faible utilisation des tests paracliniques

Un autre déterminant au nombre important de prescriptions inappropriées provient de l’incertitude du diagnostic. En effet, outre les éléments cliniques, ce sont les examens paracliniques qui permettent de différencier quasi-systématiquement une infection virale d’une infection bactérienne.

#### 1.1.6.1.2.1. L’angine

Nous prendrons à titre d'exemple l'angine avec le Test de Diagnostic Rapide (TDR) mis à disposition gratuitement par l'assurance maladie depuis 2002 et qui peut être commandé sur ameli.fr depuis 2010.

Chaque année environ 9 millions d'angines sont diagnostiquées en France et pourtant, selon les données de l'assurance maladie, 3 fois moins de TDR sont commandés, soit 2,5 millions de commandes en 2016.<sup>141</sup> Bon nombre de prescripteurs continue de privilégier les antibiotiques sans même avoir effectué le test alors que dans la pratique 75 à 90% des tests, s'ils étaient effectués, révéleraient la présence d'une angine virale et non bactérienne. La situation va en s'améliorant puisque les commandes sont passées de 1.5 millions en 2013, à 2.2 millions en 2015 et à 2.5 millions en 2016, mais les pouvoirs publics estiment que la situation est loin d'être satisfaisante.

D'autre part, lorsque le TDR est utilisé et qu'il est positif, la majorité des patients reçoivent au moins un antibiotique. Les médecins ont confiance en la valeur prédictive positive du test. En revanche, lorsque le TDR est négatif, les médecins ne font pas forcément confiance en sa valeur prédictive négative car un pourcentage non négligeable de patient reçoit toutefois un antibiotique. Cela a été démontré lors d'une étude descriptive déclarative de la région Nord-Pas-de-Calais sur 68 MG.<sup>142</sup> En cas de TDR négatif, 78% des consultations conduisaient à la prescription d'antibiotique. Cet exemple reste un cas extrême, puisqu'une autre étude réalisée<sup>124</sup> sur 58 MG de Bourgogne en 2009 a montré que seulement 11.5% des patients avec un TDR négatif recevaient un antibiotique.

Au sein de cette étude, les prescripteurs déclarent que le TDR est un élément déterminant de la prescription d'antibiotiques dans 62% des cas. Or, des tests statistiques ont été réalisés afin de faire ressortir les facteurs significativement associés avec la prescription ou la non prescription d'antibiotiques (Tableau 5). Contrairement aux résultats attendus, la réalisation du TDR ne constitue pas un critère influençant la prescription.<sup>124</sup>

	Patients ayant reçu un traitement antibiotique n = 166 (%)	Patients non traités par antibiotiques n = 106 (%)	p
Premier épisode infectieux de l'année	54,2	67,9	0,025
Bonne tolérance de symptômes	57,2	76,4	0,001
Préférence exprimée par le patient pour un traitement antibiotique	23,5	10,4	0,007
Adénopathie	77,1	61,3	0,005
Fièvre	71,7	45,3	<0,0001
Exsudat	50,6	16,0	<0,0001
Incertitude diagnostique	10,8	19,8	0,040
TDR <sup>a</sup>			<0,0001
Non fait	33	39,7	
Négatif	8,2	60,3	
Positif	58,8	0	

Tableau 5 : Déterminants significatifs de la prescription d'antibiotiques dans l'angine <sup>124</sup>

Les raisons évoquées par les MG justifiant un antibiotique alors que le TDR est négatif sont les suivantes : <sup>142,143</sup>

- Présence de critères cliniques de gravité spécifique à l'angine,
- Doute sur la fiabilité du test,
- Demande du patient,
- Patient poly pathologique,
- Une deuxième consultation pour le même épisode d'angine.

Les raisons évoquées par les médecins généralistes non-utilisateur du TDR sont les suivantes :

- Le manque de temps. En effet, le test nécessite dix minutes et certains médecins pensent que dix minutes mises bout à bout dans une journée leur permet de voir des patients supplémentaires. La prescription d'antibiotique, elle, est disponible tout de suite. <sup>138, 142, 143, 139</sup>
- Le désir d'un traitement antimicrobien de la part du patient quel que soit l'issu du test. <sup>139</sup>
- La clinique est suffisante pour faire le diagnostic (présence d'adénopathie, de fièvre, d'exsudat amygdalien). <sup>124, 142, 143, 139</sup>
- Utilisation uniquement du score clinique de Mc Isaac (Tableau 6), <sup>143</sup> c'est-à-dire prescription d'un antibiotique lorsque ce score est  $\geq 2$  alors que la HAS recommande une prescription lorsque le score est  $\geq 2$  ET que le TDR revient positif. <sup>144</sup>
- Une facilité d'exécution différente en fonction de l'âge et du réflexe nauséeux du patient. <sup>143</sup>
- La disparition ou l'absence d'angine dans leur pratique. <sup>143</sup>
- La difficulté technique de réalisation du TDR. <sup>143</sup>
- La mauvaise fiabilité du TDR, un manque de confiance dans le TDR. <sup>142, 143</sup>
- Le refus du patient. <sup>143</sup>
- La difficulté d'accessibilité du kit TDR. <sup>143</sup>
- La réalisation d'une culture. <sup>143</sup>
- Le manque de formation. <sup>143</sup>
- Lorsque la clinique permet d'affirmer que c'est une angine virale et qu'il n'y a pas besoin de traitement, le TDR n'a pas d'intérêt pour faire accepter au patient la non prescription. <sup>143</sup>

Score Mac Isaac	Point
Température > 38 °	1
Absence de toux	1
Adénopathie(s) cervicale(s) antérieure(s) douloureuse(s)	1
Augmentation de volume ou exsudat amygdalien	1
Âge :	
• 15 à 44 ans	0
• > 45 ans	-1

Tableau 6 : Score de Mac Isaac <sup>144</sup>

#### 1.1.6.1.2.2. La bronchite

Le second exemple d'examen paraclinique discriminant est la radiographie pulmonaire afin de distinguer une bronchite aiguë souvent d'origine virale d'une pneumopathie bactérienne.

Beaucoup de pneumopathies peuvent passer inaperçues en l'absence d'un contrôle radiographique. A l'inverse, l'examen clinique, lors de la présence d'un encombrement des bronchioles, peut faire surestimer le diagnostic de pneumopathie si celui-ci n'est pas confirmé par une radiographie thoracique. La radiographie du thorax est donc recommandée dès que l'état du malade le permet, dans toute situation où le diagnostic de pneumonie est discuté, en particulier s'il y a des signes cliniques de condensation et systématiquement chez les sujets à risque (comorbidité, âge > 75 ans, vie en institution).

Les médecins généralistes sont en général trop confiants dans leur diagnostic, la présence de râles crépitants lors de l'auscultation entraîne le plus souvent une prescription d'antibiotique. Une étude publiée dans *Family Practice* <sup>145</sup> a recueilli les diagnostics et traitements prescrits par 25 MG de 247 patients. Les diagnostics étaient basés uniquement sur des critères cliniques, des radiographies pulmonaires ont donc été réalisées post-diagnostic dans le cadre de l'étude. Comme vu sur le Tableau 7, sur 193 prescriptions d'antibiotiques, seulement 27 étaient légitimes du fait de la présence d'une pneumopathie détectées à la radiographie. C'est-à-dire que 86% des patients ressortant avec des antibiotiques n'avaient pas de pneumopathie.

	Pneumonia	No pneumonia	Total			
Antibiotic	27	166	193	Sensitivity	27/32	84.4%
No antibiotic	5	45	50	Specificity	45/211	21.3%
Total	32	211	243	Positive predicted value	27/193	14.0%
				Negative predicted value	45/50	90.0%
				Odds ratio	1.5 (95% CI 0.5-4.0)	

Tableau 7 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'une prescription d'antibiotique prédisant la présence de signes radiographiques de pneumonie chez 243 patients <sup>145</sup>

### 1.1.6.1.3. Les déterminants socio-culturels d'une prescription

Une prescription est conditionnée par des éléments (para)-cliniques, mais aussi par des éléments épidémiologiques et socio-culturels. Dans une étude publiée dans *Médecine et Maladies Infectieuses*, les médecins pensent que les éléments socio-culturels influencent 31% de leurs prescriptions pour bronchite aiguë.<sup>124</sup>

Une étude d'Ipsos Santé commanditée en 2005 par la Caisse d'Assurance Maladie auprès de 1000 médecins européens a établi que 90% des consultations chez le médecin se concluaient par une prescription médicamenteuse.<sup>146</sup> La France est le pays avec le plus haut taux de prescriptions et compte en moyenne 4,5 médicaments par prescription contre 0,8 en Scandinavie. Les antibiotiques ne sont pas épargnés. Les praticiens qui prescrivent le plus d'antibiotique lors des consultations pour affection respiratoire sont les praticiens qui ont le plus grand nombre de consultations pour affection respiratoire.<sup>147</sup> Lorsqu'un patient présente des symptômes similaires au cours de laquelle le médecin avait prescrit un antibiotique, il revient vers son médecin généraliste avec le même objectif. Une méta-analyse publiée en 2015 montre que la proportion de patients espérant recevoir des antibiotiques pour une infection respiratoire est plus élevée en Turquie, en France et en Espagne que dans le reste du monde (sur un total de 26 pays en Europe).<sup>148</sup>

La majorité des consultations pour infections respiratoires se terminent par une prescription d'antibiotique(s) car il existe une pression de prescription de la part des patients. Ceci est corrélé avec une augmentation des prescriptions inappropriées. En effet, une étude de 2006 montre que la pression de prescription est notée dans 97% des prescriptions hors AMM et dans seulement 47% d'entre elles lorsqu'elles respectent les recommandations.<sup>149</sup> De plus, les médecins ont spontanément tendance à attendre une demande d'antibiotique de la part du patient dès lors que celui-ci consulte pour une pathologie infectieuse.<sup>124</sup> L'étude « Regards croisés » d'IPSOS a révélé que 33% des médecins généralistes ont eu l'impression d'une

demande implicite d'antibiotique(s), alors que seulement 14% des patients ont déclaré avoir suggéré cette demande.

Plusieurs situations amènent plus facilement à une prescription d'antibiotiques (Tableau 8) :  
124,130, 147,149, 150, 151

DISCOURS TENUS PAR LE PATIENT	RESSENTI DU MEDECIN
Description d'une maladie similaire ayant amené dans le passé à une prescription d'antibiotique	Perçoit le patient comme à risque particulier : antécédents ORL et respiratoire ainsi que troubles psychologiques
Aggravation volontaire et préméditée des symptômes, proposition d'un diagnostic	Doute sur l'origine virale de l'infection, opposition aux recommandations
Traitement antibiotique déjà commencé en automédication	Perçoit une pression de la part de la famille du patient : proche travaillant dans le milieu médical par exemple
Pathologie évolutive sans effet des traitements symptomatiques, ou 2 <sup>ème</sup> consultation pour le même épisode infectieux	Concurrence entre médecin : 30% des patients avouent avoir déjà consulté un 2 <sup>ème</sup> médecin devant un doute sur la prescription ou suite à une non-prescription
Récit d'épreuves personnelles en cours telles que maladies graves, difficultés familiales	Surcharge de travail lors des épidémies, retard dans les consultations
Motif de pression d'ordre « évènementiel » : approche d'un voyage, d'un examen. Ne souhaite pas interrompre l'activité professionnelle	Suivi impossible d'un patient de passage

Tableau 8 : Situations amenant plus facilement à la prescription d'antibiotiques

Selon le statut social ou les connaissances du patient en antibiothérapie, il peut être plus difficile pour le convaincre d'une non-prescription. En effet, il est prouvé que plus le niveau d'études du patient est bas, plus il insiste pour une prescription d'antibiotique.<sup>124,130, 147,149</sup>

La clé pour éviter les prescriptions inappropriées réside dans une communication longue et de bonne qualité.<sup>124</sup> La non-prescription reste rarement un motif de mécontentement dans le cas où elle est expliquée. Lors de l'étude « Regards croisés » 70% des patients quittant la consultation sans antibiotique alors qu'ils pensaient l'antibiothérapie à priori utile, attendaient avant tout des explications. Seulement 8% ont été mécontents.<sup>130</sup>

Convaincre un patient d'une non-prescription d'antibiotique(s) nécessite une explication sur le mécanisme d'action des antibiotiques antibactérien et non antiviral. Il est également utile de réaliser un examen clinique plus approfondi en le commentant à voix haute pour que le

patient se sente inclus et comprenne la décision finale. Ne pas prescrire, c'est aussi demander au patient de rester vigilant sur l'évolution et ne pas hésiter à demander une réévaluation. <sup>150</sup>

### 1.1.6.2 Connaissances et comportements du patient face au risque infectieux

#### 1.1.6.2.1. Raisons évoquées justifiant l'inobservance et l'automédication

Environ 1 personne sur 5 modifie la prescription d'antibiotique rédigée par son médecin. <sup>152</sup>

Plusieurs raisons sont retrouvées pour ne pas prendre correctement son traitement. Il peut s'agir d'un oubli involontaire ou bien d'omissions volontaires de prises pour éviter une interaction avec l'alcool. Si l'antibiotique doit être pris pendant les vacances, il arrive que la dose du matin soit supprimée au lieu de décaler les horaires de prises (en cas de grasse matinée). Le traitement peut également être arrêté précocement suite à une amélioration des symptômes ou à cause de la présence d'effets indésirables tels que des troubles digestifs. L'amélioration des symptômes est une des raisons retrouvées chez 47% des personnes interrogées lors d'une méta-analyse européenne comprenant 26 pays. <sup>148</sup> Plusieurs études montrent également que l'observance est associée au nombre de comprimés par prise mais aussi au nombre de prise par jour et à la durée totale du traitement. Par conséquent, il arrive que la dose totale par jour ne soit pas administrée suite à l'impression d'une quantité trop importante de comprimés à prendre dans une journée. <sup>130, 131</sup>

Une étude Nîmoise citée précédemment a évaluée de manière indirecte l'observance de 37 patients hospitalisés dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales lors de leur retour au domicile.<sup>131</sup> Elle a montré que plus le patient à l'impression que son état de santé est préoccupant, plus il sera observant. Le taux d'observance de 73.3% après hospitalisation est élevé en comparaison avec le taux retrouvé lors d'une prise en charge ambulatoire. <sup>153</sup> Pour finir, plusieurs études montrent que les patients sont également plus observant lorsque le prescripteur prend le temps d'expliquer le but du traitement et l'importance du respect des posologies.<sup>131</sup>

L'inobservance est également corrélée avec le phénomène d'automédication. De nombreux patients non observants se retrouvent avec des médicaments excédentaires et les conservent pour de futures automédications plutôt que de les rapporter à la pharmacie. <sup>154, 155</sup> En effet, 55% des personnes interrogées lors de la méta-analyse européenne déclarent prendre des antibiotiques contre le rhume pour aller mieux rapidement et pour éviter que leurs symptômes ne s'aggravent. <sup>148</sup> Une étude française publiée en 2017 révèle que 75% des patients avouant pratiquer l'automédication, se justifient par le fait qu'ils ne vont pas déranger le médecin pour les mêmes symptômes revenant chaque année.<sup>130</sup> Le choix de l'automédication est de surcroît conforté à *posteriori* puisque 83% des patients considèrent que leur propre choix de traitement a été efficace. <sup>130</sup>

De plus, les patients consultant régulièrement pour des affections respiratoires et se retrouvant avec une prescription d'antibiotique(s) lors d'infections bénignes et probablement virales, ont significativement une prévalence élevée d'automédication. Ces patients ont à l'esprit qu'une prescription d'antibiotique(s) est une pratique banale et nécessaire à toute guérison.<sup>154, 155</sup> Pour finir, les patients ayant du mal à consulter un médecin par manque de temps ou par manque d'accessibilité, dans les déserts médicaux notamment, sont plus enclins à s'automédiquer.

### ***1.1.6.2.2. Corrélation entre le niveau de connaissance aux antibiotiques, l'attitude de consommation aux antibiotiques et les caractéristiques sociodémographiques de la population***

Une étude publiée en 2015 intitulée "General population's knowledge and attitudes about antibiotics : a systematic review and meta-analysis" a recherché dans la littérature toutes les revues écrites en anglais, italien, espagnol, et français publiée entre 2000 et 2013.<sup>148</sup> Les revues recherchées incluaient la présence d'un questionnaire proposé à la population générale à propos du rôle des antibiotiques et des raisons de l'antibiorésistance.

Dans la même année, une étude française a permis d'interroger 200 personnes du nord-est de la France afin d'évaluer leur niveau de connaissance sur les antibiotiques et l'antibiorésistance.<sup>152</sup>

Ces deux études font ressortir des données similaires :

	META ANALYSE EUROPEENNE	ETUDE FRANCAISE
Nombres de personnes ne sachant pas que les antibiotiques ne peuvent pas traiter les infections virales (%)	54%	48%
Nombres de personnes ne sachant pas que les antibiotiques sont inutiles pour traiter le rhume et la grippe (%)	49% pour le rhume et la grippe confondu	42% pour la grippe (25% pour le rhume)
Nombre de personnes n'identifiant pas les causes d'antibiorésistance (%)	30% pour une prise trop importante d'antibiotiques ainsi qu'un non-suivi de la posologie	40% pour une antibiothérapie trop longue  79% pour l'utilisation de trop faibles doses

Le deuxième objectif de ces études était de rechercher des liens entre le niveau de connaissance sur les antibiotiques, les comportements (d'inobservance et d'automédication) et un ensemble de caractéristiques sociodémographiques tels que le genre, l'âge, le fait d'avoir des enfants, le niveau d'éducation, et la profession.

Les variables statistiquement associées à un bon niveau de connaissances sur les antibiotiques et l'antibiorésistance sont les suivantes :

- Le sexe féminin,
- Un niveau d'éducation  $\geq$ BAC+3 et les catégories socio-professionnelles élevées,
- Le fait d'avoir un/des enfant(s) en raison de la fréquence des consultations infantiles,
- La tranche d'âge supérieure à 30 ans et inférieure à 65 ans.

A l'inverse, les variables statistiquement associées à de bons comportements (faible taux d'automédication et bon niveau d'observance) sont les suivantes :

- La tranche d'âge supérieure à 45 ans,
- Un niveau d'éducation  $<$  BAC et les catégories socio-professionnelles les plus basses.

Ces études montrent qu'il y a une association entre les mauvais comportements et le fait d'avoir un haut niveau d'éducation. Cette association peut paraître surprenante puisqu'il a été prouvé qu'un haut niveau d'éducation était associé à de meilleures connaissances sur les antibiotiques. Ceci peut être expliqué par le fait que les personnes ayant un haut niveau d'éducation ont d'avantage tendance à remettre en question les recommandations du médecin en adoptant de mauvais comportements. En effet, le sentiment de « *savoir* », le sentiment de connaître son corps, ses symptômes, vient des connaissances acquises lors des précédentes consultations, et des informations médicales de plus en plus accessibles sur le net.

## 1.1.7 Les conséquences de l'usage inapproprié des antibiotiques

### 1.1.7.1 L'antibiorésistance, une conséquence individuelle et collective

#### 1.1.7.1.1. Brève définition de la résistance aux antibiotiques

L'antibiorésistance désigne spécifiquement la capacité des bactéries à résister à l'action des antibiotiques. Les antibiotiques deviennent inefficaces puisqu'ils ne sont plus capables d'arrêter la prolifération bactérienne. <sup>156</sup>

Lors de la prescription il faut tenir compte de la posologie, de la voie d'administration, de la diffusion tissulaire et du métabolisme de la molécule pour que l'antibiotique parvienne à rentrer en contact avec la bactérie. Il doit ensuite pénétrer dans cette dernière sans être détruit, ni modifié, et se fixer à sa cible pour perturber la physiologie bactérienne. Lorsqu'une de ces conditions n'est pas remplie l'antibiotique se révèle inefficace.

D'un point de vue bactériologique, une souche est résistante lorsqu'elle croît en présence d'une concentration d'antibiotique plus élevée que la concentration inhibant la majorité des souches de la même espèce. Si cette concentration plus élevée est « *faible* » alors on parle

d'un bas niveau de résistance, et si cette concentration nécessaire devient « forte » on parle d'un haut niveau de résistance.

Notre organisme est colonisé par un « microbiote », c'est-à-dire par des millions de bactéries non pathogènes responsables de multiples fonctions métaboliques et permettant de constituer une barrière aux agents pathogènes. La résistance ne concerne pas seulement les bactéries pathogènes mais également ces « bonnes » bactéries commensales.<sup>7</sup> Toutes les bactéries sont ainsi susceptibles d'acquérir de nouveaux mécanismes de résistance en complément de ceux que certaines d'entre elles possèdent naturellement.<sup>157</sup>

#### **1.1.7.1.1.1. Deux types de résistance**

##### **1.1.7.1.1.1.1. RESISTANCE NATURELLE**

La résistance naturelle existe depuis des milliers d'années dans la nature. Les bactéries produisent des substances antibactériennes afin de survivre face aux autres espèces. C'est d'ailleurs ainsi que certains antibiotiques ont été découverts. Cette résistance est programmée sur le génome bactérien et est donc fixe, elle constitue un critère d'identification. Au sein d'une espèce, cette propriété est toujours transmissible à la descendance.<sup>128, 156, 157, 158</sup>

##### **1.1.7.1.1.1.2. RESISTANCE ACQUISE**

Une résistance devient acquise lorsque la bactérie échappe à l'action de l'antibiotique auquel elle était habituellement sensible, par des modifications génétiques. Initialement elle ne concerne que quelques souches d'une même espèce mais elle peut se transmettre à d'autres espèces. Elle constitue un critère épidémiologique, sa fréquence varie dans le temps et dans l'espace.<sup>128, 156, 157, 158</sup>

#### **1.1.7.1.1.2. Mode de transmission de la résistance acquise**

##### **1.1.7.1.1.2.1. RESISTANCES DITES CHROMOSOMIQUES OU MUTATIONNELLES**

Cela veut dire que les modifications génétiques se situent sur le seul chromosome bactérien via une mutation. Ce type de résistance est assez rare, il survient à la suite de la pression d'un seul antibiotique ou d'une même famille d'antibiotique. Elle est en général non transférable d'une espèce à l'autre mais se transmet verticalement dans le clone bactérien (voir Figure 20).<sup>128, 156, 157, 158</sup>

##### **1.1.7.1.1.2.2. RESISTANCES DITES EXTRA-CHROMOSOMIQUES PAR ACQUISITION DE GENE**

Les modifications génétiques n'ont plus lieu sur le chromosome mais sur des éléments génétiques mobiles tels qu'un plasmide ou un transposon. Cela permet à la bactérie d'acquérir de nouvelles fonctions non codées initialement par son propre ADN. Ce type de résistance représente 80% des résistances acquises. Ces plasmides se transmettent verticalement à la descendance mais également horizontalement entre bactéries de différentes espèces (voir

Figure 20). De plus, ce type de résistance peut concerner plusieurs antibiotiques voire plusieurs familles d'antibiotiques. On assiste donc à une évolution préoccupante de bactéries initialement résistantes à seulement quelques antibiotiques, puis à plus de trois classes d'antibiotiques (= BMR, bactéries multirésistantes), puis à leur quasi-totalité (= BHR, bactéries hautement résistantes).<sup>128,156,157,158</sup>

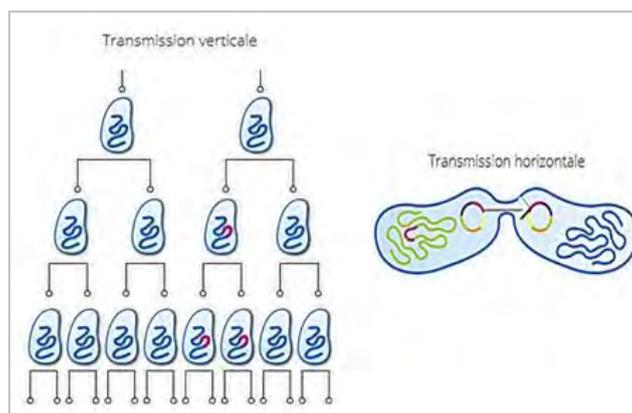


Figure 20 : schéma de la transmission verticale et horizontale d'une résistance<sup>156</sup>

#### 1.1.7.1.1.3. Différents mécanismes de résistances

##### 1.1.7.1.1.3.1. DIMINUTION DE LA PERMEABILITE MEMBRANAIRE (SUR LA FIGURE 21, CORRESPOND AU N°1)

La membrane cellulaire bactérienne devient imperméable formant une barrière empêchant l'antibiotique de pénétrer. Ce type de résistance n'affecte pas les Grams positifs car les antibiotiques diffusent librement à travers le peptidoglycane. Au contraire, chez les Grams négatifs, la membrane externe composée de lipopolysaccharides s'oppose à la pénétration des antibiotiques. Seules les porines, protéine formant des canaux, permettent le passage des petits antibiotiques hydrophiles. Des mutations entraînant des modifications de ces porines sont donc responsables de résistances acquises souvent croisées à plusieurs familles d'antibiotiques.<sup>128,156,157,158</sup>

##### 1.1.7.1.1.3.2. MODIFICATION DE LA CIBLE (SUR LA FIGURE 21, CORRESPOND AU N°2)

Les composants de la cible bactérienne sont modifiés, l'antibiotique ne peut donc plus correctement s'y fixer pour détruire la bactérie.

- **Modification des PLP**

Les PLP sont des protéines liant les pénicillines. Ce sont des enzymes permettant la biosynthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. En se fixant aux PLP, les bêta-lactamines les empêchent de jouer leur rôle. Une bactérie devient donc résistante lorsqu'elle modifie l'affinité de ces PLP par augmentation de leur production ou par synthèse de nouvelles PLP insensibles aux bêta-lactamines.

- **Modifications des sites de liaison aux ribosomes**

Les ribosomes sont le lieu de la synthèse protéique de la bactérie. Leur altération cause une incapacité d'inhibition de la synthèse protéique et donc de la croissance bactérienne.

- **Altération de la synthèse des acides nucléiques**

**1.1.7.1.1.3.3. PRODUCTION D'ENZYMES INACTIVANT LES ANTIBIOTIQUES (SUR LA FIGURE 21, CORRESPOND AU N°3)**

Ces enzymes produites par les bactéries inactivent l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant. Les antibiotiques touchés sont les bêtalactamines, les aminosides, le chloramphénicol ou les antibiotiques de la famille des macrolides-lincosamides-streptogramines.

Les plus connus sont les bêtalactamases. Elles peuvent être regroupées en quatre catégories : les pénicillinases ; les bêtalactamases à spectre élargie (par exemple en plus des pénicillines, les C1G et C2G sont résistantes) ; les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) (les C3G sont en plus résistantes) ; les bêtalactamases résistantes aux inhibiteurs (comme l'acide clavulanique).

128,156,157, 158

**1.1.7.1.1.3.4. PRODUCTION DE POMPES D'EFFLUX (SUR LA FIGURE 21, CORRESPOND AU N°4)**

L'antibiotique est activement expulsé de la bactérie par une pompe à efflux, ce qui a pour conséquence une concentration intracellulaire insuffisante de l'antibiotique.

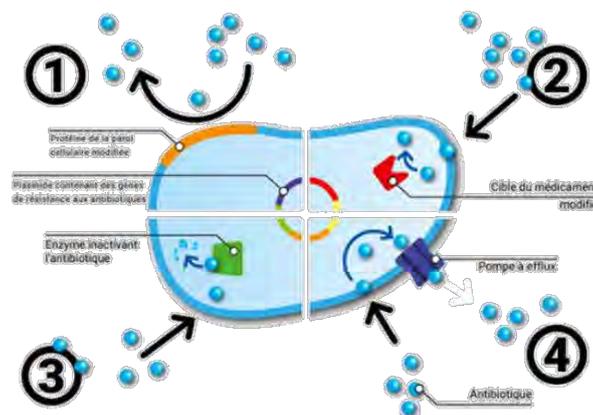


Figure 21 : Schéma d'une bactérie porteuse d'un plasmide comportant des gènes de résistance ; illustration de 4 mécanismes de résistance <sup>156</sup>

La persistance et l'expansion de la résistance est véhiculé par deux facteurs :

- La transmission des bactéries résistantes d'individu à individu, ou de l'environnement à l'individu

- L'usage des antibiotiques, qui éliminent les bactéries sensibles et permet aux bactéries résistantes de subsister et de se multiplier.

#### ***1.1.7.1.2. Les bactéries résistent aux antibiotiques grâce aux...antibiotiques***

Depuis environ 20 ans, différentes études ont tenté de montrer un lien entre consommation d'antibiotiques et augmentation des résistances.

Plusieurs études ont voulu montrer cette relation en recherchant d'un côté les pays les plus consommateurs d'antibiotiques (avec les données de ventes et de remboursements) et d'un autre coté les pays avec le plus fort taux de résistance. Ces études n'étudiaient donc pas le phénomène de résistance au niveau individuel mais plus à un échelon international. En effet, pour chaque étude, les données d'un minimum de 10 pays ont été compilées.

Trois études <sup>159, 160, 161</sup> ont réalisé des courbes de régression linéaire afin de visualiser si une différence existait entre les pays plus ou moins consommateur d'antibiotiques (voir Figure 22).

On constate que les pays les plus forts consommateurs d'antibiotiques se retrouvent avec le pourcentage le plus élevé de streptocoques résistants à la pénicilline. De plus, ces données corroborent l'observation réalisée par l'EARSS (l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System) : il existe un gradient nord-sud européen. En effet, les pays du nord (Norvège, Suède, Danemark, Pays Bas, ...) ont une consommation plus basse et mieux adaptée d'antibiotiques et se retrouvent avec le taux de résistance le plus bas d'Europe. Les pays du sud (France, Espagne, Portugal, Grèce, ...) sont les plus forts consommateurs mais aussi les pays avec le plus fort taux de résistance.

Ce fait a également été décrit dans une méta-analyse publiée en 2014. <sup>162</sup> Cette dernière a colligé toutes les études publiées en anglais ou non qui ont recherché un lien entre l'antibiorésistance et la consommation ambulatoire humaine d'antibiotique de 1980 à 2010. Il pouvait s'agir d'études observationnelles ou expérimentales. Un total de 243 études, a été analysées. Plus de 2/3 des études ont montré une corrélation positive entre une forte consommation d'antibiotique et l'apparition des résistances.

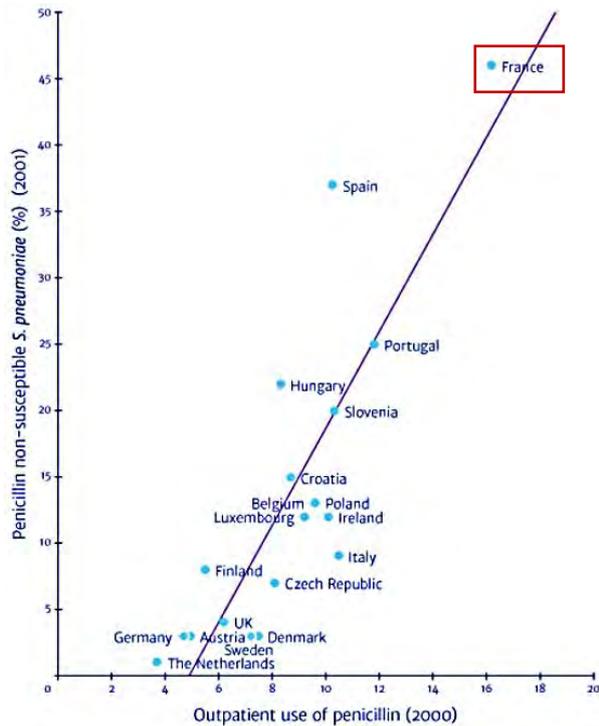


Figure 22 : Corrélation entre l'utilisation de pénicilline et le pourcentage de résistance à *S.pneumoniae* au sein de 19 pays. <sup>159</sup> L'abscisse représente la consommation d'antibiotique exprimée en DDJ, et l'ordonnée représente le pourcentage de bactéries résistantes. Il s'agit plus spécifiquement du pourcentage de *S.pneumoniae* résistant à la pénicilline. Ce germe a été inclus pour trois raisons : il fait partie de la flore naturelle de l'Homme mais peut devenir responsable d'infections respiratoires ; de nombreux pays sont touchés par sa résistance aux pénicillines et il présente de nombreuses résistances croisées ; ses infections sont très fréquentes dans les collectivités.

Une autre manière d'étudier la relation entre l'usage des antibiotiques et l'antibiorésistance est de mener des essais cliniques randomisés incluant des sujets exposés et des sujets non exposés aux antibiotiques.

Nous avons pris pour exemple l'étude intitulée « *Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study* ». <sup>163</sup>

Deux cent vingt-quatre personnes ont été randomisées en 4 groupes, 1 groupe recevant de l'Azithromycine, 1 groupe recevant de la Clarithromycine, et 2 groupes placebo (1 groupe placebo pour chaque type de macrolide). Leur flore commensale buccale, et plus spécifiquement le streptocoque, fût caractérisé avant le début du traitement (jour 0), 48h avant la fin du traitement, et aux 8<sup>ième</sup>, 14<sup>ième</sup>, 28<sup>ième</sup>, 42<sup>ième</sup> et 180<sup>ième</sup> jours post traitement ; Les groupes placebo ont été évalué de la même façon. Le but était de déterminer directement l'effet de l'exposition aux antibiotiques sur les mécanismes de résistance du microbiote buccal.

Le premier résultat de cette étude a montré un changement dans les proportions de streptocoques résistants en fonction de l'antibiothérapie. Immédiatement après l'administration des macrolides, on assiste à une forte augmentation du pourcentage moyen de streptocoques résistants aux macrolides, à la fois dans le groupe Azithromycine et Clarithromycine (Figure 23). Inversement, il n'y a aucune différence significative entre les groupes placebo. Ces augmentations de souches résistantes dans les *groupes macrolides* sont restées significativement élevées jusqu'au 180<sup>ème</sup> jour. Cela souligne également le fait que la flore commensale sert potentiellement de réservoir à des souches résistantes potentiellement pathogènes.

Le taux de streptocoques résistants est resté plus élevé dans le groupe Azithromycine que dans le groupe Clarithromycine (Figure 23). Ceci s'explique par le fait que la demi-vie d'élimination de l'Azithromycine est très longue (68h), alors que la demi-vie de la Clarithromycine n'est que de 5 à 7h. En effet, une plus grande persistance dans les tissus et une lente diminution des concentrations d'Azithromycine augmentent les chances de développer des organismes résistants : les bactéries ont plus de temps pour développer des mécanismes de résistances.

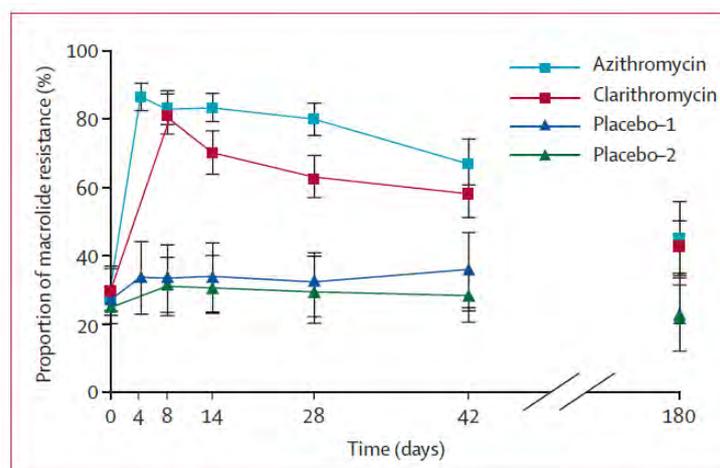


Figure 23 : Surveillance du pourcentage de streptocoques résistants aux macrolides en fonction du temps ( en jours) après l'introduction d'azithromycine et de clarithromycine. Les données récoltées de J0 à J42 sont pour les 204 volontaires ; de J42 à J180 pour 99 volontaires. <sup>163</sup>

Le second objectif de cette étude était d'étudier si l'exposition aux antibiotiques modifiait l'expression des gènes responsables des résistances.

Le gène *mef* permet aux bactéries d'être dotée d'une pompe d'efflux, pompe permettant d'effluer l'antibiotique en dehors de la cellule. Le gène *erm(B)* permet de modifier le site de liaison du macrolide sur le ribosome bactérien (Figure 24).

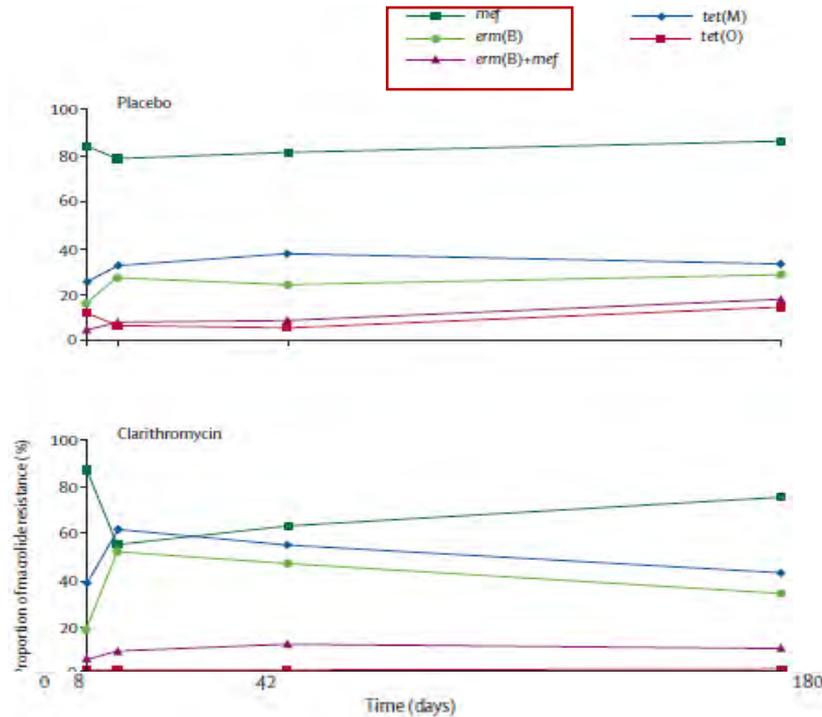


Figure 24 : Evolution du pourcentage des gènes de résistances bactériennes *mef*, *erm(B)* en fonction du temps (en jours) après l'introduction de Clarithromycine. <sup>163</sup>

Lors de l'ajout de la Clarithromycine, les proportions de bactéries porteuses des gènes *mef* et des gènes *erm(B)* changent significativement en comparaison avec les groupes placebo. Les bactéries porteuses du gène *mef* diminuent alors que celles porteuses du gène *erm(B)* augmentent. La Clarithromycine est en effet l'antibiotique efficace sur les bactéries porteuses du gène *mef*. En contrepartie ces dernières tendent à augmenter l'expression du gène *erm(B)* pour rester résistantes (Figure 24).

Ainsi l'exposition aux antibiotiques est génératrice de résistance bactérienne. De plus, un antibiotique ayant une longue demi-vie associée à une longue période d'utilisation permettait aux bactéries de développer de nouveaux mécanismes de résistance.

C'est pour cela qu'un des usages inappropriés d'antibiotique est la durée d'antibiothérapie, plus précisément un choix de durée trop long.

Le choix de la posologie est également un critère déterminant au bon usage d'un antibiotique. L'étude de Guillemot et al. A été une des premières en 1998 à montrer qu'il y a une relation entre une utilisation de trop faibles doses d'antibiotiques et une augmentation du taux de bactéries résistantes. <sup>164</sup> Elle l'a également montré pour l'utilisation d'antibiotique sur une trop longue durée. L'équipe a mis en évidence cette relation sur 941 enfants français âgés entre 3 et 6 ans. Les caractéristiques de *Streptococcus pneumoniae* ont été étudiées sur les prélèvements oropharyngés de ces enfants. Trente jours avant le prélèvement, plusieurs variables ont été récupérées pour chaque enfant : âge, sexe, poids, nombre d'enfants dans la

famille, caractéristiques de leur école, niveau socio-économique de la famille, dernière consultation chez le médecin spécifiant le diagnostic, et molécule utilisée (posologie et durée). Cette étude est une étude de type observationnelle rétrospective.

La dose journalière d'Amoxicilline se situait entre 20 et 100 mg/kg/J selon la pathologie. Les auteurs ont considéré que la dose de 50 mg/kg/J était la limite raisonnable pour considérer qu'une dose inférieure était une faible dose. La démarche a été la même pour la Cefixime et la Cefpodoxime (dose < à 8mg/kg/J). Concernant la durée du traitement, une antibiothérapie durant plus de 5 jours a été considérée comme une longue antibiothérapie.

Après prélèvement oropharyngé et serotypage de *S.pneumoniae*, les enfants ont été divisés en deux groupes, les *non porteurs* et les *porteurs* de *S.pneumoniae*, subdivisé en deux sous-groupes, les *porteurs non résistants* et les *porteurs résistants*. Sur les 55 *S.pneumoniae* identifiés, 29% étaient résistants à la pénicilline G et 11% étaient résistants à la Cefotaxime.

Il n'y avait pas de différence significative liée à l'âge, le sexe, le poids, le nombre d'enfants dans la famille, les caractéristiques de leur l'école, le niveau socio-économique de la famille et le fait d'être *porteur* ou *non porteur* ou entre le fait d'être *porteur non résistant* ou *porteur résistant*.

A contrario, une faible dose d'antibiotique reçue par l'enfant est significativement associée au fait d'être *porteur résistant* de *S.pneumoniae*. En effet, les enfants qui n'avaient pas reçu d'antibiotique ainsi que ceux qui avaient reçu une dose supérieure à la limite fixée (> à 50 mg/kg/J et > à 8mg/kg/J pour l'Amoxicilline et la Cefixime respectivement) n'étaient pas associés à une augmentation du risque d'être *porteur résistant*. Les enfants qui avaient reçu une faible dose d'antibiotique étaient associés à une augmentation significative du risque d'être *porteur résistant*.

Indépendamment du dosage, une longue durée d'antibiothérapie a été également associée à un risque plus important de devenir *porteur résistant* de *S.pneumoniae*.

Si l'on considère à la fois le dosage et la durée de traitement, le pourcentage de *porteur résistant* a été de 8% chez les enfants ayant eu une faible dose et une longue durée de traitement, alors que ce pourcentage est égal à 0% chez les enfants ayant eu de fortes doses et une durée de traitement respectant les recommandations (entre 5 et 7 jours selon la pathologie). Cette différence est statistiquement significative ( $p \leq 0.03$ ).

Plus récemment en 2013, 2 chercheurs de l'institut Pasteur et du CNRS ont publié leurs recherches sur l'utilisation de faibles doses d'antibiotiques.<sup>165</sup> Ils ont étudié l'impact de faibles concentrations d'aminoglycosides (utilisé en milieu hospitalier) sur *Vibrio cholerae* et *Klebsiella pneumoniae*. Une concentration même 100 fois moins élevée que la concentration létale entraîne chez la bactérie une réponse de stress oxydative appelée « réponse SOS ». Cette réponse entraîne une augmentation de la fréquence des mutations du génome bactérien et permet d'activer une intégrase. Cette intégrase est une protéine qui permet d'intégrer des séquences d'ADN porteuse de gènes de résistance, le plus souvent au sein du plasmide.

Pour conclure, différents éléments de preuve existent pour souligner le fait que « les bactéries résistent aux antibiotiques... grâce aux antibiotiques ».<sup>166</sup> Les modèles biologiques, les associations épidémiologiques cohérentes, les corrélations temporelles<sup>167</sup> montrent que l'administration répétée avec une dose d'antibiotiques inadaptée crée une pression de sélection. Cette pression de sélection favorise la dissémination des souches résistantes aux antibiotiques. En effet, certaines souches parviennent à devenir résistantes par mutation naturelle, et la pression de sélection qu'exercent les antibiotiques permet à ces souches mutantes de prendre une part plus importante dans l'écosystème microbologique, au détriment des souches naturellement sensibles.<sup>7</sup> L'état de « stress » généré par les antibiotiques engendre l'émergence de résistances acquises. Les bactéries résistantes peuvent alors se transmettre entre elles leurs gènes de résistance et ainsi se disséminer dans l'environnement et à d'autres individus.

#### **1.1.7.1.3. L'antibiorésistance en chiffres**

L'évolution de l'antibiorésistance se caractérise par des taux élevés de multirésistances de certaines espèces bactériennes multi sensibles il y a 50 ans.

Les laboratoires d'analyses de biologie médicale de ville du réseau *Medqual* rapportent que la pression exercée par la consommation élevée d'antibiotiques a un impact tout particulier sur les entérobactéries, et tout particulièrement *Escherichia coli* (espèce la plus fréquemment responsable d'infections). Sa résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> générations a augmenté en France de 1% en 2006 à 4% en 2013 (en ville) (Figure 25). Cette évolution est inquiétante et reflète la dissémination de ces bactéries en dehors de l'hôpital.<sup>157</sup>

A l'inverse, la résistance à la pénicilline et aux macrolides chez le pneumocoque a diminué et la proportion de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) est stable depuis 10 ans (Figure 25).<sup>157</sup>



Figure 25 : Evolution de la résistance aux antibiotiques en France chez le SARM, *E. coli*, les macrolides et pénicillines en ville, entre 2005 et 2015. <sup>157</sup>

Malgré la baisse de la résistance chez le pneumocoque, la France reste parmi les pays d'Europe à forte résistance. Pour la pneumonie, la tuberculose, la septicémie et la gonorrhée, le traitement devient plus difficile voire impossible parfois. <sup>168</sup> L'OMS estime qu'à l'échelle mondiale, sur les 8 à 10 millions de nouveaux cas de tuberculoses apparaissant chaque année, 440 000 correspondent à une forme multi-résistante, causant à minima 150 000 décès. Par ailleurs, des cas de tuberculose résistante à la quasi-totalité des antibiotiques (BHR) ont été signalés dans 64 pays.

Les résistances engendrées par une prise d'antibiotique en ambulatoire auront de plus en plus de conséquences chez des patients hospitalisés en vue d'opérations chirurgicales de routine. Par exemple, suite à la pose d'une prothèse de hanche, aujourd'hui moins de 2% des patients développent une infection. Dans 30 ans, 40 à 50% des patients opérés pourraient contracter une infection suite à l'absence d'antibiotique efficace et 30% en décèderaient. Les patients refusant de se faire opérer verraient leur espérance ou qualité de vie impactée. <sup>5</sup>

L'OMS craint une ère post antibiotique dans laquelle des infections courantes et de petites blessures seront à nouveau mortelles.

### 1.1.7.2 Effets indésirables et risques toxiques potentiels

#### 1.1.7.2.1 Généralités

Une consommation inadaptée d'antibiotiques entraîne la survenue d'effets indésirables évitables. Pour la première fois en 2015, une analyse spécifique des cas d'effets indésirables (EI) notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance a été effectuée. <sup>113, 157</sup> En 2014, près de 5700 cas de patients présentant des EI liés aux antibiotiques ont été notifiés, correspondant à 7 965 EI, soit 1,4 EI par cas. Parmi l'ensemble des cas, 60,5 % sont graves et 1,5 % (n=85) ont entraîné la mort du patient. Il faut tout de même souligner que ce taux de notification ne peut pas être assimilé au taux réel d'incidence des effets indésirables. En effet, le nombre d'EI observés à partir de cette base est une large sous-estimation du nombre total d'EI : <sup>157</sup>

- L'analyse porte exclusivement sur les cas notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance sans tenir compte des cas déclarés aux industriels,
- L'analyse ne prend pas en compte la sous-notification des EI par les professionnels de santé,
- Les cas notifiés pourraient être proportionnellement plus graves que l'ensemble des cas survenus,
- Un sous-groupe traité, comme les enfants ou les personnes âgées, pourrait être sur- ou sous-représentés,
- Les EI d'un antibiotique récent pourraient être plus notifiés que ceux d'un antibiotique ancien.

Le taux de notifications est en effet de 0,8 cas pour 100 000 DDJ (DDJ calculées à partir du nombre de boîtes vendues).

Les effets indésirables les plus notifiés étaient : des atteintes cutanées ou hématologiques, des troubles généraux, des anomalies au site d'administration et des affections gastro-intestinales.

Les bêta-lactamines, et principalement la pénicilline, sont les classes avec le plus grand nombre d'EI reportés, avec près de la moitié des EI déclarés.

#### ***1.1.7.2.2. Effets indésirables des familles d'antibiotiques les plus rencontrées dans les pathologies respiratoire et ORL***

La plupart des recommandations dans l'antibiothérapie des infections respiratoires et ORL reposent sur une prise en charge par des bêta-lactamines. Le plus souvent il s'agit de l'Amoxicilline ; éventuellement associée à l'acide Clavulanique ou une céphalosporine. Un macrolide peut également être prescrit en cas d'intolérance ou d'inefficacité des traitements précédents.

##### **1.1.7.2.2.1. Hypersensibilité médicamenteuse**

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques induites par la prise d'un médicament, qu'elles soient allergiques ou non.<sup>169</sup> Le risque de réactions allergiques est une des grandes préoccupations des professionnels de santé lors de la prise d'antibiotiques, notamment de bêta-lactamines. Le risque ultime n'est pas tant l'apparition d'un érythème ou d'une crise maculo-papuleuse, mais plutôt l'apparition d'un choc anaphylactique. Il reste rare même si la Pénicilline est la cause la plus fréquente de choc anaphylactique dans la population générale. Cette réaction comptabilise près de 500 décès aux États-Unis suite à la prise de  $\beta$ -lactamines et représente les  $\frac{3}{4}$  des chocs mortels d'origine médicamenteuse.<sup>55,56</sup> Cette incidence reste tout de même extrêmement faible et le terme « allergie » sortant de la bouche des patients reste à pondérer et à explorer

puisque l'hypersensibilité aux antibiotiques est fréquente, mais elle n'est réellement allergique que dans 10% des cas.<sup>169</sup>

Concernant les céphalosporines, la fréquence des réactions cutanées est moindre qu'avec les pénicillines, de l'ordre de 1 à 3%.<sup>55</sup> Il existe des réactions croisées et demeure la question du risque de prescrire une céphalosporine chez un patient allergique aux pénicillines. La fréquence des réactions aux céphalosporines n'est que d'environ 5% lorsqu'il existe une hypersensibilité aux pénicillines documentée à IgE spécifiques ; mais un patient aux antécédents avérés a 8 fois plus de risque de développer une réaction aux céphalosporines.<sup>55,56</sup> Le bon choix de la molécule reste donc indispensable.

#### **1.1.7.2.2.2. Déséquilibre du microbiote**

Tous les antibiotiques administrés par voie orale sont responsables d'une dysbiose aiguë, rapidement réversible.<sup>55</sup> Une dysbiose est définie par un déséquilibre du microbiote.

Une étude du Conseil Supérieur de Recherches Scientifiques Espagnol a réalisé une analyse sur les bactéries, les gènes, les enzymes et les molécules qui caractérisent le microbiote intestinal d'un patient traité par certains antibiotiques.<sup>170</sup> Dès le début du traitement, un changement de profil du microbiote se perçoit, la diversité microbienne peut atteindre des seuils très bas après 11 jours de traitement. Cependant, une fois le traitement terminé le patient a tendance à retrouver un microbiote très similaire à celui qu'il possédait avant le traitement, 40 jours après la fin du traitement antibiotique.<sup>171</sup> En attendant la reconstitution de la flore, le patient peut présenter plusieurs événements indésirables :

##### **1.1.7.2.2.2.1. LA DIARRHÉE POST-ANTIBIOTIQUE**

La diarrhée post-antibiotique est définie par l'émission d'au moins trois selles très molles à liquides par 24 heures, pendant au moins 24 heures, survenant pendant un traitement antibiotique, ou dans les deux mois suivant son arrêt.<sup>172</sup> Est retrouvé deux types de diarrhées :

##### La diarrhée fonctionnelle

C'est une diarrhée spontanément résolutive, bénigne et sans fièvre. Elle est la conséquence d'une réduction des capacités fermentaires du microbiote. On retrouve une diminution de la fermentation des résidus glucidiques et/ou une altération du métabolisme des sels biliaires.<sup>172, 173, 174</sup> Est également retrouvée une diminution de la synthèse de certaines vitamines, une diminution de l'absorption du fer et une diminution de la digestion de certains aliments.<sup>170</sup> En population générale, sur 100 000 habitants, la moitié présenteront ce type de diarrhée fonctionnelle.<sup>174</sup>

### La diarrhée infectieuse

Par modification de la flore anaérobie, trois agents bactériens pathogènes déjà résidents du côlon peuvent proliférer et donner lieu à une infection. Il s'agit dans la plupart des cas de *Clostridium difficile*, et plus rarement, de *Salmonella* et *Klebsiella oxytoca*.<sup>172</sup> Les toxines produites par *C.difficile* donnent lieu à une altération de l'épithélium digestif et à une production de cytokines pro-inflammatoires.<sup>173</sup> Sur 100 000 habitants, si *C.difficile* était recherché, 1500 personnes auraient un résultat positif. Seuls 10 malades se retrouvent avec des examens complémentaires en ambulatoire.<sup>174</sup> En cas d'infection à *C.difficile* les conséquences peuvent être lourdes pour le patient et la collectivité : culture du germe compliquée, coloscopie, traitement antibiotique, et dans les cas sévères colectomie et/ou décès. En 2014, aux Etats-Unis, cette infection a entraînée 250 000 hospitalisations et 14 000 décès (enfants et adultes confondus).<sup>175</sup>

RISQUE	CLOSTRIDIUM DIFFICILE	KLEBSIELLA OXYCATA
<b>Risque élevé</b>	Amoxicilline, Céphalosporines, Clindamycine, Fluoroquinolones	Amoxicilline, Céphalosporines, Pristinamycine
<b>Risque intermédiaire</b>	Tétracyclines, Sulfamides, Macrolides	
<b>Risque faible</b>	Vancomycine, Métronidazole	Erythromycine, Quinolones

Tableau 9 : Risque de colite en fonction des agents pathogènes et des classes antibiotiques<sup>45</sup>

#### 1.1.7.2.2.2. LES INFECTIONS URINAIRES ET INFECTIONS FONGIQUES

Lorsque l'antibiotique réduit la flore commensale anaérobie, on peut assister à une pullulation fongique au niveau digestif. Cela peut être responsable, entre autre, de mycoses buccales et de mycoses vaginales chez la femme.<sup>173</sup> En effet, de par la proximité de l'anus et du vagin, *Candida albicans* peut provoquer une mycose vaginale. *C.albicans* peut également se multiplier directement dans le vagin puisque l'antibiotique, via la circulation sanguine, diffuse également dans la zone vulvo-vaginale.

Il s'agit du même mécanisme expliquant la survenue des infections urinaires à *Escherichia Coli* (le méat urinaire étant proche de l'anus et l'urètre étant court chez la femme).<sup>176</sup>

### 1.1.7.2.2.3. CONSEQUENCES NEFASTES AU LONG COURT

#### L'obésité et les maladies métaboliques

Il est bien connu que, depuis les années 1950, les antibiotiques ont été utilisés à faibles doses dans l'alimentation des animaux de rente afin de les engraisser.<sup>177</sup> En effet, il est maintenant établi que les antibiotiques n'ont pas d'influence sur les facteurs provoquant la faim mais sont plutôt responsables d'une augmentation directe du taux d'adiposité.

Le nombre total de bactéries commensales est impacté mais également l'équilibre entre les différentes espèces bactériennes. Des espèces normalement peu présentes se multiplient alors que d'autres espèces en quantité habituellement importantes voient leur population diminuer. Les antibiotiques modifient l'expression des gènes bactériens de telle façon que les bactéries synthétisent des acides gras à partir de glucose. On assiste à une accumulation d'acide gras.<sup>177, 178</sup>

Il a également été montré, chez les souris et chez les Hommes, que des sujets obèses ont un microbiote digestif modifié et que si ce microbiote modifié est transféré à un autre individu, il induit l'obésité.<sup>179</sup> On pourrait donc légitimement se demander si une prise fréquente d'antibiotiques dans l'enfance ne pourrait pas influencer le microbiote jusqu'à devenir responsable d'une prise excessive de poids.

Une étude longitudinale publiée en 2013 a inclus 11 532 enfants dès leur naissance afin d'établir un lien entre exposition aux antibiotiques et gain d'IMC. Elle a montré qu'une exposition à un traitement antibiotique dans les 6 premiers mois de vie entraîne une augmentation de poids significative au 38<sup>ème</sup> mois ; et qu'une exposition entre 15 et 23 mois de vie est associée avec une élévation de l'IMC à l'âge de 7 ans.<sup>180</sup> Beaucoup d'autres études épidémiologiques vont dans ce sens, en montrant qu'une exposition aux antibiotiques dès la première année de vie est un facteur de risque de surpoids dans les années qui suivent.<sup>181</sup>

Selon une étude danoise publiée en 2015,<sup>182</sup> les individus ayant un diabète de type 2 (DT2) ont pris davantage d'antibiotiques dans les 15 années qui ont précédé leur diagnostic.

Une étude présentée en 2016 à la réunion annuelle de l'Endocrine Society à Boston, a montré qu'une forte consommation d'antibiotiques chez l'enfant de moins de 3 ans semble altérer l'absorption de nutriments et le métabolisme glucidique. Cela ayant pour conséquence un risque plus important de développer un pré-diabète à l'âge de l'adolescence.<sup>183</sup>

A ce jour aucun élément ne permet encore de prouver la relation de cause à effet entre antibiotique et augmentation du risque de diabète. Pour autant de nombreuses études ont montré qu'il existe un lien entre bactéries intestinales et DT2. Des scientifiques français et chinois ont mis en évidence plus de 60 000 gènes bactériens associés au DT2.<sup>183</sup> Certaines bactéries productrices de substances anti-inflammatoires sont ainsi moins abondantes chez les sujets diabétiques, et à l'inverse, certaines fonctions microbiennes sont amplifiées. Il a

également été montré que la translocation de certaines bactéries à travers la paroi intestinale générerait une inflammation de la graisse mésentérique génératrice de résistance à l'insuline.<sup>177,184</sup>

#### Le dérèglement du système immunitaire

Certaines bactéries de notre microbiote intestinal ont pour rôle de limiter l'inflammation en stimulant l'activité des lymphocytes T régulateurs.<sup>185</sup> Ce type de lymphocytes permet de réguler les autres lymphocytes effecteurs afin de mettre en place une tolérance immunitaire, une tolérance aux antigènes du soi. Ces « bonnes » bactéries ont donc pour rôle de nous protéger des réactions excessives de notre système immunitaire contre d'éventuels allergènes et de nous protéger contre les maladies auto-immunes. En effet, il a été observé qu'une faible diversité du microbiote peut être associée aux allergies, à l'asthme allergique, à l'eczéma, et même aux maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique (RCH).<sup>183,186</sup> Différentes études suggèrent qu'une forte consommation d'antibiotiques avant l'âge de 3 ans déséquilibrerait le microbiote au point de favoriser à l'âge adulte l'apparition d'allergies (outre les facteurs génétiques et environnementaux).<sup>185,186,187</sup>

Une étude danoise montre également qu'un enfant, dont la mère a pris beaucoup d'antibiotique avant et pendant la grossesse, a une probabilité augmentée de développer un asthme allergique durant son enfance.<sup>188</sup>

En attendant que tous ces faits soient prouvés, il faut admettre qu'un usage modéré des antibiotiques durant les deux premières années de vie est conseillé. Durant cette période le microbiote est le plus malléable. A partir de 2-3 ans il reflètera le microbiote que l'individu gardera pratiquement toute sa vie.<sup>171</sup>

#### **1.1.7.2.3. Conséquences économiques**

##### **1.1.7.2.3.1. Coût de la surconsommation d'antibiotique ambulatoire en France**

La France se situant au 3<sup>ième</sup> rang européen des pays les plus consommateurs d'antibiotiques, l'étude de 2015 de l'ANSM a eu pour but d'estimer les dépenses de médicaments engendrées par cette surconsommation. Les prix publics de chaque antibiotique, provenant de la base de données publique des médicaments, majorés de l'honoraire de dispensation, ont permis de calculer un chiffre d'affaire. Ce dernier étant divisé par le nombre de DDJ consommées, l'ANSM a pu calculer le prix moyen d'une DDJ antibiotique en France. Selon les scénarios, il résulte que les dépenses annuelles liées à une surconsommation d'antibiotiques en ambulatoire variaient de 71 à 442 millions d'euros. Cela correspond à 1% des dépenses annuelles de médicaments remboursés en médecine de ville. Même si cela représente une faible fraction des dépenses annuelles, cela n'en reste pas moins un coût pour la collectivité ; ce budget pouvant être réaffecté à des actions de santé publique.<sup>5</sup>

##### **1.1.7.2.3.2. Coût de la résistance aux antibiotiques en Europe et dans le monde**

Une étude publiée en 2009 par l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) estimait à environ 386 000 le nombre d'infections à BMR (bactéries multi-résistantes) survenant chaque année en Europe et à 25 000 le nombre de décès consécutifs à ces infections. Leur coût sociétal était évalué à 1,5 milliards d'euros par an : 910 millions liés à la prise en charge médicale des patients et 600 millions liés à la perte de productivité des patients infectés (arrêts de travail ou décès prématurés).

En 2014, deux études prospectives macro-économiques ont été conduites avec une approche plus globale. Ces études ont évalué l'impact de ces infections sur le Produit Intérieur Brut (PIB) des pays, en termes d'atteinte à leur force de travail et aux échanges économiques. Elles ne s'intéressaient pas à leurs coûts sociétal ou médical. Pour résumer, la diminution de la population mondiale d'ici 2050 varierait entre 11 et 700 millions d'habitants. L'estimation du coût sur l'économie mondiale oscillerait entre 2000 et 125 000 milliards de dollars. <sup>5</sup>

# DEUXIEME PARTIE : ETUDES

## 1.1 Introduction

---

La pharmacie d'officine est le lieu où les trois acteurs participant à l'usage inapproprié des antibiotiques se croisent. Rappelons que ces trois acteurs sont :

- Le prescripteur, dont le rôle est de prescrire sans s'écarter des recommandations,
- Le pharmacien, dont le rôle est de dispenser les conseils sur le bon usage des antibiotiques,
- Le patient, de plus en plus enclin à l'automédication et souvent inobservant.

En effet, depuis le commencement de mon activité professionnelle en tant qu'étudiante et maintenant en tant que pharmacien d'officine, j'ai été confrontée à de nombreuses situations pouvant amener à une prescription inappropriée des antibiotiques.

En tant que pharmacien, cette situation pose un dilemme. Il en va de notre rôle « d'éduquer » le patient et de lui expliquer que les antibiotiques ne sont actifs que sur les bactéries, mais au risque de faire douter le patient sur la légitimité de la prescription médicale qui lui a été faite par son médecin généraliste le plus souvent.

En termes de prescription inappropriée, plusieurs points sont concernés, l'indication (si l'infection est habituellement virale, l'antibiothérapie ne doit pas être systématique), la posologie, ainsi que la durée de prescription.

A travers cette thèse, nous voulons dresser un état des lieux concernant l'usage inapproprié des antibiotiques en prenant en compte les trois acteurs précédemment cités. Pour cela, trois études ont été menées de façon successive :

- Diffusion d'un questionnaire à la population de Haute-Garonne.
- Analyse d'ordonnances d'antibiotiques recueillies lors de mon stage de pratique professionnelle de 6<sup>ème</sup> année.
- Distribution d'un questionnaire à des pharmacies de Haute-Garonne à destination des pharmaciens et préparateurs en pharmacie.

## 1.2 Etude n°1 : questionnaire patient

---

Les différences culturelles entre les populations peuvent avoir un impact sur l'utilisation des antibiotiques en ambulatoire, entraînant des différences en terme d'antibiorésistance entre les pays.<sup>189</sup> Appréhender ces différences, comprendre quel est le niveau de connaissance sur les antibiotiques d'une population et apprécier l'intensité des comportements déviants (tels que l'inobservance et l'automédication) permet de mettre en place des actions ciblées correspondant à chaque type de population. La France fait partie des pays de l'Union Européenne qui a une des plus fortes consommations d'antibiotiques, associé à une croissance de l'antibiorésistance. En outre, une étude française publiée en 2017 <sup>152</sup> précise qu'1 personne sur 5 modifierait la prescription d'antibiotique rédigée par son médecin. S'adresser directement à la population au travers de ce questionnaire a permis de documenter l'ampleur de ce phénomène au sein de la population de Haute-Garonne.

### 1.2.1 Objectifs de l'étude

#### Objectifs principaux

- Identifier si notre population cible a acquis de bonnes connaissances sur les antibiotiques et les résistances bactériennes,
- Identifier si l'inobservance et l'automédication aux antibiotiques sont en lien avec le niveau de connaissance sur les antibiotiques et la résistance bactérienne,
- Identifier quels types d'individus sont à l'origine de comportements déviants concernant la consommation d'antibiotique dans notre population cible.

#### Objectifs secondaires

- Evaluer s'il existe une pression de prescription d'antibiotiques de la part des patients sur leur médecin généraliste,
- Evaluer si le pharmacien d'officine reste le premier professionnel de santé à être sollicité lors de l'apparition de pathologies hivernales,
- Estimer s'il existe un lien entre les campagnes de prévention des différents « Plan Antibiotiques » et l'attitude de consommation d'antibiotiques de la population française.

### 1.2.2 Matériel et méthode

#### 1.2.2.1 Type d'étude et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive menée sous la forme d'un auto-questionnaire. Ce dernier a été à disposition sur internet à tous individus de plus de 15 ans, en excluant les étudiants ou les personnes travaillant dans le domaine de la santé pour éviter un biais de réponse.

### 1.2.2.2 Elaboration du questionnaire

Le questionnaire s'intitulant « Antibiothérapie lors des pathologies hivernales » a été rédigé par moi-même et relu par mon directeur de thèse, le Pr Peggy Gandia. Il a été établi en prenant exemple sur l'étude « Regards croisés » réalisée par l'IPSOS et certaines thèses d'Etat de Docteur en Pharmacie et de Médecine.

Le questionnaire comportait 25 questions fermées à réponses simples ou multiples et se divisait en trois parties :

- Caractéristiques de la population,
- Evaluation des connaissances sur l'antibiothérapie et les résistances bactériennes,
- Evaluation de l'attitude de la population concernant la consommation d'antibiotiques.

Un court argumentaire précédait les questions :

« Cher Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse de Docteur en Pharmacie, je réalise une étude sur la connaissance et les habitudes de consommation des antibiotiques dans la population générale.

Je sollicite, pour ce travail, votre participation en répondant au questionnaire ci-joint. »

Le questionnaire est repris en intégralité dans l'annexe (*lien **Erreur ! Source du renvoi introuvable.*** ).

### 1.2.2.3 Déroulement de l'enquête

L'enquête s'est déroulée de Février à Août 2017.

Le questionnaire a d'abord été proposé sous format papier à 5 patients de la pharmacie où j'ai effectué mon stage de 6<sup>ème</sup> année pour évaluer la faisabilité de cette première partie. Certaines questions sont des questions « imbriquées » ou dites « conditionnelles » : la personne sondée ne doit répondre qu'à la question 1) a) seulement s'il a répondu par l'affirmative à la question 1). Malheureusement, le format papier a induit les 5 patients en erreur lors de la présence de ces questions imbriquées. Certains individus répondaient à toutes les questions alors que la question initiale ne le permettait pas. Un format numérique a donc été créé dans **Google Forms** afin de guider les sondés sur un seul chemin possible : les questions apparaissent selon la réponse précédente.

Le questionnaire numérique a été diffusé à mes proches et à leur entourage par mail et via les réseaux sociaux (Facebook).

### 1.2.2.4 Recueil et analyses statistiques des données

Premièrement, les questionnaires formats papiers ont été rajoutés manuellement dans **Google Forms** pour ensuite être exportés au format .csv. Les données ont été extraites afin de réaliser des tableaux sur Excel.

Afin d'exploiter les réponses, il a été nécessaire de réinterpréter les réponses sous forme binaire (0-1) : pour chaque question, chaque réponse a été associée à la valeur 0 si elle était incorrecte, et 1 si elle était correcte. La transformation sous forme de score a été réalisée de façon automatique grâce à des scripts Excel. Les résultats ont ensuite été convertis sous forme de graphique (type histogramme).

Les données des différentes feuilles Excel ont été analysées à l'aide de la fonction « tableaux croisés dynamiques » afin d'explorer les liens entre les données socio-démographiques et les réponses aux questions.

Pour finir, l'interprétation statistique des résultats a été réalisée à l'aide du test du Chi-2 dans le logiciel **Mini tab**. Ce test a été choisi car les données analysées sont des variables qualitatives. <sup>190, 191, 192</sup>

Afin d'analyser les réponses, nous avons également transposé les résultats en « bonne réponse » ou « mauvaise réponse », permettant par la suite de réaliser un « score de connaissance », un « score d'observance » et un « score d'automédication » :

#### SCORE DE CONNAISSANCE

	<p><b>Si réponse considérée comme une « bonne réponse » = 1 point</b></p> <p><b>Questions partie I : 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)</b></p>
<b>Bon niveau de connaissance</b>	Score = 8/8 et 7/8
<b>Niveau de connaissance moyen</b>	Score = 6/8 et 5/8 et 4/8 et 3/8
<b>Mauvais niveau de connaissance</b>	Score = 2/8 et 1/8 et 0/8

#### SCORE D'OBSERVANCE

	<p><b>Lorsque la personne a répondu aux questions 3) et 4) (partie II) :</b></p>
<b>Bonne observance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toujours ET Toujours</li> </ul>
<b>Observance moyenne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parfois ET Parfois</li> <li>• Toujours ET Jamais</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toujours ET parfois</li> </ul>
<b>Mauvaise observance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jamais ET Jamais</li> <li>• Parfois ET Jamais</li> </ul>

### SCORE D'AUTOMÉDICATION

	<b>Si réponse positive = 1 point</b> <b>Questions partie II :</b> <b>5) - 5)a)2 - 5)b) - 6 - 7</b>
<b>Pas d'automédication</b>	Score = 0/5
<b>Automédication moyenne</b>	Score = 1/5 ou 2/5
<b>Forte automédication</b>	Score = 3/5 ou 4/5 ou 5 /5

## 1.2.3 Résultats

Un total de 162 personnes ont répondu au questionnaire (Annexe n°1).

### 1.2.3.1 Caractéristique de notre population

#### 1.2.3.1.1. Sexe

Parmi les 162 répondants, une majorité de femmes à répondu au questionnaire : 64%.

Notre population n'est pas totalement représentative de la population de Haute-Garonne en termes de proportion homme/femme. Il y a un déséquilibre en faveur du sexe féminin.

	<b>Femme (%)</b>	<b>Homme %</b>
<b>Notre étude</b>	64	36
<b>En Haute-Garonne <sup>193</sup></b>	51	49

Tableau 10 : Répartition de la population par sexe dans notre étude et en Haute-Garonne

#### 1.2.3.1.2. Age

Plus d'un tiers des personnes interrogées ont moins de 25 ans. Les individus de plus de 65 ans sont peu représentés (Figure 26).

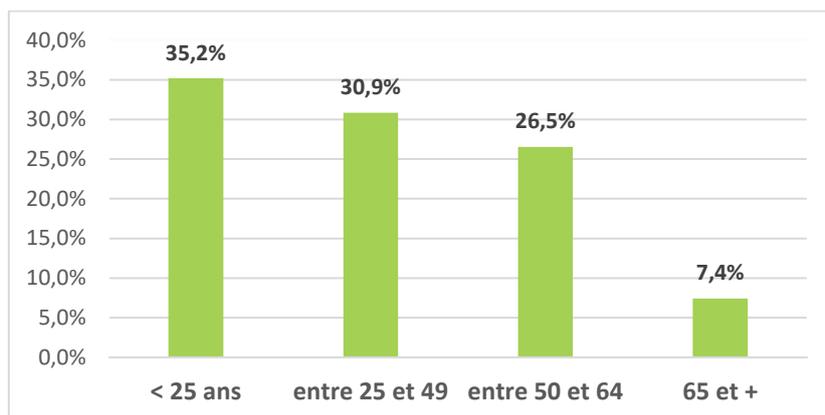


Figure 26: Répartition selon l'âge

Jusqu'à l'âge de 49 ans notre échantillon est représentatif de la population de Haute-Garonne. Entre 50 et 64 ans notre population est surreprésentée, tandis qu'au-delà de 65 ans notre population est sous représentée.

	< à 25 ans (%)	25 – 49 ans (%)	50-64 ans (%)	+ de 65 ans (%)
<b>Notre étude</b>	35	31	26.5	7.4
<b>En Haute-Garonne <sup>193</sup></b>	32	35	17.5	15

Tableau 11 : Répartition de la population par âge dans notre étude et en Haute-Garonne

### 1.2.3.1.3. Catégories socio-professionnelles

Les classes majoritairement représentées sont les « Elève ou étudiant », les « Employés » et les « Cadres et professions intellectuelles supérieures » (Figure 27).

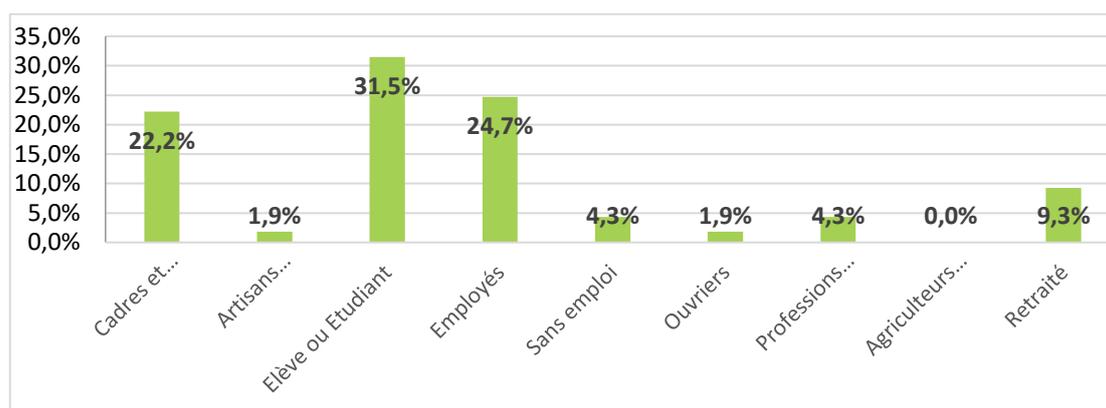


Figure 27: Répartition selon la catégorie socio-professionnelle

Notre échantillon n'est pas complètement représentatif de la population de Haute-Garonne :

	Notre étude (%)	En Haute-Garonne (%) <sup>194</sup>
<b>Cadres [...]</b>	22.2	14.2
<b>Artisans [...]</b>	1.9	3.6
<b>Employés</b>	24.7	15.8
<b>Ouvriers</b>	1.9	9.6
<b>Professions intermédiaires</b>	4.3	16.8
<b>Agriculteurs</b>	0	0.4
<b>Retraités</b>	9.3	22
<b>Elève ou étudiants</b>	31.5	13
<b>Sans emploi (chômeurs + inactifs)</b>	4.3	16

Tableau 12 : Répartition de la population par catégories professionnelles dans notre étude et en Haute-Garonne

#### 1.2.3.1.4. Niveau d'étude

Le niveau « bac +5 et plus » est le plus représenté (34.5%) (Figure 28).

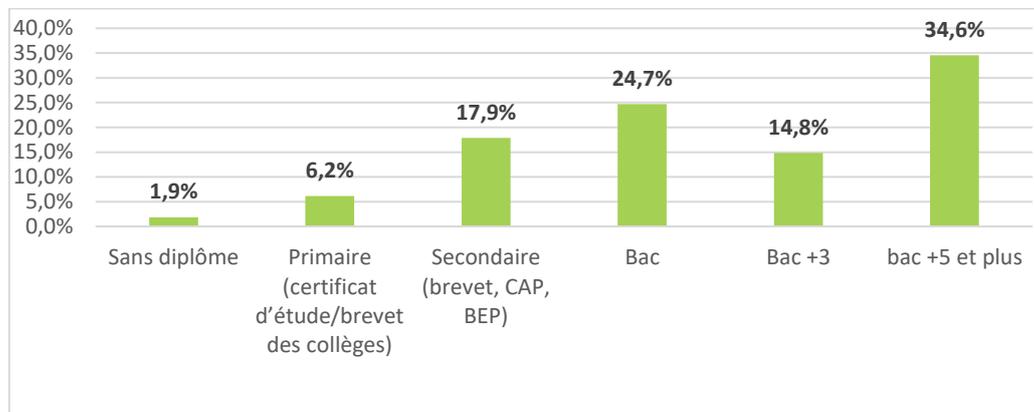


Figure 28: Répartition selon le niveau d'études

Les catégories « sans diplôme » et « niveau primaire » sont sous-représentées par rapport à la population de Haute-Garonne tandis que les catégories « BAC +3/+5 » sont légèrement surreprésentées par rapport à la population de Haute-Garonne.

	Notre étude	En Haute-Garonne <sup>195</sup>
<b>Sans diplôme (%)</b>	1.9	
<b>Niveau primaire (%)</b>	6.2	
<b>Total</b>	8.1	23.3
<b>Niveau secondaire</b>	18	20
<b>Niveau BAC :</b>	24.7	17.6
• <b>Niveau BAC +3</b>	14.8	
• <b>Niveau ≥ BAC +5</b>	34.6	
• <b>Total BAC +3 /+5</b>	49.4	39

Tableau 13 : Répartition de la population par niveau d'études dans notre étude et en Haute-Garonne

### 1.2.3.2 Evaluation des connaissances sur les antibiotiques et la résistance bactérienne

- **Question 1**

Les sondés avaient la possibilité de cocher une ou plusieurs réponses.

La réponse exacte est « Les bactéries ». Or les sondés ont cochés dans plus d'un tiers des cas « les virus » et « les champignons » (Figure 29).

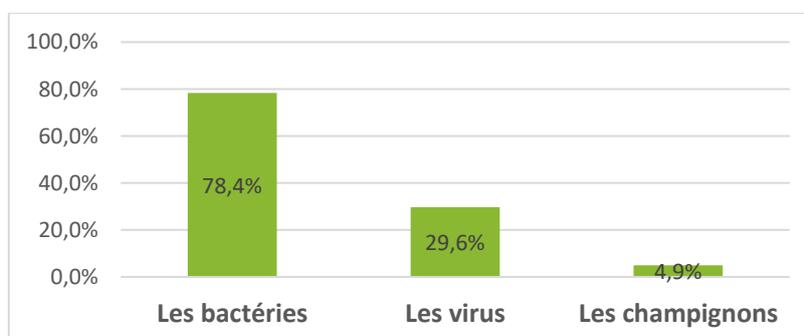


Figure 29: Taux de réponses à la question portant sur la cible des antibiotiques

- **Question 2**

Les sondés avaient la possibilité de ne rien cocher du tout ou de cocher une ou plusieurs réponses.

Il ne fallait rien cocher pour répondre correctement à la question « Je me sentirai mieux plus rapidement avec la prise d'antibiotique lorsque : » (Figure 30). Or, plus de 40% des sondés ont répondu que les antibiotiques permettent d'atténuer les symptômes de la grippe (maladie virale).

Par ailleurs, presque un tiers des sondés ont répondu que les antibiotiques permettent d'atténuer les symptômes d'une fièvre quelque en soit son origine. Il en va de même pour l'angine, alors qu'il était bien précisé dans l'item que l'origine de cette angine n'avait été définie par aucun test diagnostic.

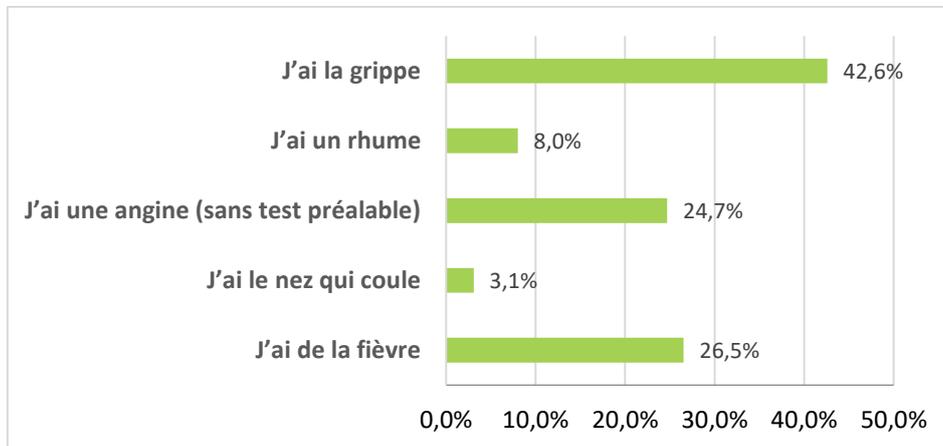


Figure 30: Taux de réponses à la question portant sur l'amélioration des symptômes lors d'une prise d'antibiotique

- **Question 3**

Les sondés ont su pour 78% d'entre eux que les virus sont responsables de la majorité des maladies hivernales.

- **Question 4**

Plus de la moitié des sondés étaient sensibilisés au fait que les antibiotiques modifient le microbiote de la flore intestinale (Figure 31). En effet, à la question « Les antibiotiques peuvent causer des désordres gastro-intestinaux en modifiant ma flore intestinale », 56% ont répondu « Je le sais et cela me préoccupe ».

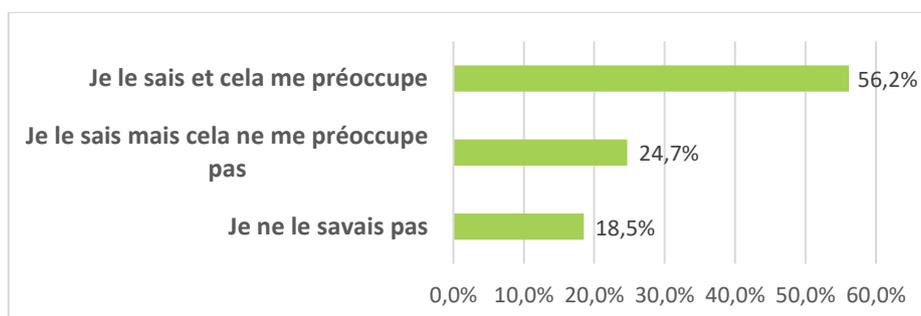


Figure 31: Taux de réponses à la question portant sur les conséquences des antibiotiques sur la flore intestinale

- **Question 5**

La France fait partie des pays européens les plus touchés par les résistances bactériennes aux antibiotiques. Seulement la moitié de notre population semble le savoir (Figure 32).

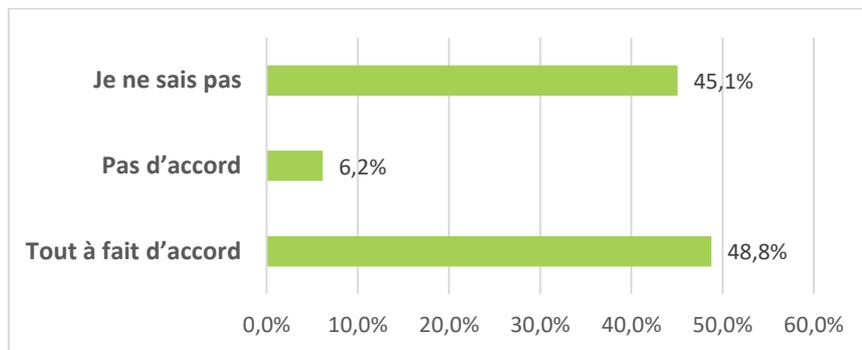


Figure 32: Taux de réponses à la question portant sur responsabilité de la France concernant les résistances bactériennes

- **Question 6**

Notre population est fortement sensibilisée (81%) par le fait qu'une consommation répétitive d'antibiotiques est pourvoyeuse de résistances bactériennes (Figure 33).

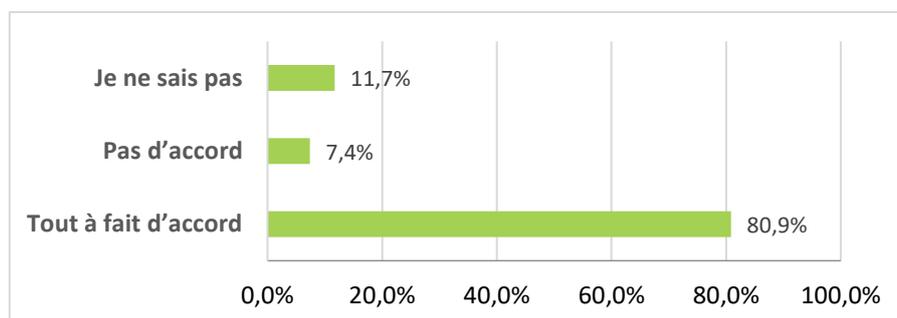


Figure 33 : Taux de réponses à la question portant sur l'imputabilité d'une consommation répétitive d'antibiotique sur les résistances bactériennes

- **Question 7 - Question 8**

Alors que 81 % de la population sait que la résistance bactérienne se développe à cause d'une consommation répétitive d'antibiotiques, ce pourcentage chute autour des 55% lorsqu'il s'agit d'un traitement antibiotique mal conduit. En effet, un arrêt précoce de l'antibiothérapie ou des sauts de prises répétés favorisent le développement de bactéries résistantes (Figure 34, Figure 35).

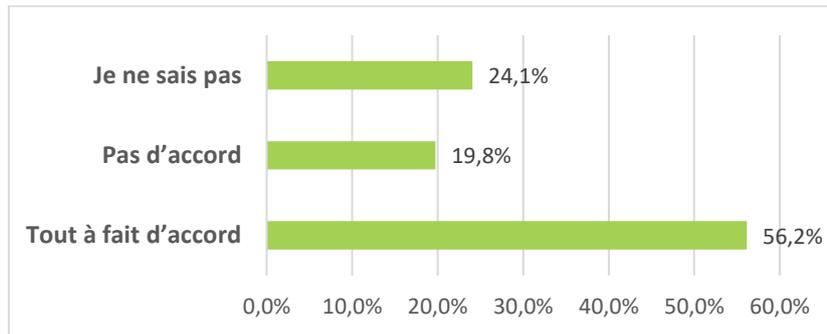


Figure 34: Taux de réponses à la question concernant la relation de cause à effet entre un arrêt précoce de l'antibiothérapie et la survenue de résistances bactériennes

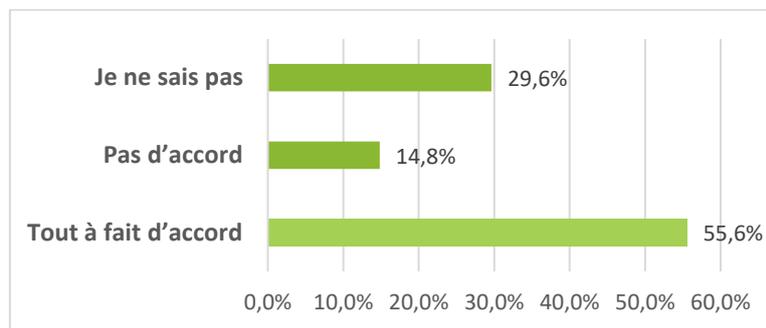


Figure 35: Taux de réponses à la question concernant la relation de cause à effet entre les sauts de prise d'une antibiothérapie et la survenue de résistances bactériennes

### 1.2.3.2.1. *Evaluation de l'attitude de notre population concernant la consommation d'antibiotique*

- **Question 1**

Un tiers de notre population a déjà pris un traitement antibiotique ces six derniers mois.

- **Question 2**

En cas de rhume approximativement 50% de sondés ne feraient rien contre 50% qui se rendrait à la pharmacie pour demander conseil et prendre un traitement symptomatique (Figure 36).

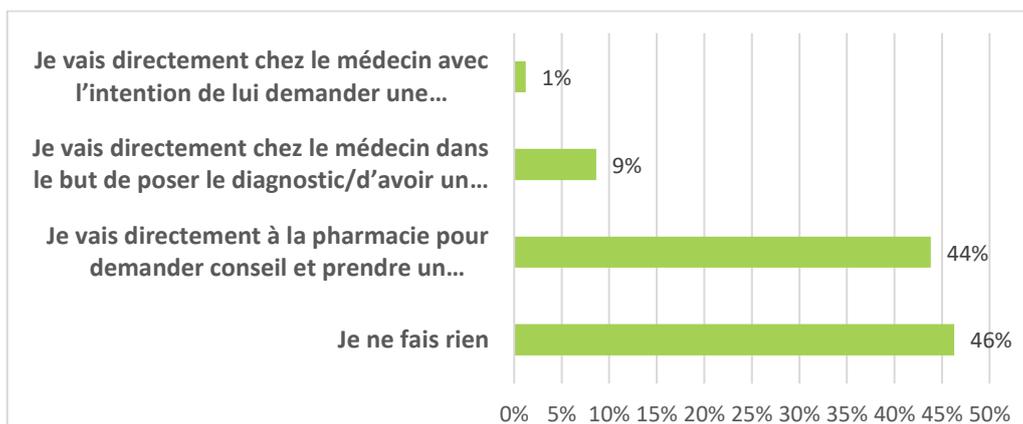


Figure 36: Taux de réponses à la question portant sur la conduite tenue lors de l'apparition d'une infection des voies respiratoires

○ **Question 2 a**

Pour les personnes ayant répondu « Je vais chez le médecin avec l'intention de lui demander une prescription d'antibiotique », une question supplémentaire a été proposée « Voilà ce qui s'est passé ces 10 derniers mois » :

- Mon médecin me les a prescrits sans discuter : 0% de réponse
- Mon médecin me les a prescrits après discussion : 50% de réponse
- Mon médecin a refusé : 50% de réponse

Toutefois, seules 2 personnes ont répondu. Par conséquent, ces réponses n'ont pas été exploitées par la suite.

○ **Question 2 b**

Pour les personnes ayant répondu « Je vais directement à la pharmacie pour demander conseil et prendre un traitement symptomatique », une question supplémentaire a été proposée :

- Parce que mon pharmacien peut répondre à mes attentes : **83% de réponses**
- Parce que j'aimerais aller chez le médecin mais je n'ai pas le temps : **17% de réponses**

La grande majorité des personnes (83 %) ayant répondu « je vais directement à la pharmacie [...] » à la question 2, vont demander conseils à leur pharmacien.

● **Question 3**

Soixante-quinze pourcent de notre population poursuit toujours son traitement antibiotique jusqu'à la fin de la durée recommandée (Figure 37).

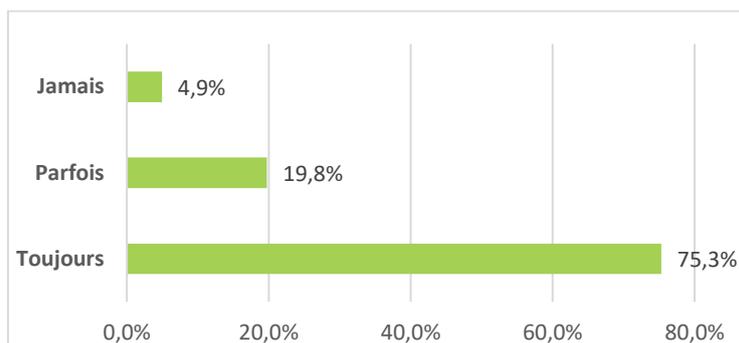


Figure 37: Taux de réponses à la question portant sur le suivi de la durée du traitement antibiotique

• **Question 4**

Quatre-vingt-deux pourcent de notre population respecte toujours la fréquence de prise de l'antibiotique indiquée sur l'ordonnance (Figure 38).

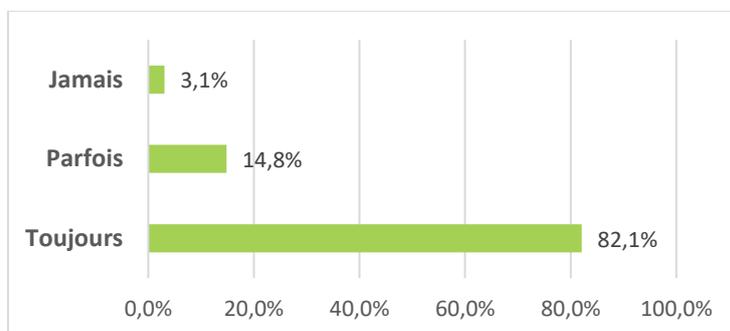


Figure 38: Taux de réponses à la question portant sur le respect de la fréquence de prise des antibiotiques

• **Question 5**

Lorsqu'un traitement antibiotique touche à sa fin et qu'il reste des unités dans la boîte, plus de la moitié (57 %) des sondés gardent les antibiotiques dans leur armoire à pharmacie en vue d'une future utilisation.

○ **Question 5 a**

Pour les 93 personnes ayant répondu « Je garde les antibiotiques dans mon armoire à pharmacie en vue d'une future utilisation », deux questions supplémentaires ont été proposées :

- Les antibiotiques que je garde sont destinés :
  - À moi seul(e) : **60% de réponses**
  - À moi, mais aussi à ma famille, à mes amis... : **40% de réponses**
- J'ai les mêmes symptômes que la fois précédente au cours de laquelle mon médecin généraliste m'avait prescrit des antibiotiques :
  - Je retourne chez mon médecin traitant me faire examiner : **49% de réponses**

- Je n'ai pas besoin de retourner chez le médecin, je reprends le même traitement que précédemment : **51% de réponses**

Cinquante-et-un pourcent des personnes gardant leurs antibiotiques ne retourneront pas chez le médecin et pratiqueront de l'automédication. Cela représente **29%** de notre population totale.

○ **Question 5 b**

Pour les 47 personnes ayant répondu s'automédiquer, une question supplémentaire a été soumise :

- C'est seulement parce que ce sont les mêmes symptômes : **94% de réponses**
- J'aurai fait la même chose avec des symptômes différents : **6% de réponses**

• **Question 6**

Douze pourcent des sondés ont déjà réussi à se procurer des antibiotiques à la pharmacie sans ordonnance.

• **Question 7**

Quatre-vingt-quatorze pourcent des sondés n'ont jamais demandé de prescription d'antibiotique à leur médecin généraliste sans indication.

• **Question 8**

Presque un tiers des sondés ont le sentiment que les campagnes de prévention ont eu un réel impact sur leur façon de se soigner, alors qu'un autre tiers affirme que ces campagnes n'ont eu aucune influence.

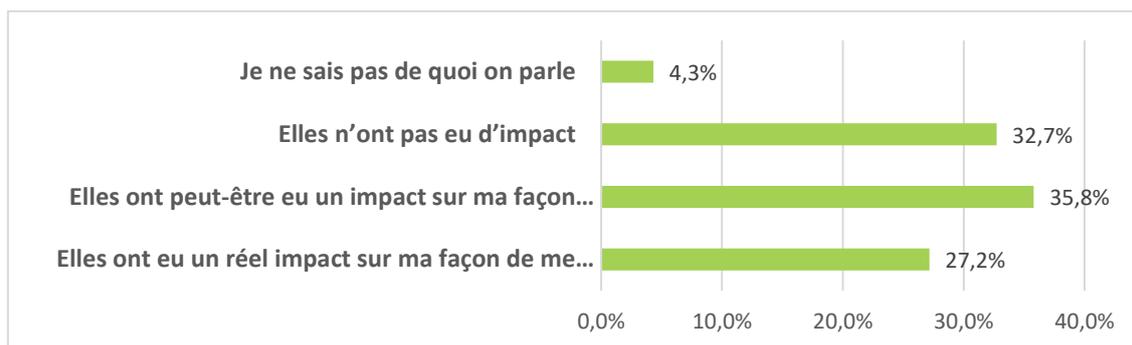


Figure 39 : Taux de réponses à la question portant sur l'impact ressenti par les sondés au sujet des différentes campagnes de prévention sur les antibiotiques.

### 1.2.3.3 Analyse détaillée individuelle

Nous avons transposé les résultats en « bonne réponse » ou « mauvaise réponse », permettant par la suite de réaliser un « score de connaissance », un « score d'observance » et un « score d'automédication ».

### 1.2.3.3.1.1. Evaluation des connaissances de notre population

La partie du questionnaire s'intitulant « évaluation des connaissances de notre population » comportait 8 questions. Les 4 premières questions portaient plus spécifiquement sur les connaissances des antibiotiques tandis que les 4 dernières sur les connaissances des résistances bactériennes.

	Pourcentage de sondés ayant correctement répondu		
<b>Q1</b>	67%	56% de bonnes réponses sur les antibiotiques	<b>58% de bonnes réponses au total</b>
<b>Q2</b>	25%		
<b>Q3</b>	77%		
<b>Q4</b>	56%		
<b>Q5</b>	49%	60% de bonnes réponses sur les résistances bactériennes	
<b>Q6</b>	81%		
<b>Q7</b>	56%		
<b>Q8</b>	56%		

Tableau 14 : Pourcentage de bonnes réponses aux 8 premières questions

Pour l'ensemble des questions, la population de sondés comporte 21% d'individus ayant de très bonnes connaissances sur les antibiotiques (Figure 40).

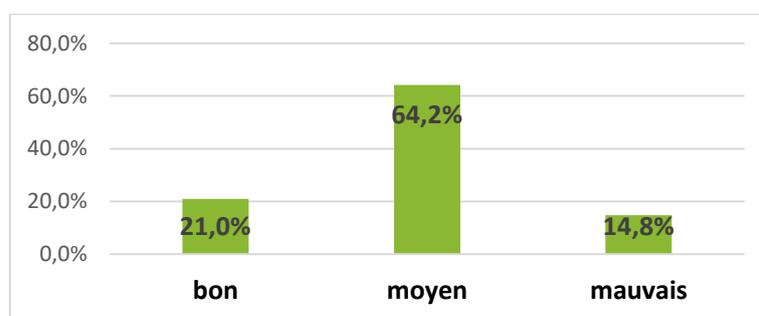


Figure 40: Répartition de la population selon le niveau de connaissance sur les antibiotiques et la résistance bactérienne

### 1.2.3.3.1.2. Evaluation de l'attitude de notre population concernant la consommation d'antibiotique

La partie du questionnaire s'intitulant « Evaluation de l'attitude de notre population concernant la consommation d'antibiotique » a permis de réaliser un « score d'observance » grâce aux questions 3 et 4 ainsi qu'un « score d'automédication » grâce aux questions 5 à 7.

- **Score d'observance**

Un niveau de bonne observance est retrouvé dans 72 % de notre population et seulement 5% de la population à une observance qualifiée de « mauvaise » (Figure 41).

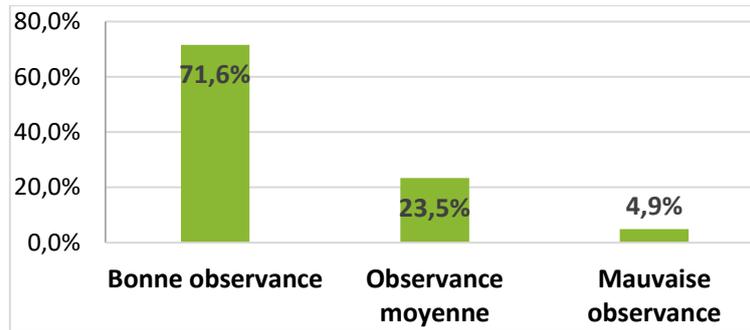


Figure 41 : Sous-division de la population selon le niveau d'observance

- **Score d'automédication**

Seulement 40 % de notre population ne s'automédique pas.

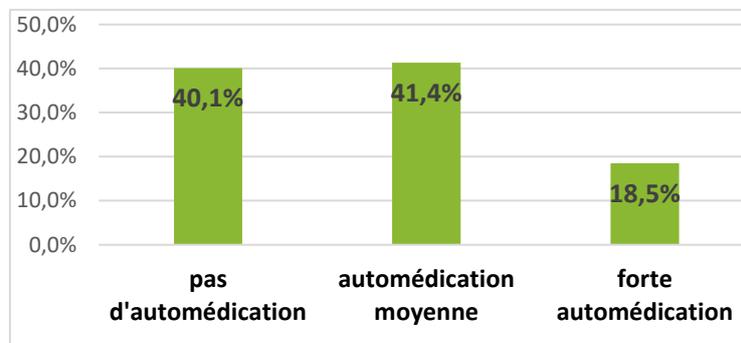


Figure 42: Répartition de la population selon le niveau d'automédication

### 1.2.3.4 Analyse détaillée croisée

#### 1.2.3.4.1. *Connaissance de la population en fonction du sexe, de la profession, de l'âge et du niveau d'étude*

Parmi le sexe, la profession, l'âge et le niveau d'études, les deux variables aléatoires corrélées au niveau de connaissance sur les antibiotiques et les résistances bactériennes de la population interrogée sont l'âge et le niveau d'études.

Sur la Figure 43 on voit que ce sont les personnes âgées de moins de 25 ans et de plus de 65 ans qui ont les moins bonnes connaissances sur les antibiotiques et les résistances bactériennes.

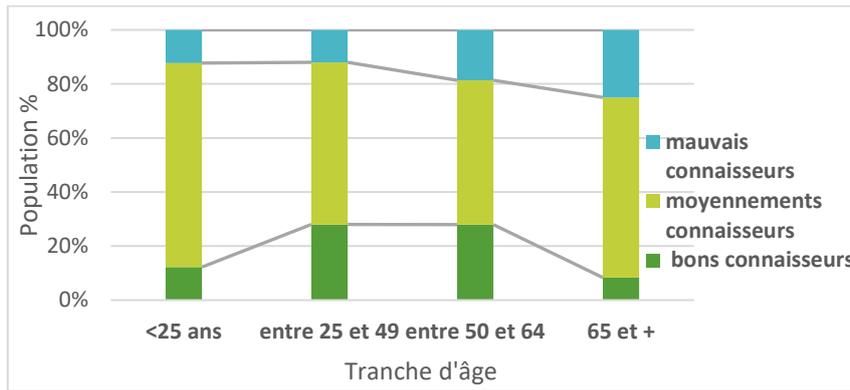


Figure 43 : Répartition des différents niveaux de connaissances sur les antibiotiques en fonction des tranches d'âge

Sur la Figure 44 on voit que ce sont les personnes qui ont poursuivi les études après le baccalauréat, qui ont le meilleur niveau de connaissances sur les antibiotiques et la résistance bactérienne. D'après le test d'association du Khi2, le niveau de connaissance sur les antibiotiques dépend du niveau d'étude de manière très significative ( $p = 0,006$ ).

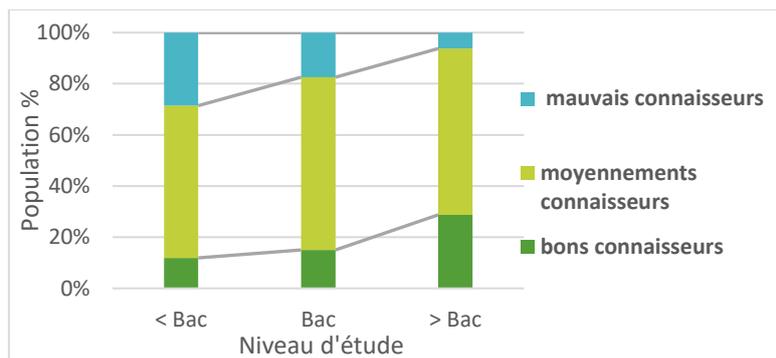


Figure 44 : Répartition des différents niveaux de connaissances sur les antibiotiques en fonction du niveau d'étude

#### 1.2.3.4.2. *Quelle population cibler afin d'augmenter l'observance aux antibiotiques ?*

On remarque que plus le niveau de connaissance sur les antibiotiques est bon, plus notre population est observante (Figure 45). Cela est confirmé par le test d'association du Khi deux qui relève que l'observance aux antibiotiques dépend du niveau de connaissance sur ces derniers de manière très significative ( $p = 0.006$ ).

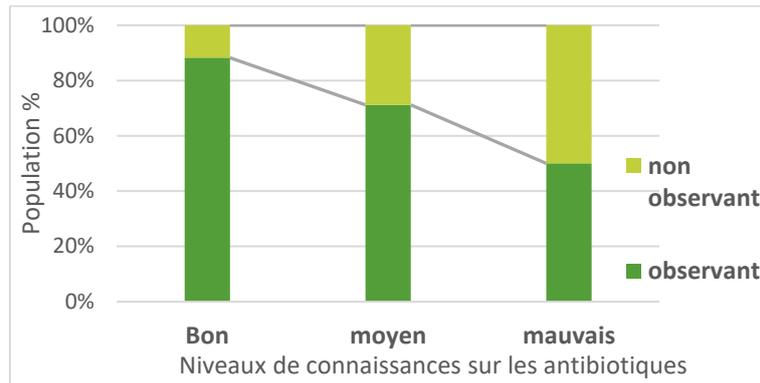


Figure 45 : Observance de la population en fonction du niveau de connaissance sur les antibiotiques

Parmi le sexe, la profession, l'âge et le niveau d'études, la variable aléatoire corrélée au niveau d'observance est le niveau d'études (Figure 46).

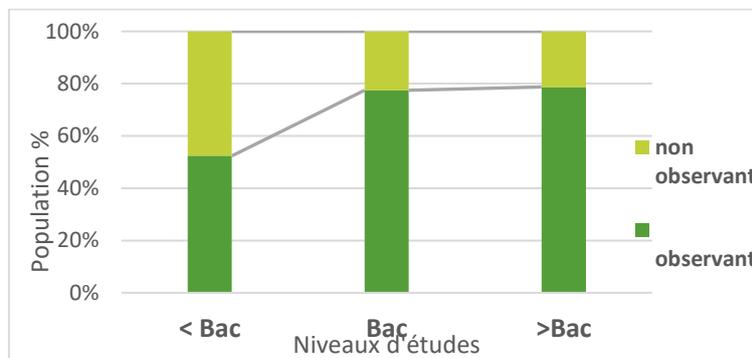


Figure 46 : Observance de la population en fonction du niveau d'étude

Le test de contribution au Khi deux permet de relever que le niveau inférieur au Bac comprend statistiquement plus d'individus non observant que les deux autres niveaux d'étude. Les individus ayant un niveau inférieur au bac sont également ceux possédant le moins de connaissances sur les antibiotiques et la résistance bactérienne.

#### 1.2.3.4.3. *Quelle population cibler afin de diminuer l'automédication aux antibiotiques ?*

Parmi le sexe, l'âge, la profession et le niveau d'études, la seule variable aléatoire corrélée à l'automédication et ses dérivées est l'âge. Sur la Figure 47 on observe que 70% de la population âgée de moins de 25 ans conserve leurs antibiotiques.

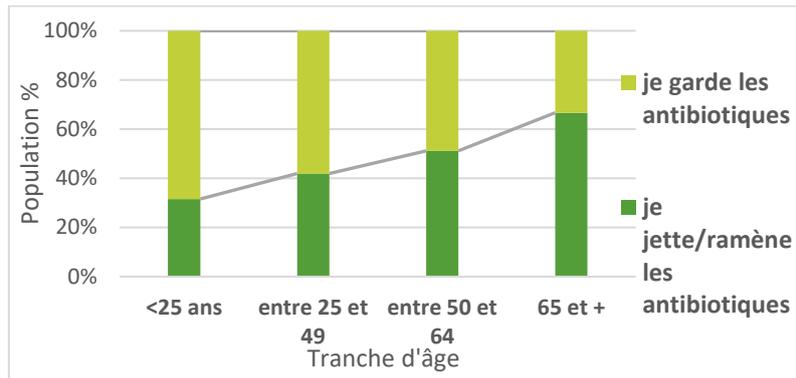


Figure 47 : Conservation des antibiotiques en fonction de l'âge

Ce sont également les individus de moins de 25 ans qui auraient un comportement déviant avec les antibiotiques issus d'une précédente prescription médicale en ayant l'intention de distribuer les antibiotiques à leurs proches (Figure 48).

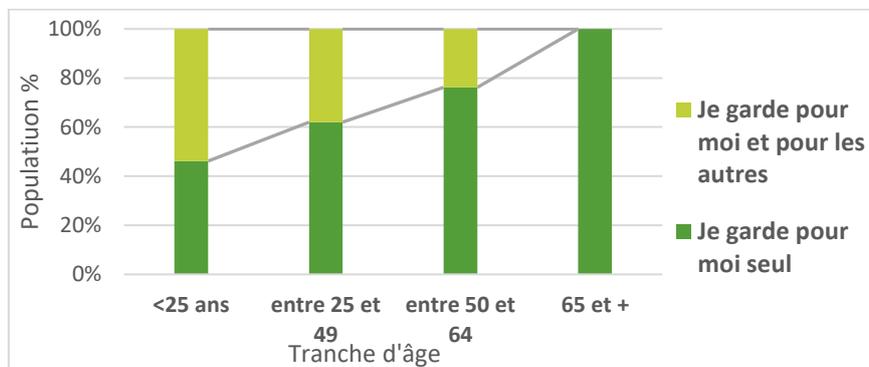


Figure 48 : Distribution des antibiotiques à l'entourage en fonction de l'âge

Parmi le sexe, l'âge, la profession et le niveau d'études, les deux variables aléatoires corrélées à l'autodiagnostic médical et ses dérives sont l'âge et le niveau d'études.

Sur la Figure 49, les personnes âgées de plus de 65 ans ne pratiquent pas l'automédication. Ce sont les personnes entre 50 et 64 avec une moyenne d'automédication montant à 71%.

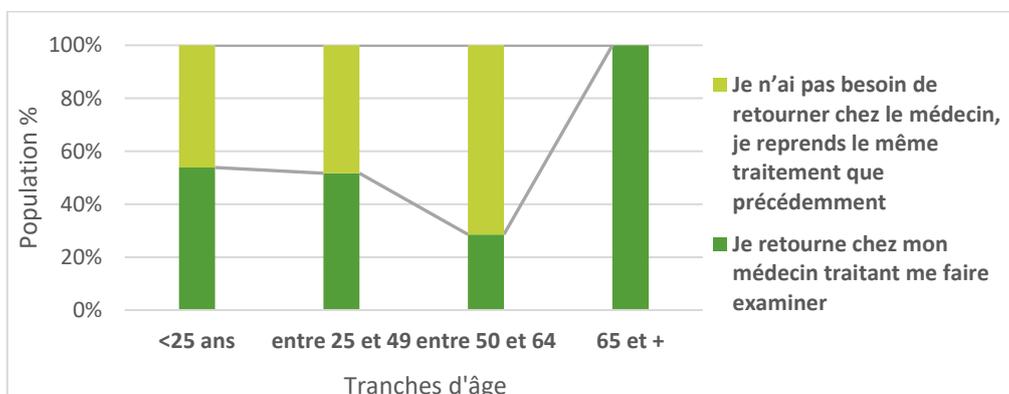


Figure 49 : Conduite tenue par le patient face à des symptômes similaires en fonction de l'âge

D'après la Figure 50 et le test d'association de Khi deux ( $p = 0.008$ ), les individus ayant un niveau inférieur au baccalauréat réutilisent le plus souvent leurs anciens traitements antibiotiques sans retourner chez leur médecin généraliste. Ces mêmes individus sont également ceux qui ont le moins de connaissances en antibiothérapie.

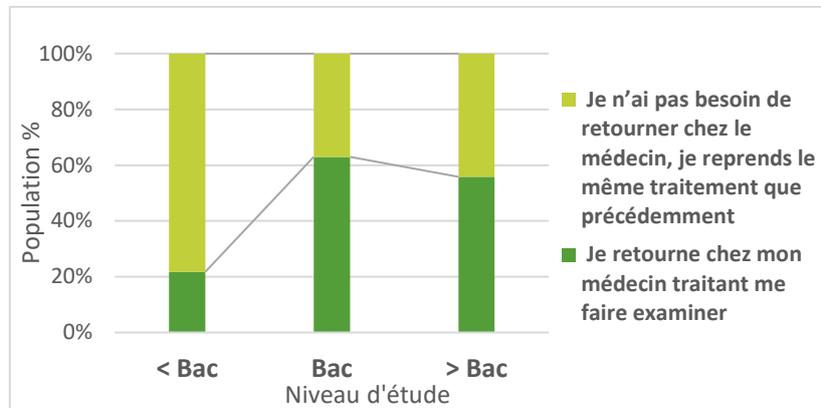


Figure 50 : Conduite tenue par le patient face à des symptômes similaires en fonction du niveau de connaissance sur les antibiotiques

#### 1.2.3.4.4. Conséquences des campagnes de sensibilisation sur les antibiotiques

La perception des campagnes « Les antibiotiques c'est pas automatique » / « Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins fort » diffère significativement selon :

- L'observance ( $p = 0.034$ ),
- Le niveau d'étude ( $p = 0.018$ ),
- Les connaissances sur les antibiotiques.

En effet, 68% des personnes qualifiées « d'observantes » ont trouvé que les campagnes de sensibilisation avaient eu un impact - réel ou probable - sur leur façon de consommer les antibiotiques, contre 51% chez les personnes qualifiées de « non observantes » (Figure 51)

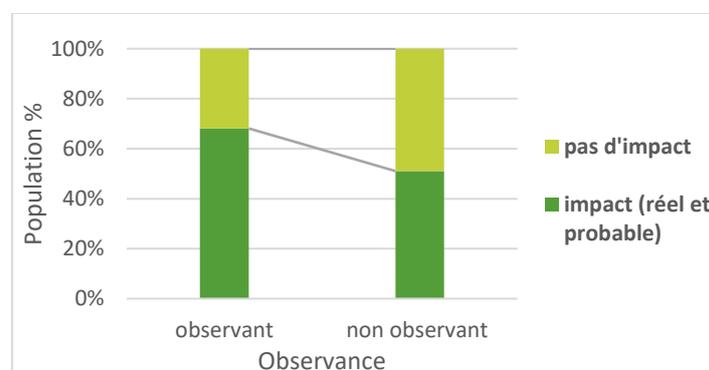


Figure 51 : Impact des campagnes de sensibilisation sur les antibiotiques en fonction de l'observance

Parmi le sexe, l'âge, la profession et le niveau d'études, la variable aléatoire corrélée à l'impact des campagnes d'information est le niveau d'études. Les individus ayant un niveau inférieur

au Bac sont ceux qui ont le moins bénéficié de ces campagnes (Figure 52). Or c'est cette même catégorie qui a le plus mauvais niveau de connaissances en antibiothérapie.

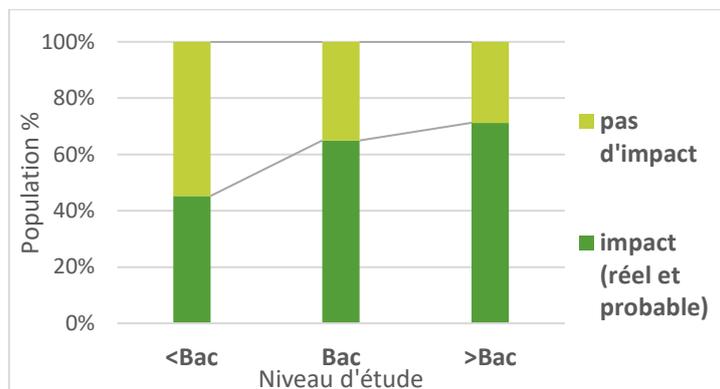


Figure 52 : Impact des campagnes de sensibilisation sur les antibiotiques en fonction du niveau d'études

## 1.2.4 Discussion

Depuis de nombreuses années, plusieurs institutions françaises et internationales organisent des campagnes de sensibilisation aux antibiotiques : *La semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques* sous l'égide de l'OMS, la *Journée européenne d'Information sur les antibiotiques* sous l'égide de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies), les campagnes publicitaires françaises organisées par la Caisse d'Assurance Maladie (« les antibiotiques, c'est pas automatique »). Il est frappant de constater qu'après des années de sensibilisation, le niveau de connaissance de notre population n'est pas bon. Seulement 21% ont correctement répondu aux huit questions (score de 7/8 ou 8/8). Soixante-quatre pourcents avait un niveau qualifié de « moyen » avec un score compris entre 3 et 6 (note/8).

La cible des antibiotiques est un point de connaissance qui n'est pas encore totalement maîtrisé. En effet, plus d'un tiers des sondés pensent que les antibiotiques agissent sur les virus et les champignons. Ce fait préoccupant est confirmé par une méta-analyse publiée en 2015 qui rapporte un pourcentage plus élevé : 54% des personnes interrogées ne savent pas que les antibiotiques ne peuvent pas traiter les infections virales. Cette méta-analyse combine 26 études internationales publiées entre 2000 et 2013.<sup>148</sup> Dernièrement, la Commission Européenne a émis un communiqué de presse en novembre 2018 mentionnant que 57% des personnes interrogées ne sont pas informées du fait que les antibiotiques sont inefficaces sur les virus.<sup>196</sup> Les symptômes pouvant ou ne pouvant pas être améliorés par la prise d'antibiotiques constituent également un des points de connaissances devant être amélioré. En effet, plus de 40% des sondés pensent que les antibiotiques permettent d'atténuer les symptômes de la grippe qui est une maladie virale. Ce résultat est similaire à celui publié en 2015 lors d'une étude conduite sur 200 personnes dans le nord-est de la France (revue

*Infection*<sup>152</sup>) ainsi que dans la méta-analyse citée précédemment. De plus, la proportion de personnes jugeant que les antibiotiques diminuent les symptômes de toute angine est de 24.7%. Cela coïncide avec un rapport établi en 2004 par la Caisse d'Assurance Maladie qui retrouve un pourcentage de 24%.<sup>134</sup>

A chaque délivrance d'antibiotique(s), le pharmacien se doit de proposer à son patient des levures ou des probiotiques afin d'éviter la survenue de diarrhées post-antibiotique, d'infections urinaires et/ou fongiques. Dans la majorité des cas (80%), les patients sont au courant de la survenue de ces effets indésirables. Malheureusement, certains patients ne prennent pas en considération la survenue de la diarrhée post-antibiotique, parfois vécue de manière bénéfique face aux problèmes de constipation chronique. Il incombe au pharmacien d'expliquer au patient l'importance de se protéger de ces effets indésirables ; ceci ayant pour but de diminuer la survenue de décès imputables à *C.difficile* (14 000 décès aux Etats-Unis en 2014) ou d'éviter la survenue de l'obésité, des maladies métaboliques ou d'un dérèglement du système immunitaire induits par une prise répétée d'antibiotiques (voir lien 1.1.7.2.2.2).

Dans notre population, les individus ayant les moins bonnes connaissances sur les antibiotiques et la résistance bactérienne étaient les personnes âgées de moins de 25 ans et de plus de 65 ans, ainsi que les personnes avec un niveau d'éducation  $\leq$  BAC. Dans l'étude « Regards croisés » d'IPSOS publiée en 2002, les individus de moins de 35 ans étaient identifiés comme ayant la plus faible proportion de « bonnes connaissances » sur les antibiotiques.<sup>130</sup> En 2015, au sein de l'étude conduite dans le nord-est de la France, ce sont les individus de moins de 30 ans qui ont été identifiés comme ayant les moins bonnes connaissances sur les antibiotiques.<sup>152</sup> Dans le cadre de cette thèse, nous avons constaté que la limite d'âge était de 25 ans. On retrouve cette donnée dans l'étude NICOLLE. Cette étude a mené une enquête déclarative réalisée par téléphone en France métropolitaine en 2006 auprès de 4112 individus. Elle a été réalisée par l'INPES et l'InVS (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - Institut de veille sanitaire). Elle montre que les plus jeunes (18-24 ans) et les plus âgées (plus de 65 ans) sont les moins bien informés sur les antibiotiques.

En ce qui concerne l'association entre le niveau de connaissances et le niveau d'éducation, nous avons retrouvé les mêmes résultats que dans les trois études citées précédemment : les individus ayant le meilleur niveau de connaissances sur les antibiotiques représentent une forte proportion d'individus ayant un diplôme égal ou supérieur à BAC+3.

Pour finir, contrairement aux études publiées qui rapportent que les femmes auraient un meilleur niveau de connaissance que les hommes, nous retrouvons que le sexe n'est pas corrélé au niveau de connaissances en antibiothérapie. A ce stade, notre étude ne permet pas de justifier cette différence.

En 2002, 33 % des médecins généralistes estimaient que leur patient leur suggéraient implicitement une prescription d'antibiotiques (« Regards croisés » IPSOS).<sup>130</sup> Une étude de

2009 intitulée « Etude de l'influence des facteurs non cliniques sur la décision de prescription d'antibiotiques [...] » mettait en évidence l'existence d'une pression de prescription de la part des patients.<sup>149</sup> Or dans notre étude, seulement 2 personnes sur 162 ont répondu par l'affirmative à l'item « Je vais directement chez le médecin avec l'intention de lui demander une prescription d'antibiotique ».

Concernant l'observance des patients, nos résultats sont assez similaires à ceux de l'étude conduite dans le nord-est de la France en 2015 dans laquelle 1 patient sur 5 modifierait la prescription établie par son médecin.<sup>152</sup> Notre étude a révélé que 28% des individus étaient non observants. Or, les individus ayant un niveau inférieur au BAC sont ceux comprenant le plus d'individus non observants.

En 2016, dans une étude de l'institut BVA, 79% des Français résidant en Occitanie déclaraient rapporter en pharmacie leurs médicaments non utilisés.<sup>197</sup> Dans notre étude, seulement 57% des sondés ont répondu le faire pour les antibiotiques.

En 2002, 12% des personnes interrogées lors du sondage IPSOS ont déclaré prendre des antibiotiques sans prescription.<sup>130</sup> D'après le bilan du plan national de 2007-2010 ayant pour but de préserver l'efficacité des antibiotiques, 13% des personnes interrogées ne savent pas que l'on ne doit pas réutiliser les antibiotiques d'un précédent traitement sans ordonnance.<sup>198</sup> Dans la partie I de cette thèse, nous notons qu'une thèse rédigée en 2015 en Picardie rapportait un résultat plus préoccupant : 28% des patients auraient eu recours à l'automédication. Nos résultats sont du même ordre de grandeur : 29% des sondés ont déclaré s'automédiquer et ne pas retourner chez le médecin lors de l'apparition de symptômes similaires à la précédente antibiothérapie. On peut en déduire que les patients pensent savoir réaliser un autodiagnostic médical et définir le traitement adéquat sans passer par le médecin. Ce même résultat est retrouvé dans le sondage Ipsos de 2002 où 75% des patients revendiquaient comme juste leur automédication par le fait que le traitement avait déjà été prescrit pour les mêmes indications.

Le profil des individus concernés par ce comportement sont les patients de 50 à 64 ans et n'ayant pas fait d'études au-delà du baccalauréat. Cette dernière observation diffère avec la conclusion de l'étude française de la revue *Infection*<sup>152</sup> qui observait qu'un haut niveau d'éducation était associé à des comportements déviants. Leur postulat était que les individus ayant un haut niveau d'étude avaient plus tendance à remettre en question les recommandations du médecin. Nous ne sommes pas en mesure d'expliquer cette différence.

Notre étude a permis de faire ressortir que le pharmacien est un acteur de santé de proximité. En effet, toutes catégories sociodémographiques confondues, notre population passe d'abord à la pharmacie pour les conseils de l'équipe officinale, avant d'aller chez le médecin. Le changement de comportement de nos individus « déviants » et l'augmentation de leur savoir

sur l'antibiothérapie doit donc passer par la transmission de conseils avisés lors de leur venue à l'officine.

*Toutefois, cette étude comporte quelques limites qu'il faut prendre en considération.*

Premièrement, notre étude comporte un biais de sélection par rapport à la population de Haute-Garonne. En effet, de nombreuses catégories socio-professionnelles comme les ouvriers, retraités ou sans emploi sont sous-représentés tandis que les étudiants et les cadres sont surreprésentés. Il en va de même avec une plus forte proportion de niveaux d'études Bac +3/+5 (49% versus 39% en Haute-Garonne).

Ce biais peut être expliqué par le choix de mode de diffusion de notre questionnaire. La diffusion via les réseaux sociaux à des proches et à leur entourage vivant en Haute-Garonne n'a pas permis de cibler toutes les catégories socio-professionnelles ou tous les âges. Le meilleur moyen d'inclure un échantillon le plus représentatif de la population de la Haute-Garonne aurait été de distribuer ce questionnaire à des individus circulant en ville. Le fait de diffuser le questionnaire sur internet et de laisser répondre les personnes selon leur bon vouloir à amener un autre biais de sélection. En effet, les individus ne se sentant pas concernés par le sujet ou les individus ayant un bon niveau de connaissance sur les antibiotiques n'ont peut-être pas eu envie de répondre au questionnaire. Le mode de diffusion par les réseaux sociaux a été choisi pour sa facilité. Le questionnaire étant assez long, nous voulions que chaque personne prenne le temps d'y répondre au calme chez soi, au moment où elle le souhaitait.

Deuxièmement, l'évaluation de l'attitude de notre population lors de la consommation d'antibiotique suppose que le patient connaît le traitement prescrit. En effet, la méta-analyse publiée par Gualano et al. portant sur 26 études internationales a montré que 51% des sondés (résultats allant de 31 à 70% selon les pays) pensent qu'antibiotique et agent anti-inflammatoire signifient la même chose. L'indication propre à chaque molécule n'est inscrite qu'au sein de la notice. On peut supposer que de nombreuses personnes se sont déjà automédiquées sans avoir lu la notice.

En outre, il demeure un troisième biais concernant les motifs de l'automédication. En effet, si l'antibiotique a été prescrit pour une mauvaise indication et si le patient le réutilise pour la même symptomatologie, il considère alors ne pas faire d'erreurs. Il y a ainsi un double biais de par l'indication initiale de l'antibiotique et sa réutilisation pour cette même indication.

En dernier lieu, un biais de formulation des questions a été décelé à *posteriori*. Effectivement, les questions de la partie « Evaluation de l'attitude de notre population concernant la consommation d'antibiotique » auraient pu être posées différemment. La majorité des questions sont au présent de narration. Le présent est un temps qui porte à confusion car la question peut être interprétée comme « une intention de ». Les réponses peuvent refléter ce

que les gens « pensent qu'ils feraient » s'ils étaient dans cette situation, et non pas ce qu'ils ont déjà fait réellement. Une « intention de » est différente d'un fait réel passé. Les questions auraient dû être posé au passé pour moins d'ambiguïté (« j'ai déjà [...]).

### 1.2.5 Conclusion

Cette étude nous a permis d'identifier que la population toulousaine a un niveau de connaissance moyen sur les antibiotiques et la résistance bactérienne. Ce niveau de connaissance est effectivement en lien avec la survenue de comportements déviants tels que l'inobservance et l'automédication aux antibiotiques. Elle a également permis de conforter les données retrouvées au sein de plusieurs études : le niveau de connaissance sur les antibiotiques et la résistance bactérienne est plus bas chez les populations les plus jeunes (<25 ans) et les plus âgées (>65 ans) ainsi que pour les populations ayant un niveau d'éducation inférieur au baccalauréat.

Il est aisé à la pharmacie d'identifier les individus susceptibles d'avoir un comportement inadapté en cas de prise d'antibiotiques, quand le critère discriminant est l'âge. Toutefois, cela est plus compliqué lorsqu'il s'agit d'identifier les individus ayant un faible niveau d'éducation. Une demande claire et franche de leur niveau d'études serait la seule solution pour les identifier mais cela reste une question délicate car stigmatisante. Une des manières de les sensibiliser est de poursuivre les campagnes de prévention de l'assurance maladie qui ont eu un impact positif sur les comportements de la population française. Il est très important d'agir en ce sens afin de diminuer l'usage inapproprié des antibiotiques et ainsi espérer endiguer le phénomène grandissant de l'antibiorésistance.

## 1.3 Etude n°2 : analyse d'ordonnances

---

En France, le programme national de prévention des infections associées aux soins (Propias) ainsi que le Comité interministériel de la Santé, fixent les objectifs et actions à conduire afin de limiter l'augmentation croissante des résistances aux antibiotiques. Un des objectifs principaux est de réguler le nombre de prescriptions effectuées en médecine ambulatoire. Ils rappellent que cette régulation ne se fera qu'en ne donnant des antibiotiques lorsqu'ils sont vraiment utiles, en réduisant les durées de traitement, en modifiant les traitements pour mieux les adapter au type d'infection et à la bactérie dès qu'elle est identifiée, et pour finir, en choisissant des antibiotiques à spectre plus étroit ayant un moindre impact sur la flore bactérienne.<sup>199</sup> Au travers de cette thèse nous avons voulu mesurer si ces recommandations étaient respectées en recueillant directement des ordonnances de patients venant chercher leur traitement antibiotique en pharmacie.

### 1.3.1 Objectifs de l'étude

Objectifs principaux :

- Identifier, au regard du diagnostic, si l'antibiothérapie est justifiée.
- Identifier si l'antibiothérapie suit les recommandations concernant le choix de la molécule, la posologie, la durée du traitement.

Objectifs secondaires :

- Evaluer s'il existe une pression de prescription d'antibiotique de la part des patients chez leur médecin généraliste.
- Evaluer s'il arrive régulièrement qu'un membre de l'équipe officinale conteste la prescription du médecin.

### 1.3.2 Matériel et méthode

#### 1.3.2.1 Type d'étude et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude descriptive réalisée sous la forme d'un questionnaire. Ce dernier était à remplir par les membres de l'équipe officinale lorsqu'un patient de plus de 16 ans et souffrant d'une infection ORL et/ou respiratoire se présentait avec une ordonnance d'antibiotique par voie générale.

#### 1.3.2.2 Elaboration du questionnaire

Le questionnaire s'intitulant « Dispensation des antibiotiques » a été rédigé par moi-même et relu par mon directeur de thèse, le Pr Peggy Gandia.

Il est divisé en six parties :

- Qualité du prescripteur,

- Renseignements sur le patient,
- Renseignements sur la pathologie,
- Un test a t'il été fait ?
- Traitement antibiotique mis en place,
- Validation de l'ordonnance.

Le questionnaire est présenté ci-après.

Afin de faciliter le travail de l'équipe officinale, le questionnaire proposait autant que possible des réponses à choix multiples avec des cases à cocher. Seules trois questions portant sur les facteurs de risque du patient, le résultat bactériologique et le traitement antibiotique étaient posées sous forme de question ouverte.

Afin d'analyser la pertinence de la prescription, il était nécessaire de connaître :

- Le diagnostic,
- La présence de facteurs de risque chez le patient pouvant pousser le médecin à prescrire un antibiotique (notamment en cas d'immunodépression),
- Les éléments pouvant contre-indiquer la prescription d'un antibiotique en particulier, comme par exemple la présence d'une allergie ou la présence d'une insuffisance rénale chronique.
- La réalisation ou non d'un examen paramédical (TDR pour l'angine, radio pour la pneumopathie),
- S'il s'agissait d'une première antibiothérapie ou d'un changement d'antibiothérapie pour cet épisode-ci.



## Questionnaire : Dispensation des antibiotiques

### 1. Qualité du prescripteur :

- Médecin généraliste  Médecin spécialiste, spécialité : .....
- Médecin hospitalier, spécialité : .....

### 2. Renseignements sur le patient :

- Sexe :  Homme  Femme Age : .....
- Facteurs de risque (Ins. Cardiaque, Ins. Rénale chronique, immunodépression...) : .....
- Allergie connue à un antibiotique :  Oui  Non Si oui le(s)quel(s) : .....

### 3. Renseignements sur la pathologie :

- Présence de fièvre :  Oui  Non
- Foyer(s) infectieux présumé(s) :  Pulmonaire  ORL
- > Diagnostic :  Rhinopharyngite  Angine  Laryngite  Trachéite
- Bronchite  Exacerbation de BPCO
- Pneumopathie > compliquant une grippe :  oui  non
- Otite :  Otite Moy Aigue purulente /  Syndrome otite-conjonctivite
- Sinusite :  Douleur persistante malgré 48h de traitement
- Pulsatile, unilatérale, nocturne, à l'antéflexion
- Majoration d'une rhinorrhée purulente unilatérale

### 4. Un test a t'il été fait ? (TDR, radio, ECBC...)

- Oui  Non Si oui, lequel : .....
- Si résultat bactériologique connu, lequel (bactérie isolée) : .....

### 5. Traitement antibiotique mis en place :

- Mis en place à la demande du patient lors de la consultation :  Oui  Non
- Molécule(s) : .....
- Dose x nb de prises : ..... Durée (jours) : .....
- 1<sup>ère</sup> antibiothérapie  Reprise d'antibiothérapie  Changement d'antibiothérapie

### 6. Validation de l'ordonnance :

- Oui  Non Pourquoi ? Modification(s) ? : .....

COSTENOBEL Elodie

directeur de thèse : GANDIA Peggy

### 1.3.2.3 Déroutement de l'enquête

L'enquête a été réalisée du 23 janvier au 23 mars 2017 dans la pharmacie où j'ai effectué mon stage de 6<sup>ème</sup> année, la pharmacie La bastide à Léguevin (31490).

Afin de recueillir des informations de qualité, l'équipe officinale ne pouvait que proposer le questionnaire au moment des « heures creuses » d'ouverture de la pharmacie afin de ne pas gêner les autres patients. En effet, c'est au moment de la période hivernale que les pharmacies doivent faire face au plus gros pic de fréquentation de l'année. C'est pour cela que la période de recueil d'ordonnances s'est étendue durant 3 mois.

Si un patient répondant aux critères d'inclusion de l'enquête ne savait pas explicitement le diagnostic énoncé par son médecin, il était exclu de l'étude.

Les informations concernant les facteurs de risque du patient étaient en premier lieu recueillies directement via l'interrogatoire du patient, puis *a posteriori* par exploration du logiciel pharmaceutique LGPI, via l'historique des délivrances.

### 1.3.2.4 Recueil et analyses des données

Un total de 81 questionnaires ont été complétés.

Afin d'analyser les questionnaires, nous avons dû transférer les résultats dans un fichier Excel.

Un tableau à 82 lignes et 34 colonnes a dû être imaginé afin d'analyser au mieux les prescriptions. Ce tableau est présenté en Annexe n°2. L'ordonnance n°28 est présentée en détail afin de donner un exemple.

- Exemple avec l'ordonnance n°28 :
  - N° ordonnance : 28,
  - Prescripteur : généraliste,
  - Sexe : femme,
  - Age : 40,
  - Facteur de risque oui/non : non,
  - Facteur de risque pour une pneumopathie ? :
  - Allergie oui/non : non,
  - Si « oui » allergie :
  - Fièvre oui/non : oui,
  - Diagnostic : angine,
  - Si « pneumopathie », complique une grippe ? :
  - Si « otite » associée à une conjonctivite ? :
  - Test nécessaire ? : oui,
  - Si test nécessaire « oui », test effectué ? : non,
  - Si test effectué « oui », lequel ? :

- Antibiotique demandé par le patient ? : non,
- Prescription anticipée ? : non,
- Molécule : amoxicilline,
- Dosage : 500 mg,
- Posologie : 2 cp, 2X/J,
- Durée de traitement (en jours): 6,
- Première antibioth., reprise ou changement ? : première,
- Si « changement », quelle ligne ? :
- Dans quelles recommandations retrouve t'on cette molécule ? : première ligne traitement de l'angine (+otite, sinusite, pneumopathie),
- Si pas de reco, AMM ? :
- Prescription justifiée ? : non,
- Molécule appropriée oui/non : oui,
- Dosage approprié oui/non : oui,
- Posologie appropriée oui/non : oui,
- Durée de traitement appropriée oui/non : oui,
- Prescription appropriée oui/non : oui,
- Validation par la pharmacie oui/non : oui,
- Remarque : non justifiée car TDR non réalisé.

Les prescriptions ont été analysées suivant les recommandations détaillés dans la partie bibliographique **1.1.2 Stratégies thérapeutiques selon la pathologie**. Cette partie étant elle-même issue des différentes recommandations émanant de la HAS, du *Vidal reco*, du site *Antibiocliv*, et de la version 8 de l'*Antibioguide*.

Les données ont ensuite été triées par pathologies et présentées sous forme de graphique.

### 1.3.3 Résultats

Quatre-vingt-une ordonnances ont été recueillies.

#### 1.3.3.1 Qualité des prescripteurs

Nous avons recueilli les prescriptions de dix médecins généralistes différents et d'un seul médecin spécialiste (pneumologue). Sur les 81 prescriptions recueillies, **98,7%** des ordonnances provenaient de médecins généralistes.

#### 1.3.3.2 Renseignement sur le patient

Le sexe féminin représente la majorité avec **66%** des personnes interrogées.

L'âge moyen des patients est de 49 ans avec **51%** de patients entre 18 et 49 ans. L'autre moitié de la population est partagée à part égale entre les individus de 50-64 ans et les plus de 65 ans (Figure 53).

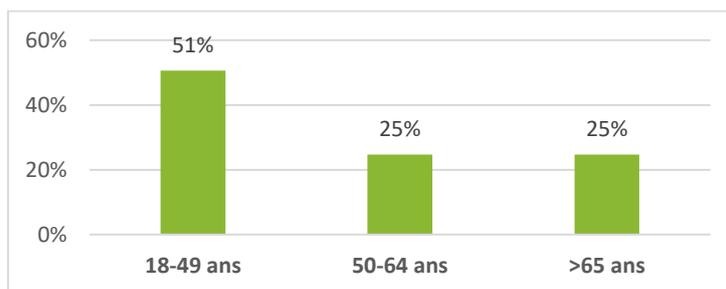


Figure 53 : Répartition selon la tranche d'âge

Certaines situations physiopathologiques influent sur l'antibiothérapie mise en place. A titre d'exemple, un patient présentant une pneumopathie et ayant eu une pneumopathie bactérienne dans l'année, sera considéré comme un patient ayant 1 facteur de risque. Il ne recevra pas la même antibiothérapie qu'un patient sans facteur de risque. Il en va de même pour un patient insuffisant rénal ou hépatique. En effet, la dose et/ou la fréquence de prise sont adaptées à leur état physiopathologique. La Figure 54 met en évidence les cas particuliers rencontrés au cours de l'enquête.

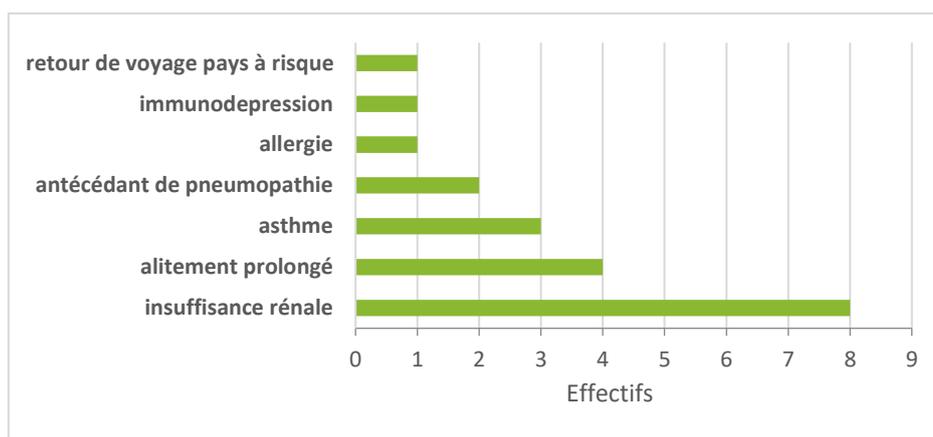


Figure 54: Etats physiopathologiques pouvant influencer la prescription

### 1.3.3.3 Renseignement sur la pathologie

La Figure 55 énumère les diagnostics établis par les médecins et retranscrits à la pharmacie par les patients.

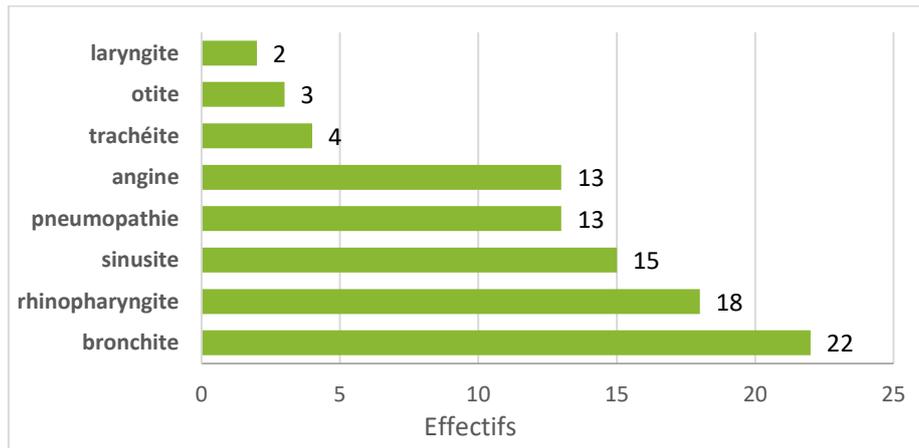


Figure 55 : Diagnostics retranscrits à la pharmacie par les patients

Afin de compléter l'examen clinique, l'examen paraclinique est nécessaire à l'établissement d'un diagnostic pour trois pathologies : l'angine, la bronchite et les pneumopathies. Dans le cadre de notre étude, **56%** des diagnostics avaient besoin d'un examen paraclinique. Or, seulement **13%** de tests ont été effectués.

Parmi ces **13%** de tests effectués, nous avons recensés **4** radiographies des poumons, **1** Test de Diagnostic Rapide de l'angine (TDR) et **1** ECBC (examen cyto bactériologique des crachats – non obligatoire en pratique ambulatoire).

Un des objectifs de cette enquête était d'évaluer s'il existait une pression exercée par les patients sur leur médecin généraliste. Un seul patient sur 81 a demandé explicitement à son médecin un antibiotique.

La technique de « prescription différée d'antibiotiques » (PDA) consiste à remettre au patient une ordonnance en lui précisant de ne débiter l'antibiotique que sous certaines conditions, et après un laps de temps donné. Parmi les 81 prescriptions, **3** sont des PDA (2 pour rhinopharyngites, 1 pour rhinopharyngite + bronchite).

La majorité des prescriptions (**74%**) étaient des premières prescriptions dites probabilistes. Dans la prochaine partie nous verrons que les changements de prescriptions (**23%**) sont également probabilistes car très peu d'examens paracliniques et aucun antibiogramme n'ont été réalisés.

Pour finir, la Figure 56 présente l'ensemble des antibiotiques dispensés au cours de l'enquête et regroupés en sous-famille.

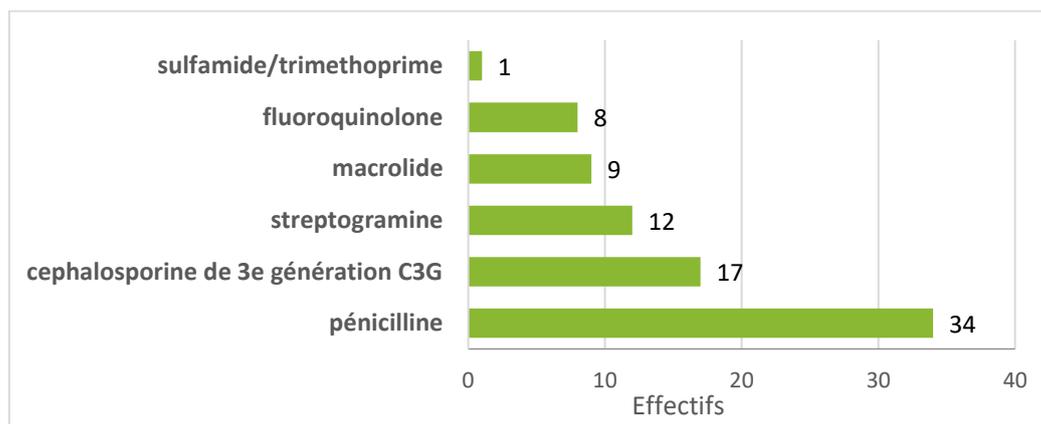


Figure 56 : Antibiotiques prescrits et classés par sous-famille

Elle permet de mettre en évidence que les pénicillines (dont les associations) sont les antibiotiques les plus largement prescrits (**42%**). Pris dans leur ensemble, les  $\beta$ -lactamines représentent plus de **60%** des prescriptions, les céphalosporines de troisième génération étant très largement prescrites (**20,9%**). Les macrolides et ses apparentés (streptogramines) constituent la seconde famille la plus prescrites (**26%**). Les fluoroquinolones représentent **9,8%** des prescriptions.

### 1.3.3.4 Pathologies où les antibiotiques peuvent être recommandés

#### 1.3.3.4.1 L'angine

Les 13 traitements antibiotiques mis en place dans l'angine sont répertoriés dans la Figure 57 et se répartissent de la façon suivante (rappelons l'antibiothérapie recommandée en première intention : Amoxicilline *per os*, 1g, 2 fois/J pendant 6 jours) :

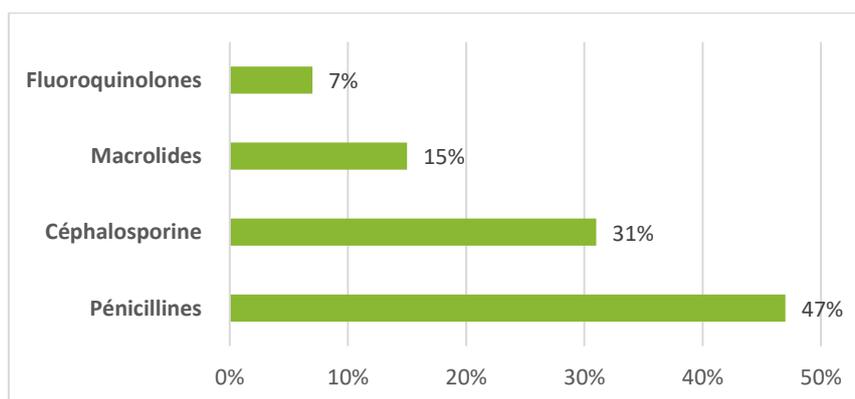


Figure 57 : Antibiothérapies retrouvées dans l'angine

Sur les 13 angines diagnostiquées, seulement 1 TDR a été réalisé.

Une antibiothérapie a été prescrite suite à la demande du patient. Il s'agit d'une femme de 41 ans, sans antécédents particulier. Le TDR n'a pas été réalisé.

Sur les 13 ordonnances, 2 correspondent à des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne. Cela correspond à la prescription de céphalosporines.

Une antibiothérapie est qualifiée de « justifiée » lorsqu'elle est rendue légitime par la réalisation du TDR. En effet, on ne peut être sûr à 100% de l'origine bactérienne de l'angine sans la réalisation de ce test. **Douze prescriptions sur treize sont donc qualifiées de « non justifiées ».**

Ces 12 prescriptions ont cependant été analysées afin de savoir si elles correspondaient aux recommandations (en émettant l'hypothèse qu'elles soient effectivement bactériennes) : 50% des prescriptions ont un choix de molécule adapté par rapport aux recommandations. Parmi ces dernières, **100 %** correspondent à un choix de dosage adapté et **83%** correspondent à une fréquence de prise et une durée de traitement adaptée.

La treizième prescription qui a bénéficié du TDR est qualifiée de prescription « justifiée ». En revanche, elle est qualifiée de prescription « non appropriée ». En effet, même si la molécule, la fréquence de prise et la durée de prescription semblent conformes aux recommandations, le dosage ne l'est pas.

Une prescription est qualifiée d'appropriée si la molécule, le dosage, la fréquence de prise, et la durée de traitement sont appropriés. **Sur les treize prescriptions recueillies nous pouvons donc conclure que seulement quatre prescriptions sont appropriées, soit 31% des prescriptions pour angine :**

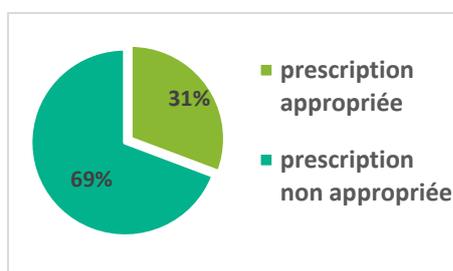


Figure 58 : Part de prescription appropriée dans l'angine

#### 1.3.3.4.2. Sinusite maxillaire

Le diagnostic de sinusite nous a été rapporté par le patient. N'ayant pas accès à toutes les informations nécessaires affirmant que l'antibiothérapie soit en effet recommandée, nous avons émis l'hypothèse que cette dernière l'était ; c'est-à-dire que le médecin s'est retrouvé face à au moins deux des critères suivants :

- Augmentation de l'écoulement unilatéral de la rhinorrhée et augmentation de sa purulence ;
- Persistance de la douleur malgré un traitement symptomatique d'au moins 48h ;
- Douleur accentuée tête penchée en avant et/ou douleur à caractère pulsatile et/ou douleur à son apogée en fin d'après-midi et la nuit et/ou caractère unilatéral de la douleur.

Dans 7 cas sur 15 le patient a eu de la fièvre.

Aucun antécédent d'allergie ni aucun état physiopathologique particulier n'a influencé la prescription. Aucune sinusite n'était associée à une douleur dentaire homolatérale (une douleur dentaire homolatérale justifierait la prescription d'Amoxicilline acide-Clavulanique).

Une patiente de 58 ans nous a rapporté un double diagnostic : sinusite + laryngite. La laryngite étant à 70% causée par des agents viraux, l'antibiothérapie n'est pas justifiée et l'analyse de l'ordonnance a été réalisée suivant les recommandations du traitement de la sinusite.

Les 15 traitements antibiotiques mis en place dans la sinusite sont répertoriés dans la Figure 59. Rappelons l'antibiothérapie recommandée en première intention : Amoxicilline *per os*, 1g, 2 à 3 fois/J pendant 7 jours.

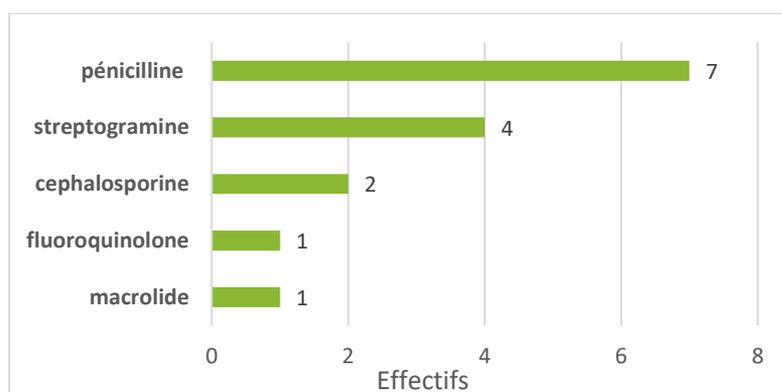


Figure 59 : Antibiotiques prescrits pour traiter une sinusite maxillaire

Il en ressort que **33%** des prescriptions correspondent à un choix de molécule adapté aux recommandations. Parmi ces dernières, **100 %** correspondent à un choix de dosage adapté, **80%** correspondent à un choix de fréquence de prise adapté et **20%** correspondent à un choix de durée de traitement adapté aux recommandations.

Ainsi, sur les quinze prescriptions recueillies, **une seule prescription est dite « appropriée » soit 7% des prescriptions pour sinusite** (Figure 60).

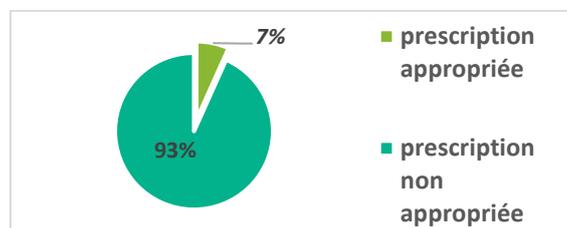


Figure 60 : Part de prescription appropriée dans la sinusite

#### 1.3.3.4.3. Pneumopathies

Treize cas de pneumopathies ont été rapportés par les patients, dans 7 cas sur 13 le patient avait de la fièvre. Sur les 13 prescriptions, 4 radiographies des poumons ainsi qu'1 ECBC ont été réalisées afin de confirmer le diagnostic.

Aucun antécédent d'allergie n'a influencé la prescription. Un patient rentre dans la catégorie « pneumopathie avec 1 facteur de risque » puisque ce patient a déjà contracté une pneumopathie dans l'année (choix de la stratégie thérapeutique par rapport à l'arbre décisionnel).

Les 13 traitements antibiotiques mis en place dans les pneumopathies sont répertoriés dans la Figure 61. Huit prescriptions correspondent à des changements de ligne (5 prescriptions correspondent à un 2<sup>ème</sup> choix d'antibiotique, 2 prescriptions correspondent à un 3<sup>ème</sup> choix d'antibiotique, 1 prescription correspond à un 4<sup>ème</sup> choix d'antibiotique en 1 mois).

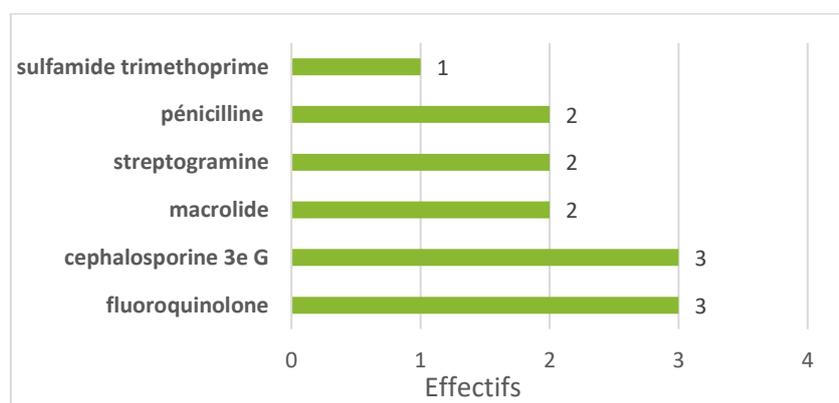


Figure 61 : Antibiothérapies retrouvées dans les pneumopathies

Quatre prescriptions correspondent à un choix de molécule adapté aux recommandations. Sur ces 4 prescriptions, 4 ont un dosage approprié, 2 ont une fréquence de prise appropriée, et 3 ont une durée de traitement appropriée.

**Une seule prescription remplit les quatre conditions (molécule, dosage, fréquence de prise, durée) pour être qualifiée de prescription appropriée (Figure 62) :**

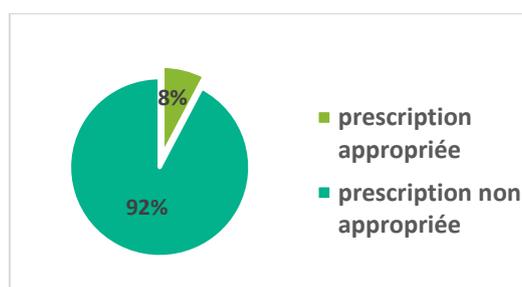


Figure 62 : Part de prescription appropriée dans les pneumopathies

#### 1.3.3.4.4. Otite

Trois cas d'otite sont répertoriés dont deux avec un diagnostic multiple : otite + pharyngite ; otite + rhinopharyngite. La pharyngite et la rhinopharyngite étant à 95% causée par des agents viraux, l'antibiothérapie n'a montré aucun bénéfice notable sur le traitement de ces pathologies. L'analyse de l'ordonnance est donc réalisée suivant les recommandations du traitement de l'otite. Une otite moyenne aiguë peut-être congestive et d'origine virale ou

purulente et d'origine bactérienne. N'ayant pas accès à toutes les informations permettant d'affirmer que ces trois cas d'otite sont bien d'origine bactérienne, nous supposerons qu'elles le sont.

Aucun patient n'a eu de la fièvre et aucune otite n'était associée à une conjonctivite (l'association à une conjonctivite justifierait la prescription d'Amoxicilline acide-Clavulanique). De plus, aucun antécédent d'allergie ni aucun état physiopathologique particulier n'a influencé à priori la prescription.

Il s'agit de 3 prescriptions d'Amoxicilline, toutes des primo-prescriptions pour le cas d'otite décrit.

**Les trois prescriptions ont un choix de molécule, de dosage, et de fréquence de prise appropriés. Seule une prescription sur trois comporte le choix de durée de traitement adapté aux recommandations.**

Etant donné qu'une prescription est qualifiée d'appropriée seulement si les 4 conditions sont remplies, 1 seule prescription sur 3 dans l'otite est appropriée (Figure 63).

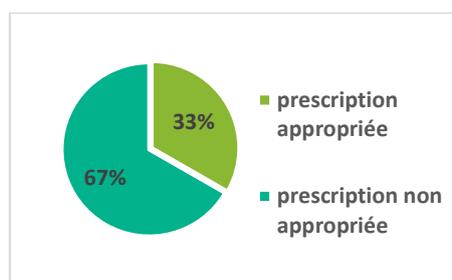


Figure 63 : Part de prescription appropriée dans l'otite

### 1.3.3.5 Pathologies virales où les antibiotiques ne sont pas recommandés

#### 1.3.3.5.1 Bronchite

Dix-huit cas de bronchite sont recensés ainsi que 4 bronchites associées au diagnostic de rhinopharyngite. Une des bronchites associées à une rhinopharyngite est une prescription différée. Dans 8 cas sur 22 le patient a eu de la fièvre et aucun antécédent d'allergie n'a influencé la prescription.

Selon les recommandations en vigueur, le traitement de la bronchite ne nécessite pas d'antibiothérapie car elle est causée en grande majorité par des agents viraux. Le traitement de la rhinopharyngite ne nécessite pas non plus d'antibiothérapie. Ainsi, ces 22 prescriptions ne semblent pas justifiées. Si on se tient au diagnostic de bronchite, l'analyse des prescriptions n'est pas rendue possible étant donné qu'il n'existe pas de recommandations officielles. Seule la radiographie des poumons permet de différencier une bronchite d'une pneumopathie. Sur

les 22 diagnostics de bronchites traitées par antibiotiques, aucune radiographie n'a été réalisée.

Les 22 traitements antibiotiques mis en place sont répertoriés dans la Figure 64 :

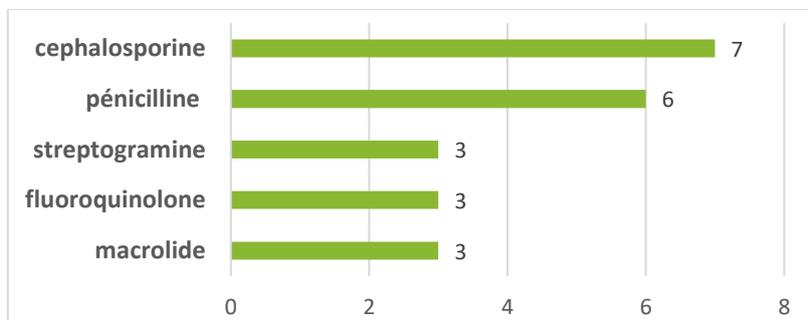


Figure 64 : Antibiothérapies prescrites dans la bronchite aiguë

Huit prescriptions d'antibiotiques correspondent à des changements de traitements effectués sans radiographie ou ECBC. Ces changements d'antibiothérapies ont été orchestrés au vu d'une symptomatologie non-évolutive.

### 1.3.3.5.2. *Rhinopharyngite, trachéite et laryngite*

Dix cas de rhinopharyngites sont recensés ainsi que 2 rhinopharyngites associées à une trachéite, 1 rhinopharyngite associée à une laryngite et 2 trachéites. Deux prescriptions pour rhinopharyngite sont des prescriptions différées. Les 15 traitements antibiotiques mis en place sont répertoriés dans la Figure 65:

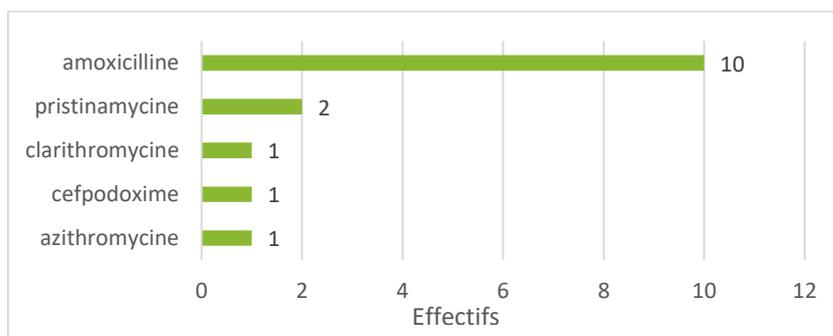


Figure 65 : Antibiotiques prescrits dans la rhinopharyngite, laryngite et trachéite

Parmi ces 15 prescriptions seulement 3 concernent des individus de plus de 65 ans dont 2 avec des pathologies cardiaques (pose de stent). Les autres individus n'ont pas d'antécédents particuliers et la moyenne d'âge est de 37 ans.

Ces 15 prescriptions ne peuvent être analysées car il n'existe aucune recommandation en antibiothérapie. Ces prescriptions sont qualifiées de « non justifiées ».

### 1.3.3.6 Remarque

Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) ainsi que les fluoroquinolones sont deux familles d'antibiotiques à surveiller et dont l'utilisation doit être limitée car elles sont particulièrement génératrices de résistances bactériennes. Ainsi, 21% et 10% des prescriptions comportaient des C3G et des fluoroquinolones, respectivement. Parmi celles-ci, 5 prescriptions méritent d'être relevée. En effet, 3 patients se sont vu prescrire de la Cefpodoxime (pour une pneumopathie) et de la Cefixime (pour une sinusite). En plus d'appartenir à une classe génératrice de résistances bactériennes, ces antibiotiques n'apparaissent dans aucune recommandation concernant le traitement des pneumopathies et de la sinusite (*HAS, Antibioclic, Antibiolor, ...*). Concernant les deux autres prescriptions, il s'agit de deux personnes âgées de 80 ans dont on a prescrit des fluoroquinolones. En plus de leur fort potentiel à engendrer des résistances, cette famille d'antibiotique est à éviter chez les personnes âgées pour les risques neuropsychologiques (confusion) et cardiaques qu'elle génère. La première patiente s'est vu prescrire en 1 mois 4 prescriptions d'antibiotiques différentes pour la même pathologie. La radiographie des poumons a été réalisée au bout de la quatrième prescription. Sur ces quatre prescriptions, deux fluoroquinolones différentes ont été prescrites alors qu'il est déconseillé de prescrire la même famille d'antibiotique durant trois mois. La seconde patiente s'est vu prescrire en primo-prescription de l'ofloxacine pour traiter une pneumopathie. Premièrement, l'ofloxacine n'apparaît dans aucune recommandation concernant le traitement des infections ORL ou respiratoires (*HAS, Antibioclic, Antibiolor, ...*). Elle possède tout de même l'AMM pour les « suppurations bronchiques, en l'absence de toute atteinte parenchymateuse, chez les sujets de + 65 ans », et les « infections respiratoire sévères dues à des bacilles à Gram négatif et à des staphylocoques sensibles ». Rappelons qu'aucun examen ou prélèvement n'a été réalisé. Pour finir, aucune adaptation de posologie n'a été effectuée alors que nous nous trouvons dans le cas d'une insuffisance rénale à minima légère au vu de l'âge avancé du patient.

### 1.3.3.7 Tableaux récapitulatifs des 81 prescriptions

Les prescriptions non justifiées représentent les prescriptions faites dans un contexte pathologique où il existe un test permettant d'établir un diagnostic différentiel et pour lesquelles ce test n'a pas été réalisée :

- Les angines sans réalisation du TDR
- Les bronchites et pneumopathies difficilement discriminables sans radiographie des poumons.

Les prescriptions d'antibiotiques faites pour des pathologies essentiellement d'origine virale sont également considérées comme des prescriptions non justifiées.

Ainsi, cette étude a permis de recenser un total de 61 prescriptions « non justifiées » sur les 81 prescriptions au total (Figure 15).

Angines	12/13
Bronchites et pneumopathies	34/35
Sinusite et otite	0/18
Rhinopharyngite, laryngite et trachéite	15/15
<b>TOTAL</b>	<b>61/81</b>

Tableau 15 : Nombre de prescriptions non justifiées

L'analyse des prescriptions ne peut pas se faire pour des pathologies virales. C'est pour cela que l'on passe d'un total de 81 à 44 ordonnances analysables (Tableau 16).

Ainsi, 37 prescriptions non appropriées (en terme de molécule, posologie, et durée) sur 44 prescriptions, ont été faites pour des pathologies fort probablement d'origine virale. Après analyse des posologies et durée de traitement, nous passons de 43 % de molécules jugées appropriées à **16 % de prescriptions conformes aux recommandations** (Tableau 16).

	ANGINE	PNEUMOPATHIE	SINUSITE	OTITE	TOTAL
<b>MOLECULE</b>	7 sur 13	4 sur 13	5 sur 15	3 sur 3	19/44
• <b>DOSAGE</b>	6 sur 7	4 sur 4	5 sur 5	3 sur 3	24/19
• <b>FREQUENCE DE PRISE</b>	6 sur 7	2 sur 4	4 sur 5	3 sur 3	19/19
• <b>DUREES</b>	6 sur 7	3 sur 4	1 sur 5	1 sur 3	14/19
<b>PRESCRIPTIONS APPROPRIEES</b>	4/13	1/13	1/15	1/3	7/44

Tableau 16 : Nombre de prescriptions conformes aux recommandations

### 1.3.4 Discussion

Selon le rapport de 2015 « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques » du Ministère de la Santé, entre 30 et 50% des antibiothérapies sont prescrites inutilement, notamment pour le traitement des infections des voies aériennes principalement d'origine virale (rhinopharyngites, angines, sinusites, otites, bronchites).<sup>200</sup> Notre étude avait uniquement pour but de répertorier les antibiothérapies prescrites pour des pathologies des voies ORL et

respiratoires. Notre étude a révélé que 61 prescriptions sur 81, soit 75% des prescriptions, n'étaient pas justifiées. Cette proportion de prescriptions inutiles est également retrouvée dans une étude française de 2014 (La Presse Médicale)<sup>123</sup>. Une thèse en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie soutenue en 2013 en Lorraine retrouve également le même nombre de rhinopharyngites traitées par antibiotiques et autant d'angine traitées sans réalisation préalable du TDR.<sup>128</sup>

L'amélioration de la démarche diagnostique est indispensable si l'on veut pouvoir prescrire correctement. Selon la Caisse d'Assurance Maladie seulement 3 fois moins de TDR sont commandés en comparaison avec le nombre d'angine diagnostiquée.<sup>141</sup> Le rapport « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques » montre que seulement 30% des médecins généralistes déclarent utiliser le TDR.<sup>200</sup> Dans notre étude ce pourcentage descend à 7,9%. Il faut également signaler que le TDR est tellement peu utilisé qu'une forte proportion de notre population n'a pas connaissance de l'existence de ce test. En effet, lors de la réalisation du questionnaire et encore aujourd'hui dans ma pratique professionnelle, dans environ 70% des situations où une angine est diagnostiquée, une explication de l'existence et de l'utilité du TDR est nécessaire.

Un gros effort reste à faire pour appliquer les recommandations.

En effet, seulement 43% des antibiotiques retrouvés sont en accord avec les recommandations. En outre, les notions de durée de traitement, de dosage et de fréquence de prise sont extrêmement importantes afin de minimiser le risque d'apparition de résistance (voir 1.1.7). Quand ces trois critères sont couplés au choix de la molécule, le pourcentage de prescriptions appropriées descend à 16%. Ce pourcentage relativement bas est également retrouvé lors de l'analyse de 232 ordonnances de la région PACA<sup>123</sup> (17%), ainsi que lors de l'analyse de 73 ordonnances de la région Limousin<sup>127</sup> (6,4% de prescriptions adaptées pour les voies aériennes, et 28,5% pour la voie ORL, soit une moyenne de 17,4%).

Un des objectifs secondaires de cette étude était d'explorer la relation médecin-pharmacien et de relever si le pharmacien avait tendance à discuter la prescription du médecin. Il s'avère que 100% des ordonnances ont été validées sans contestation de la part de l'officiel.

Face au grand nombre de prescriptions inappropriées, il serait d'intérêt public que le pharmacien donne son avis de Professionnel de Santé sur ces prescriptions à chaque délivrance d'antibiotiques. Selon le Dr. Parésys-Barbier, Président du Conseil Central de la Section D de l'Ordre des Pharmaciens, « les pharmaciens doivent mettre régulièrement à jour leurs connaissances, car les schémas posologiques évoluent en permanence dans le but d'ajuster au mieux les durées de traitement ». <sup>200</sup> Or l'ajustement de posologie et de durée de traitement pour 80% des prescriptions d'antibiotiques (moyenne des prescriptions inadaptées) semble être un challenge compliqué à relever. En effet, le changement d'une prescription ne peut se faire sans l'accord du médecin. On comprend aisément que le

pharmacien ne peut pas systématiquement contacter le médecin au risque de perdre du temps, d'en faire perdre au médecin et de générer une relation conflictuelle. Or seule une relation de confiance permettrait d'effectuer des modifications de prescriptions sans trop de négociations. Malheureusement, cette relation nécessaire n'est pas suffisante.<sup>201</sup> La seule solution envisageable à court terme consisterait à donner au pharmacien un droit d'accès au dossier médical complet et informatisé du patient d'une part, et d'autre part un droit de substitution étendue au-delà des génériques. Ce dernier point amène à se pencher sur la troisième étude de cette thèse qui comporte un questionnaire destiné aux pharmacies d'officine.

Cette étude révèle certaines limites.

Concernant la représentativité de notre population par rapport à la population de Haute-Garonne, notre étude aurait pu s'organiser dans plusieurs pharmacies du département pour refléter au mieux les habitudes de prescriptions des médecins généralistes.

Par ailleurs, l'enquête ayant été réalisée en officine, nous n'avons pas eu accès aux dossiers médicaux et bilans biologiques des patients. Par conséquent, il était difficile d'affirmer que le diagnostic donné par le patient était exact.

En outre, l'enquête s'est déroulée de fin janvier à fin mars pour des raisons logistiques inhérentes à l'organisation de cette thèse. Si le recueil avait pu être fait de fin décembre à fin février, le nombre d'ordonnances analysées aurait pu être plus important et peut-être plus représentatif.

Pour finir, cette enquête a révélé qu'une seule personne sur 81 avait directement demandé à son médecin la prescription d'antibiotiques. Nous en avons donc conclu que notre population n'exerçait pas de pression de prescription envers son médecin généraliste. Cette approche reste très perfectible.

### 1.3.1 Conclusion

Notre étude a permis de montrer qu'il subsiste une proportion importante de prescriptions inutiles, avec notamment de nombreuses bronchites et rhinopharyngites traitées à tort par antibiotiques (49%). Ainsi, il est urgent de changer les habitudes de prescription pour éviter des impasses thérapeutiques à l'avenir.

## 1.4 Etude n°3 : questionnaire pharmacie

---

Une enquête de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) menée durant 3 mois en 2014 au sein de 43 pays de l'Europe a montré que les pharmaciens sont parmi les mieux placés pour promouvoir l'usage approprié des antibiotiques.<sup>202</sup> De par leur accessibilité et leur professionnalisme, ils permettent de fournir aux patients des conseils utiles en matière d'utilisation des antibiotiques. En France, le maillage officinal est particulièrement dense avec, en moyenne, 33 officines pour 100 000 habitants. D'autre part, 97% de la population métropolitaine vit à moins de 10 minutes en voiture d'une officine.<sup>203</sup> Cette proximité assure ainsi un contact privilégié et rapide avec un professionnel de santé.

### 1.4.1 Objectifs de l'étude

Objectifs principaux :

S'assurer que l'équipe officinale est impliquée dans la démarche de sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques lors de leur dispensation quotidienne :

- Au travers de conseils simples facilitant l'observance des patients aux traitements et en prévenant les effets indésirables,
- En prévenant les patients sur les dangers de l'automédication,
- En promouvant le recours à la vaccination et en rappelant les règles hygiéno-diététiques.

Objectifs secondaires :

- L'analyse pharmaceutique d'une prescription dépend du diagnostic. L'étude n°2 nous a permis de nous rendre compte que ce dernier n'était pas clairement identifié puisqu'il nous est rapporté uniquement par le patient. Une mention obligatoire « Diagnostic établi : \_\_\_\_\_ » permettrait de résoudre ce problème. Nous avons voulu savoir si la profession partageait cet avis,
- Connaître l'avis de la profession sur la réalisation du TDR (Test de Diagnostic Rapide) de l'angine en officine ainsi que sur la dispensation à l'unité d'antibiotiques (DAU),
- Vérifier que la qualité des conseils délivrés soit la même, que le patient échange avec un pharmacien, un préparateur, ou un étudiant en pharmacie.

## 1.4.2 Matériel et méthode

### 1.4.2.1 Type d'étude et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude descriptive développée sous la forme d'un auto-questionnaire. Ce questionnaire était disponible pour les pharmaciens mais aussi les préparateurs en pharmacie, les étudiants en pharmacie, les apprentis préparateurs, sans limite d'expérience.

### 1.4.2.2 Elaboration du questionnaire

Le questionnaire s'intitulant « ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE » a été rédigé en collaboration avec mon directeur de thèse en prenant exemple sur un article publié dans les Actualités pharmaceutiques.<sup>204</sup> Afin que le questionnaire puisse être rempli facilement, il était principalement composé de réponses à choix multiples avec des cases à cocher. Seules deux questions ont été posées sous forme de questions ouvertes, et à la condition d'avoir répondu par la négative à la question précédente. Le questionnaire était composé de 16 questions réparties en 7 thématiques différentes précédées d'une phrase introductive. Le questionnaire est présenté ci-après.

## Rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance

Cher futurs confrères, dans le cadre de ma thèse de pharmacien d'officine portant sur un usage inapproprié des antibiotiques, je réalise plusieurs petites enquêtes à destination du public mais aussi des pharmaciens et préparateurs en pharmacie. Je sollicite, pour ce travail, votre participation en répondant au questionnaire ci-joint. En effet, le pharmacien d'officine doit être impliqué dans la démarche de sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques.

Chaque questionnaire sera anonymisé.

1) Vous êtes :

- Pharmacien  Etudiant en pharmacie  
 Préparateur en pharmacie  Apprenti préparateur

2) Années d'expériences : \_\_\_\_\_

❖ La mission de dispensation des médicaments comporte notamment l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance. Cela correspond à vérifier l'exactitude de la posologie et de la durée de prescription. Or, les schémas posologiques dépendent du diagnostic. Ce dernier ne nous est pas explicité sur l'ordonnance.

3) A chaque délivrance d'antibiotique, demandez-vous au patient le diagnostic énoncé par le médecin ?

- Toujours  Fréquemment  Rarement  Jamais

4) Pensez-vous que le fait de rajouter sur l'ordonnance d'antibiotique une mention obligatoire « diagnostic établi : \_\_\_\_\_ » à remplir par le médecin serait utile à notre analyse pharmaceutique ?

- Oui  Non

Si non, pourquoi ? \_\_\_\_\_

5) Pensez-vous que le rajout de cette « mention » puisse être réalisable et accepté par les prescripteurs ?

- Oui  Non

❖ Le pharmacien se doit de veiller à l'observance thérapeutique.  
A chaque délivrance d'antibiotique :

6) Annoncez-vous à l'oral la posologie et la durée de traitement ?

- Toujours  Fréquemment  Rarement  Jamais

7) Rajoutez-vous la posologie et la durée de traitement sur la boîte ?

- Toujours  Fréquemment  Rarement  Jamais

Vernhet, A., Licznar-Fajardo, P. & Jumas-Bilak, E. Antibiorésistance, quels rôles pour le pharmacien d'officine ? *Actual. Pharm.* 55, 37–40 (2016).

8) Insistez-vous sur le fait que c'est important de suivre la prescription afin de garantir le moindre risque de résistance bactérienne ?

- Toujours    Fréquemment    Rarement    Jamais

9) Précisez-vous le fait que s'il reste des comprimés le patient devra les ramener à la pharmacie et ne pas les utiliser en automédication ?

- Toujours    Fréquemment    Rarement    Jamais

❖ Les troubles digestifs et les hypersensibilités sont les deux effets indésirables les plus fréquents.

A chaque délivrance d'antibiotique :

10) Demandez-vous au patient s'il a des antécédents d'allergie ?

- Toujours    Fréquemment    Rarement    Jamais

11) Prévenez-vous le patient du possible risque de troubles digestifs et conseillez-lui vous des probiotiques/de l'ultra levure ?

- Toujours    Fréquemment    Rarement    Jamais

❖ Limiter la prise d'antibiotique, c'est aussi prévenir la survenue d'infection.

12) Avant la saison hivernale, encouragez-vous les patients de plus de 65 ans à la vaccination antigrippale ?

- Toujours    Fréquemment    Rarement    Jamais

13) Rappelez-vous aux patients les règles simples d'hygiène telles que se laver les mains ou se couvrir le nez et la bouche pour éternuer ?

- Toujours    Fréquemment    Rarement    Jamais

❖ Suite à l'arrêté du 5 août 2016 paru au JO, le TDR des angines à streptocoques est de retour en officine.

14) En l'état actuel des choses (coût financier, moyen humain), vous voyez vous le mettre en place dans votre officine ?

- Oui    Non

15) En supposant une rémunération adaptée de cet acte, le mettez-vous en place dans votre officine ?

- Oui    Non

❖ Une des idées pour limiter la surconsommation d'antibiotiques serait la dispensation à l'unité.

16) Y êtes-vous favorable ?

- Oui    Non

Si non, pourquoi ? \_\_\_\_\_

### Merci de votre participation

Vernhet, A., Licznar-Fajardo, P. & Jumas-Bilak, E. Antibiorésistance, quels rôles pour le pharmacien d'officine ? *Actual. Pharm.* 55, 37–40 (2016).

### 1.4.2.3 Déroutement de l'enquête

L'enquête s'est déroulée en mars 2017 pour le questionnaire format papier et en juin 2018 pour le format numérique.

En premier lieu, nous avons décidé de rencontrer personnellement les membres des équipes officinales afin de leur exposer de vive voix notre démarche. Ainsi, je me suis rendue dans 12 pharmacies d'officine du centre-ville de Toulouse et leur ai distribué le questionnaire papier. Deux pharmacies ont refusé de participer par manque de temps. Les pharmacies ayant donné un avis favorable avaient pour consigne de distribuer le questionnaire à tous les membres de l'équipe et de les remplir en une semaine. Nous espérons recueillir environ 40 questionnaires.

La semaine écoulée, seulement deux pharmacies ont eu le temps de remplir le questionnaire. Je suis retournée à trois reprises dans les autres pharmacies afin de leur laisser le temps d'y répondre. En un mois, au total six pharmacies ont rempli le questionnaire, soit 27 questionnaires documentés. La pharmacie où j'ai effectué mon stage de 6<sup>ème</sup> année m'a permis de récupérer 5 exemplaires supplémentaires.

En second lieu, un format numérique du questionnaire a été créé dans **Google Forms**. Il a été envoyé par mail à 20 autres pharmacies d'officine de la ville de Toulouse. Le résultat est très peu concluant car deux questionnaires seulement ont été complétés.

Le format numérique a également été diffusé sur internet via les réseaux sociaux par le biais d'un groupe de discussion uniquement accessible aux pharmaciens, préparateurs en pharmacie et étudiants en pharmacie. Par ce biais de diffusion, 137 questionnaires ont été remplis.

Ainsi, nous avons colligé 171 questionnaires exploitables.

Les noms des pharmacies ayant participé à l'enquête (format papier) sont disponibles dans l'Annexe n°3.

### 1.4.2.4 Recueil et analyses des données

Les réponses aux questionnaires formats papier ont été transposées manuellement dans un fichier Excel. Les réponses aux questionnaires numériques ont été exportées au format « csv » afin d'en extraire des tableaux sur Excel. Afin d'exploiter les réponses, il a été nécessaire de réinterpréter les réponses sous forme binaire, c'est-à-dire que pour chaque question, la réponse possible est 0 si elle n'est pas sélectionnée, et 1 si elle est sélectionnée. Le traitement a été réalisé de façon automatique grâce à des scripts Excel ( $=SI(A2=\$B\$1;1;0)$ ). Ces données ont ensuite été converties en graphique (type histogramme) pour en visualiser la répartition.

Les données des différentes feuilles du fichier Excel ont été synthétisées à l'aide de la fonction « tableaux croisés dynamiques » afin d'extraire des liens entre les réponses aux questions et les différents métiers ainsi que les années d'expérience. Etant donné que les données des

tableaux croisés dynamiques étaient en « effectif », nous avons convertis les données en « pourcentage » afin de faciliter la lecture des graphiques croisés dynamiques.

Les données des tableaux croisés dynamiques ont permis de réaliser par la suite des tableaux de contingence afin d'estimer la dépendance entre les variables. Le test du Chi2 et le test exact de Fisher ont été effectués sur un site de tests statistiques en ligne, BiostaTGV (<https://biostatgv.sentiweb.fr/>). Comme le test du Chi2, le test exact de Fisher permet de comparer des variables qualitatives nominales à deux groupes et il est une alternative au test de Chi2 lorsque les échantillons sont petits. Le seuil de signification  $\alpha$  a été fixé à 0.05. Pour rappel, une valeur de  $p \leq \alpha$  signifie que les variables présentent une association statistiquement significative.

### 1.4.3 Résultats

Nous avons recueilli 171 questionnaires. Les résultats suivants sont présentés en suivant l'ordre du formulaire.

- **Question 1**

Une grande majorité de pharmaciens (77%) ont répondu à l'enquête, suivit des préparateurs en pharmacie (16%) et des étudiants en pharmacie (6%) :

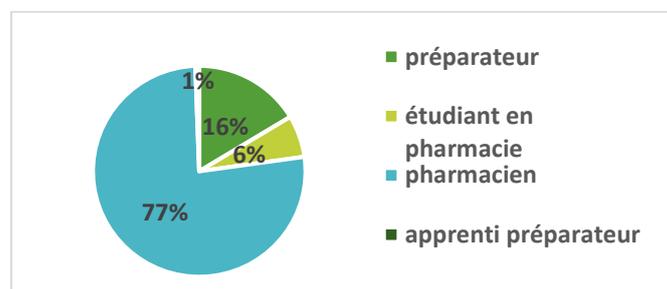


Figure 66 : Répartition des professionnels de santé ayant répondu à l'enquête ( %)

- **Question 2**

Près de la moitié des personnes ayant participé à l'enquête (47%) avaient une expérience professionnelle récente (entre 0 et 5 ans) (Figure 67).

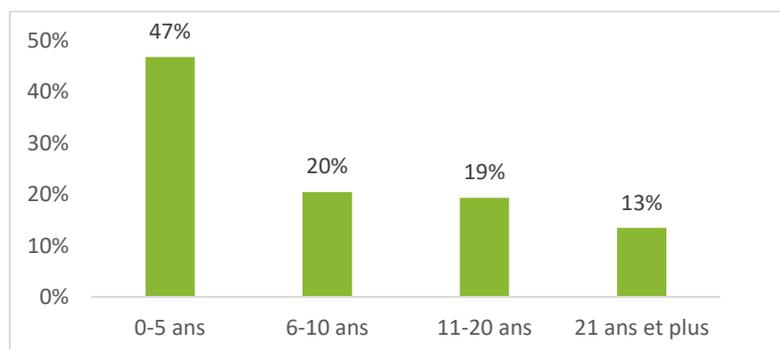


Figure 67 : Années d'expériences des personnes ayant participé à l'enquête, réparties en 4 classes d'années d'expérience ( %)

• **Question 3**

La mission de dispensation des médicaments comporte notamment l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance. Cela correspond à vérifier l'exactitude de la posologie et de la durée de prescription. Or, les schémas posologiques dépendent du diagnostic. Ce dernier ne nous est pas explicité sur l'ordonnance. Il est impossible de vérifier la validité d'une prescription d'antibiotiques sans connaître au préalable la pathologie dont souffre le patient. La première étape au bon usage des antibiotiques passe par la demande du diagnostic au patient.

A la question « A chaque délivrance d'antibiotique, demandez-vous au patient le diagnostic énoncé par le médecin ? », nous nous attendions à un minimum de 60% de réponses « toujours », et 40% de « fréquemment », en espérant ne retrouver aucun « rarement » et aucun « jamais ».

Malheureusement, plus de la moitié des sujets (56%) ont répondu « fréquemment », puis presque 33% des réponses pour « rarement ». Seulement 15% ont répondu « toujours » (Figure 68).

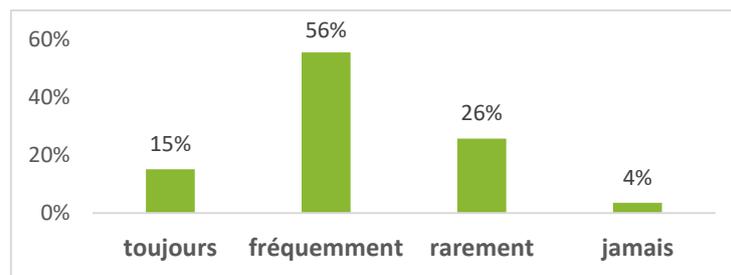


Figure 68 : Demande du diagnostic au moment de la délivrance (%)

La répartition des réponses est sensiblement la même entre pharmaciens et préparateurs. En revanche, le test exact de Fisher montre que la répartition des réponses est différente pour les étudiants en pharmacie. On peut voir sur la Figure 69 que 45% et 18 % des étudiants ont répondu « rarement » et « jamais », respectivement.

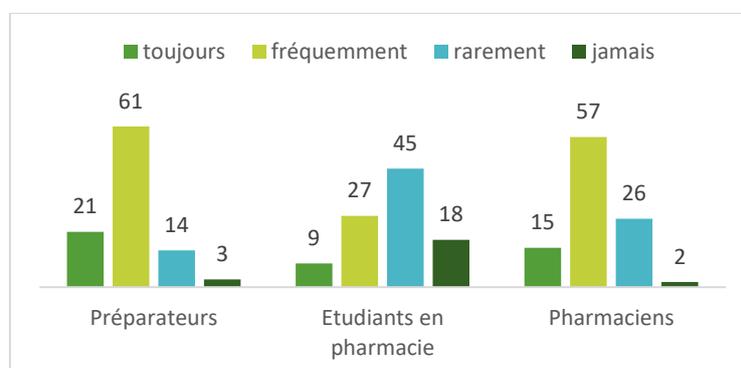


Figure 69 : Répartition des réponses à la Q3 selon la catégorie professionnelle (%)

La répartition des réponses est sensiblement la même selon le nombre d'année d'expérience des personnes ( $p = 0,25$ ).

- **Question 4**

Pour certaines pathologies, l'annonce du diagnostic par le patient reste ambiguë. En effet, face à une prescription d'antibiotiques, nous nous attendons à une pathologie d'origine bactérienne. Il est fréquent d'entendre de la bouche des patients l'annonce d'une pathologie d'origine virale. Une mention obligatoire « Diagnostic établi : \_\_\_\_\_ » permettrait de distinguer 3 cas de figure :

- Une erreur de restitution du diagnostic par le patient,
- Une prescription d'antibiotiques sur probable surinfection bactérienne d'une pathologie virale,
- Une prescription injustifiée participant à un usage inapproprié des antibiotiques.

Nous avons voulu savoir si la profession partageait cet avis. A la question « Pensez-vous que le fait de rajouter sur l'ordonnance d'antibiotique une mention obligatoire « diagnostic établi : \_\_\_\_\_ » à remplir par le médecin serait utile à notre analyse pharmaceutique ? », 88% des participants ont répondu que cette mention serait utile.

Nous avons voulu recueillir l'avis des personnes qui pensent que cette mention ne serait pas utile (« Si non, pourquoi ? »). Sur les 21 personnes ayant répondu « non », 8 personnes n'ont pas commenté leur réponse, 2 personnes ont répondu à la fois « oui » et « non ». En effet, ces 2 personnes pensent que la mention ne serait utile que dans le cas où le médecin choisi de prescrire avec une posologie anormalement élevée par rapport aux recommandations. Les 11 personnes restantes ont avancé plusieurs arguments, et notamment le manque de confidentialité vis-à-vis de la sécurité sociale (l'ordonnance serait scannée avec le diagnostic). La majorité des personnes ayant donné un avis défavorable ont le sentiment que le diagnostic est facilement identifiable en fonction de l'antibiotique prescrit et des médicaments symptomatiques associés. En outre, certaines personnes mentionnent le fait que connaître le diagnostic est insuffisant pour juger du caractère inapproprié d'une prescription. En effet, être informé des antécédents, des contre-indications, des précédentes lignes thérapeutiques ainsi que des résistances à un traitement sont des éléments importants.

La répartition des réponses (oui/non) est la même que le sujet soit préparateur ou pharmacien. Il en est de même pour le nombre d'années d'expérience des pharmaciens et des préparateurs.

• **Question 5**

Nous avons voulu connaître la perception de nos confrères pharmaciens à propos de l'acceptation de cette possible mention par les prescripteurs. La moitié (56%) pensent que les prescripteurs n'y seraient pas favorables.

Parmi les sujets ayant répondu que cette mention serait utile à l'analyse pharmaceutique, les avis sont équitablement partagés entre le fait que cette mention serait acceptée ou non par les prescripteurs (Figure 70). En revanche, les personnes qui pensent que cette mention ne serait pas utile à l'analyse pharmaceutique sont d'avis que les prescripteurs n'accepteront pas la mention (Figure 70).

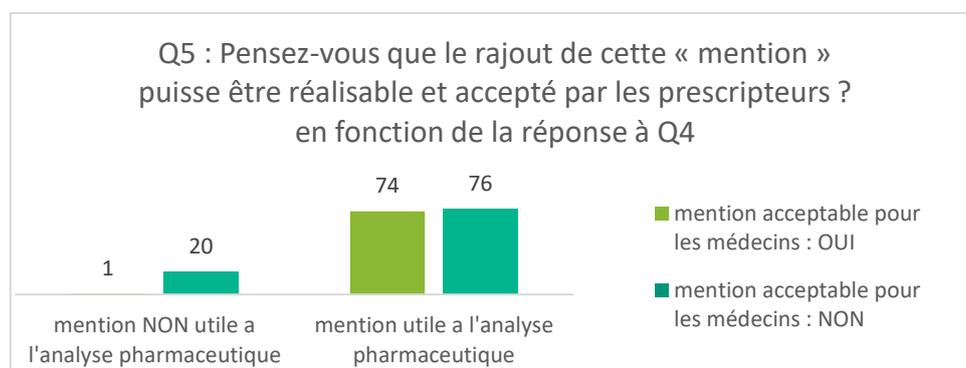


Figure 70 : Avis des équipes officielles sur l'utilité de mentionner le diagnostic sur l'ordonnance (effectif).

• **Questions 6 et 7**

Le pharmacien se doit de veiller à l'observance thérapeutique de ses patients aux travers de rappels très simples.

La posologie et la durée de traitement sont toujours annoncées à l'oral dans 98% des cas et sont toujours écrites sur la boîte d'antibiotique dans 70% des cas (Figure 71).

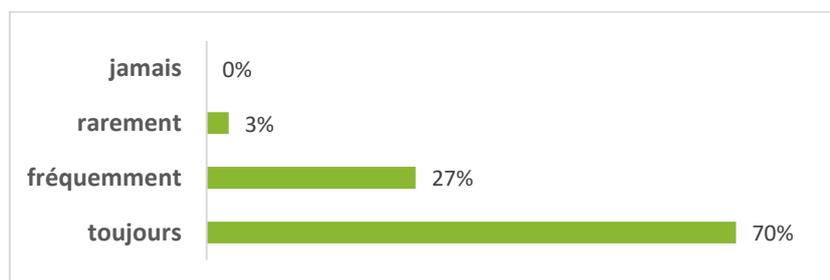


Figure 71 : Retranscription de la posologie et de la durée de traitement sur la boîte (%)

La répartition des réponses varie en fonction de la catégorie professionnelle ( $p=0.008$ ). Plus précisément, ce sont les étudiants en pharmacie qui ont un profil de réponse différent des deux autres groupes professionnels (préparateurs et pharmaciens). Sur la Figure 72, la majorité des étudiants (64%) ont répondu « fréquemment », alors que la majorité des 2 autres groupes tendaient vers la réponse « toujours » (64% et 75%).

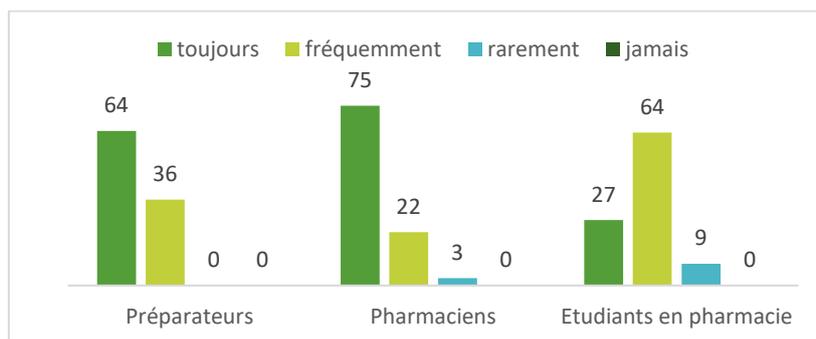


Figure 72 : Retranscription de la posologie et de la durée de traitement sur la boîte en fonction de la catégorie professionnelle (%).

La répartition des réponses est la même selon le nombre d'années d'expérience des participants à ce questionnaire.

- **Question 8**

Il est important que le patient comprenne l'intérêt de suivre correctement le traitement antibiotique énoncé sur l'ordonnance. La question n°8 montre que 73% des membres des équipes officinales insistent « toujours » auprès du patient sur le fait de bien suivre la prescription afin de garantir, d'une part l'efficacité microbiologique, et d'autre part limiter le risque de résistance bactérienne.

La répartition des réponses est la même pour la catégorie professionnelle ainsi que pour le nombre d'années d'expérience des membres des équipes officinales.

- **Question 9**

Lorsqu'un patient finit son traitement antibiotique, il peut arriver qu'il reste des comprimés/gélules dans la boîte. Tout patient peut être tenté de garder ces unités non utilisées pour de futures prescriptions tant que la date de péremption n'est pas dépassée. Cette attitude constitue un risque d'usage inapproprié des antibiotiques car elle permet à n'importe quel patient de ne pas retourner chez le médecin lors de l'apparition d'un épisode infectieux similaire. L'automédication peut être prévenue en ramenant les médicaments non utilisés en pharmacie pour une destruction via le réseau Cyclamed. Ce réseau permet également la protection de l'environnement car il évite le rejet des antibiotiques dans l'eau.

Lorsque la prescription n'est pas en accord avec le nombre d'unités par boîte, le pharmacien se doit de rappeler à son patient qu'il ne devra pas garder les comprimés non utilisés. Rappeler les dangers de l'automédication à la population fait partie de la démarche de sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques.

Malheureusement, au sein de notre étude à la question « Précisez-vous le fait que s'il reste des comprimés le patient devra les ramener à la pharmacie et ne pas les utiliser en

automédication ? », la réponse majoritaire est « rarement » à 42%. La réponse « fréquemment » représente 33% des réponses et « jamais » 24% (Figure 73).

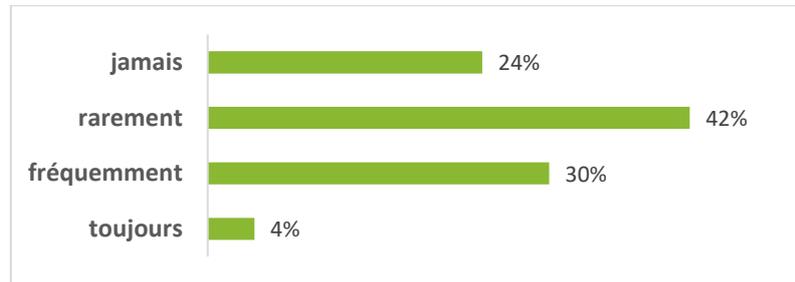


Figure 73: Rappels aux patients de la part des équipes officinales concernant les médicaments non utilisés (%)

La répartition des réponses est la même pour la catégorie professionnelle ainsi que pour le nombre d'années d'expérience des membres des équipes officinales.

• **Question 10 et 11**

Quelle que soit la famille d'antibiotiques, les réactions d'hypersensibilité et les troubles digestifs dus à un déséquilibre du microbiote sont les deux effets indésirables les plus fréquents.

En cas d'hypersensibilité, le pharmacien doit veiller à laisser une alerte sous forme d'un commentaire qui apparaîtra dans le logiciel de dispensation, afin d'informer tout membre de l'équipe officinale qui délivrera un médicament au patient concerné. Au sein de notre étude à la question « Demandez-vous au patient s'il a des antécédents d'allergie ? », les réponses ont été « rarement » et « fréquemment » à hauteur de 37% et 36%, respectivement.

La répartition des réponses varie en fonction de la catégorie professionnelle ( $p = 0,007$ ). D'après la Figure 74, les étudiants en pharmacie ont plus tendance à répondre « jamais » que les deux autres catégories professionnelles (Figure 74).

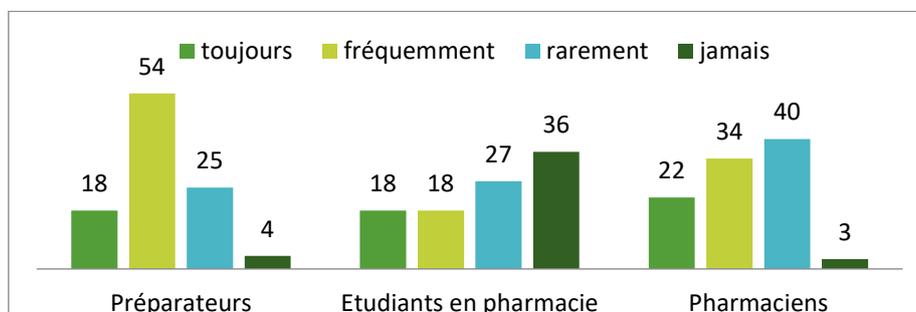


Figure 74 : Contrôle des antécédents d'allergies en fonction de la catégorie professionnelle (%)

La répartition des réponses est la même pour le nombre d'années d'expérience des membres des équipes officinales.

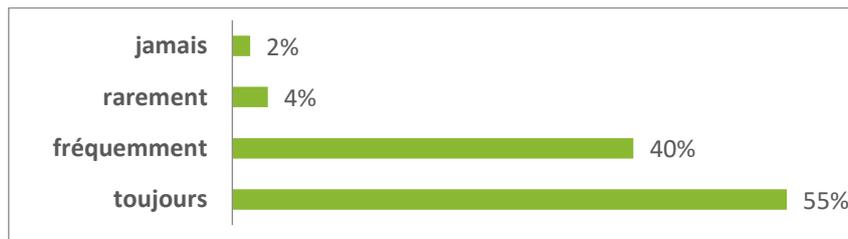


Figure 75 : Conseils de probiotiques (%)

La diarrhée engendrée par le traitement peut amener les patients à réduire leur observance thérapeutique. Le pharmacien est présent pour prévenir les patients, établir un plan de prise, et proposer des probiotiques.

Dans le cadre de notre étude, 55% des participants ont répondu qu'ils prévenaient « toujours » les patients du risque de troubles digestifs et conseillaient des probiotiques/de l'ultra-levure. La seconde moitié a répondu à hauteur de 40% « fréquemment » (Figure 75).

La répartition des réponses est la même selon la catégorie professionnelle ainsi que pour le nombre d'années d'expérience des membres des équipes officielles.

- **Question 12 et 13**

La vaccination permet de se prémunir contre l'apparition des maladies infectieuses et constitue une stratégie forte en termes de protection individuelle et collective. Par ce biais, elle permet d'éviter un usage excessif d'antibiotiques et permet de lutter ainsi contre l'émergence de bactéries résistantes.

Au sein des pathologies hivernales ORL et respiratoires de l'adulte, la vaccination antigrippale permet d'éviter la survenue de surinfection bactérienne chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Dans le cadre de notre étude, à la question « Avant la saison hivernale, encouragez-vous les patients de plus de 65 ans à la vaccination antigrippale ? », plus de la moitié (54%) des participants ont répondu « fréquemment ». L'autre moitié des réponses étaient équitablement répartie entre « toujours » (26%) et « rarement » (20%) (Figure 76).

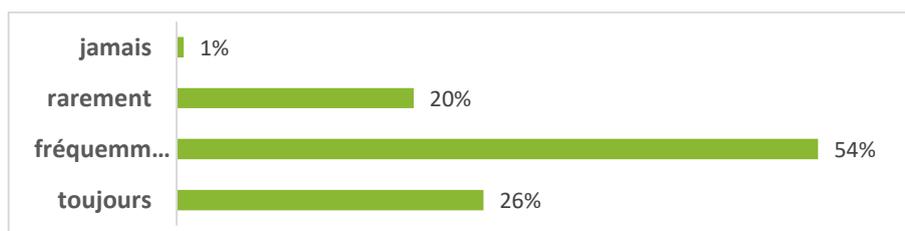


Figure 76 : Incitation à la vaccination antigrippale (%)

La répartition des réponses varie en fonction de la catégorie professionnelle ( $p = 0.003$ , Figure 77).

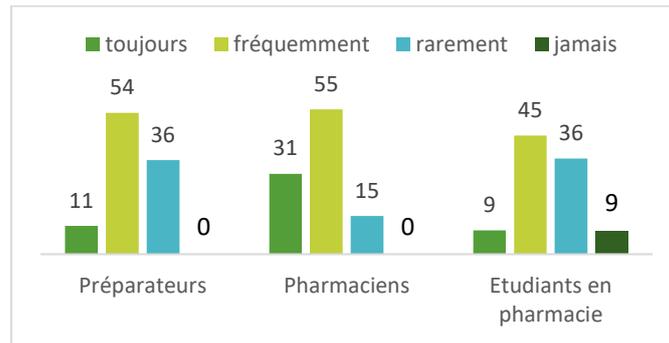


Figure 77 : Incitation à la vaccination antigrippale en fonction de la catégorie professionnelle (%)

Les réponses varient également en fonction du nombre d’années d’expérience ( $p = 0.0008$ , Figure 78).

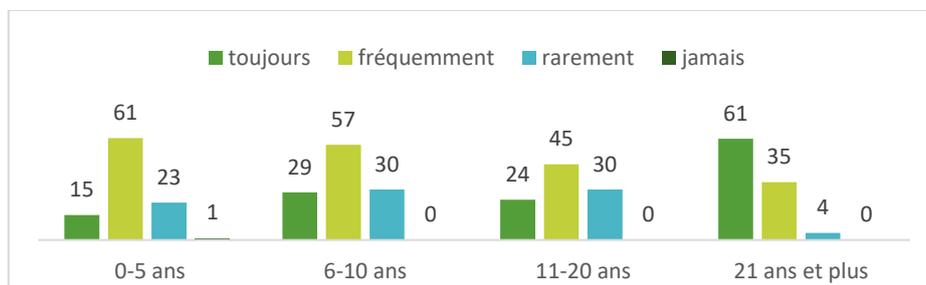


Figure 78 : Incitation à la vaccination antigrippale en fonction de la durée d’expérience (%)

En terme de prévention des maladies infectieuses, le respect des mesures hygiéno-diététiques et l’usage de la médication officinale (compléments alimentaires et médicaments disponibles sans ordonnance) jouent un rôle important. A la question « Rappelez-vous aux patients les règles simples d’hygiène telles que se laver les mains ou se couvrir le nez et la bouche pour éternuer ? », plus de la moitié (57%) ont répondu « fréquemment » et 33% « rarement » (Figure 79).

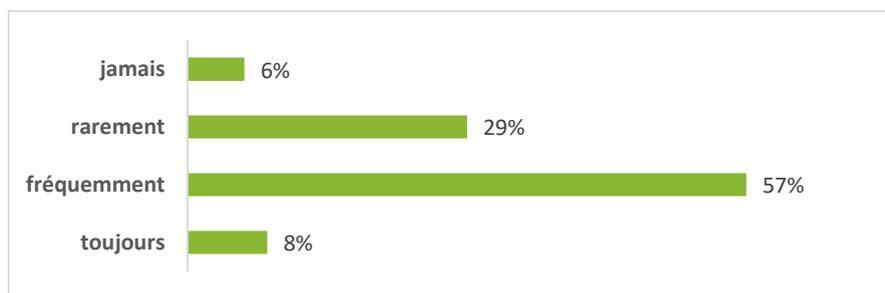


Figure 79 : Rappel des règles d’hygiènes (%)

La répartition des réponses varie en fonction de la catégorie professionnelle ( $p = 0.01$ , Figure 80). La répartition des réponses est la même pour le nombre d’années d’expérience des membres des équipes officinales.

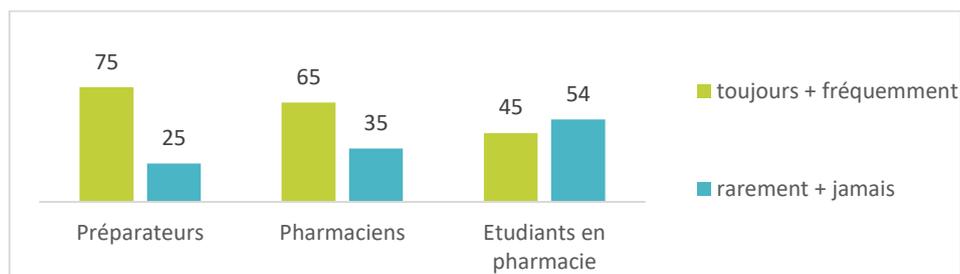


Figure 80 : Rappel des règles d'hygiène en fonction de la catégorie professionnelle (%)

- **Question 14 et 15**

La consommation d'antibiotiques peut être limitée par l'amélioration du diagnostic des maladies infectieuses. Le pharmacien d'officine était autorisé, de 2013 à 2015, à pratiquer le test rapide d'orientation diagnostique de l'angine à streptocoque A (TDR). Lorsque le test était négatif, il permettait aux pharmaciens de prendre en charge les patients en officine avec des produits de médication officinale, limitant ainsi la prise d'antibiotiques. Cette autorisation a été suspendue pendant plus d'un an, pour être de nouveau autorisée suite à l'arrêté du 5 août 2016.

Nous avons voulu savoir si les participants à cette étude se sentaient capable de mettre en place le TDR de l'angine dans leur officine. A la question « En l'état actuel des choses (coût financier, moyen humain), vous voyez vous le mettre en place dans votre officine ? », la réponse est non à 66%.

Les pharmaciens avec peu d'expérience professionnelle (0-5 ans) sont plus enclins à répondre « non » que les autres (78% de réponse négative). A l'inverse, ce sont les pharmaciens de plus de 21 ans d'expérience qui se sentent capable de le mettre en place (42% de réponses négative).

Afin de savoir si le frein à la mise en place de cette activité peut être en partie d'ordre financier, nous avons ajouté une question supplémentaire : « En supposant une rémunération adaptée de cet acte, le mettez-vous en place dans votre officine ? ». La réponse a été « oui » à 86%, dont 66% de pharmaciens ayant répondu « oui ». Dans ce cas, la répartition des réponses est la même selon le nombre d'années d'expérience des membres des équipes officinales.

- **Question 16**

Afin d'éviter l'usage inapproprié et le gaspillage des antibiotiques, la dispensation à l'unité pourrait être une solution envisageable. Cela revient à dispenser exactement le nombre de comprimés prescrits sur l'ordonnance ; un déconditionnement est donc nécessaire.

Dans le cadre de notre étude, 69% seraient favorables à cette pratique (66% des pharmaciens y sont favorables).

Sur la Figure 81, seulement 21% des pharmaciens de plus de 21 ans d'expérience sont favorables à la dispensation à l'unité d'antibiotiques.

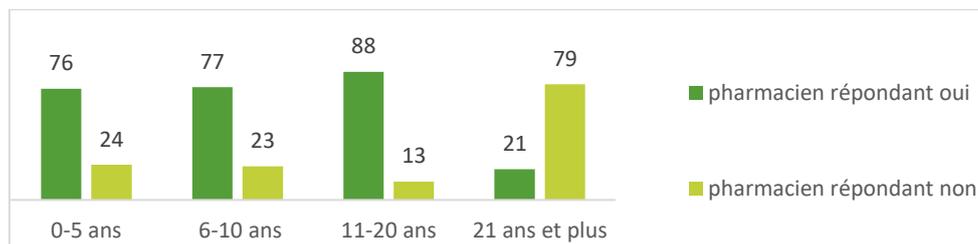


Figure 81 : Avis sur la dispensation à l'unité selon le nombre d'années d'expérience des pharmaciens (%).

Nous avons souhaité recueillir l'avis des personnes qui n'étaient pas favorables à cette pratique au travers de la question « Y êtes-vous favorable ? Si non, pourquoi ? ». Sur les 53 personnes (31%) ayant répondu par la négative, 9 personnes n'ont pas commenté leur avis.

Un des principaux arguments « contre » est le suivant : le nombre de comprimé prévu par boîte correspond à la durée de prescription retrouvée dans le RCP. Si les prescripteurs appliquaient les posologies habituelles prévues par l'AMM, le pharmacien n'aurait pas à déconditionner les boîtes. Selon la majorité des personnes interrogées, il faut changer les habitudes de surprescription au lieu de vouloir modifier l'acte de délivrance des antibiotiques. Deuxièmement, la DAU générerait une perte de temps trop importante à l'équipe officinale. La gestion des stocks et la facturation seraient plus complexes, le suivi des numéros de lot impossible (sauf si les industriels mettent en place un blister sécurisé au comprimé). La délivrance au comprimé pourrait également être source de confusion pour les personnes malvoyantes ainsi que pour les personnes âgées. Pour finir, certains patients souhaitent garder à leur disposition des comprimés d'antibiotiques afin de s'automédiquer. La DAU permettrait de supprimer ce phénomène. Certaines personnes interrogées émettent l'hypothèse que les patients pourraient ne pas être observants afin de garder un stock de comprimés « au cas-où ».

### 1.4.3.1 Synthèse sur la qualité de la dispensation des antibiotiques.

Parmi les 16 items du questionnaire, 9 permettent d'évaluer la qualité de la dispensation d'antibiotiques au travers des réponses « toujours/fréquemment/rarement/jamais ». Les deux réponses « toujours /fréquemment » sont considérées comme acceptables. Ces dernières ont donc été assemblées pour affiner l'interprétation. Il en a été de même pour « rarement /jamais », considérées comme des réponses non acceptables. Un seuil minimal de 90% de réponses « toujours/fréquemment » a été choisi pour affirmer que le pharmacien d'officine et son équipe sont activement impliqués dans la démarche de sauvegarde de

l'efficacité des antibiotiques. Dans le Tableau 17, nous avons déterminé le pourcentage pour les 9 réponses afin de voir si ces seuils de 90%/10% étaient atteints.

TOUJOURS		FREQUEMMENT		RAREMENT		JAMAIS	
41%	+	36%		18%	+	5%	
= 77%				= 23%			

Tableau 17 : Moyenne des réponses (toujours – fréquemment – rarement – jamais) pour les 9 questions (Q n°3-6-7-8-9-10-11-12-13) (%)

Les propositions « toujours/fréquemment » représentent 77% des réponses pour l'ensemble des 9 questions posées. Ce pourcentage indique que le pharmacien et son équipe officinale doivent encore améliorer leurs conseils lors de la délivrance des antibiotiques. Les aspects du conseil officinal devant être améliorés sont aux nombres de 3. Premièrement, l'investigation au comptoir concernant le diagnostic mérite d'être plus approfondie car même si plus de la moitié des sondés le font fréquemment, presque un tiers le font rarement. En second lieu, lorsque la prescription n'est pas en accord avec le nombre d'unités par boîte, le pharmacien se doit de rappeler au patient qu'il ne devra pas garder les comprimés non utilisés. Un gros effort doit être fourni car l'objectif de 90% de réponses favorables est loin d'être atteint. Seulement 34% des membres de l'équipe officinale préviennent les patients de ne pas garder de réserve d'antibiotiques chez eux. Pour finir, plus d'un tiers des personnes interrogées ne rappellent pas suffisamment les règles hygiéno-diététiques qui permettent de limiter la propagation des germes infectieux, et par conséquents permettent de limiter l'usage des antibiotiques.

En revanche, 3 autres aspects du conseil officinal sont très bien véhiculés auprès de la population. L'équipe officinale veille à l'observance thérapeutique de la population traitée à travers des rappels très simples comme le rappel de la posologie et de la durée de traitement. L'importance de suivre correctement la prescription afin de garantir le moindre risque de résistances bactériennes est très bien communiquée aux patients (96% de réponses « toujours/fréquemment »). Il en va de même concernant l'effet bénéfique des probiotiques afin de minimiser les dérèglements du microbiote sous antibiotiques. Pour finir, avant que la saison hivernale ne débute, 80% des personnes interrogées inciteraient « toujours/fréquemment » les personnes à risques à se faire vacciner contre le virus de la grippe. Au sein de la région Occitanie, le nombre de vaccination contre la grippe devrait augmenter considérablement dès l'hiver 2019. En effet, la loi de financement de la sécurité sociale permet de lancer l'expérimentation de la vaccination antigrippale à l'officine au sein de notre région.<sup>205</sup> En 2017, une enquête IFOP menée pour le réseau *Giropharm* auprès de 1006 personnes fait ressortir que près de 2/3 des Français trouvent utile de pouvoir se faire vacciner en pharmacie.<sup>206</sup>

Dans un deuxième temps, nous avons déterminé le pourcentage de réponses selon la catégorie professionnelle (Tableau 18). En effet, le préparateur en pharmacie et l'étudiant en pharmacie secondent le pharmacien dans la délivrance des médicaments et « assume ses tâches sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien » (Art L4241-1 et Art L4241-10).<sup>207, 208</sup> En revanche, le pharmacien ne peut veiller à ce que chaque préparateur et étudiant en pharmacie délivre le même conseil à chaque délivrance d'antibiotique. Ainsi, nous avons voulu inclure dans cette étude les trois emplois de la branche autorisés à délivrer les médicaments, afin d'examiner si une différence de prise en charge du patient sous antibiotique existe.

PROFESSIONS	TOUJOURS	FREQUEMMENT	RAREMENT	JAMAIS
<b>Préparateurs</b>	39%	+ 41%	14%	+ 6%
	= 80%		= 20%	
<b>Pharmaciens</b>	43%	+ 34%	18%	+ 6%
	= 77%		= 24%	
<b>Etudiants en pharmacie</b>	25%	+ 38%	21%	+ 15%
	= 63%		= 36%	

Tableau 18 : Moyenne des réponses (toujours – fréquemment – rarement – jamais) pour les 9 questions (Q n°3-6-7-8-9-10-11-12-13) en fonction de la catégorie professionnelle (%)

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les préparateurs et les pharmaciens d'officine ( $p = 0.51$ ). En revanche, les étudiants en pharmacie ont des réponses différentes par rapport aux 2 autres groupes ( $p = 0.02$ ).

## 1.4.4 Discussion

Parmi les différents résultats, nous avons sélectionné certains points dont nous allons discuter. Il s'agit de l'avis de la profession concernant le Test de Diagnostic Rapide de l'angine ainsi que de la dispensation à l'unité.

### 1.4.4.1 Le Test de Diagnostic Rapide de l'angine

Il est diagnostiqué environ 9 millions d'angines en France dont, selon l'âge, 10 à 40% seraient des angines à Streptocoques A. Ainsi, le nombre d'antibiotiques prescrit devrait être aux alentours de 2.5 millions. Pourtant, le nombre annuel de prescriptions d'antibiotiques pour l'angine est de l'ordre de 8 millions.<sup>209</sup> L'utilisation du TDR pourrait permettre de réduire d'au moins 40% le nombre de prescriptions inutiles dans cette indication. Suite à l'arrêté du 5 août 2016, les pharmaciens d'officines sont autorisés à pratiquer ce test pour tout patient se présentant spontanément à l'officine pour un mal de gorge. Aucune modalité de financement n'est prévue pour le pharmacien.<sup>210</sup>

Entre 2015 et 2016, l'URPS Pharmaciens de Lorraine en collaboration avec le réseau Antibiolor et l'ARS, a mené une expérimentation de dépistage des angines à streptocoque en officine.<sup>211</sup> Parmi les patients s'étant vus proposer le TDR, 91% ont accepté. Pour les patients dont le test était négatif, seulement 1.3% sont retournés voir leur médecin pour un motif d'aggravation des symptômes. Parmi les pharmaciens ayant participé à cette expérimentation, 71.6% ont considéré que cela avait fait évoluer leur pratique professionnelle. Ce sont des résultats encourageants. En revanche, 80.6% des pharmaciens souhaiteraient une reconnaissance de leur mission de prévention, notamment une reconnaissance au travers d'une rémunération. Lors de notre étude, une pharmacie du centre-ville de Toulouse nous a dévoilé faire payer la somme de 5€ aux patients souhaitant bénéficier de la réalisation du test. Les caisses d'Assurance Maladie fournissent gratuitement les TDR aux médecins généralistes, pédiatres et ORL souhaitant bénéficier de ce service.<sup>210</sup> Si la même chose était réalisée pour les pharmaciens, de nombreuses prescriptions d'antibiotiques pourraient être évitées. En effet, lors de notre étude nous avons mis en lumière que 66% des pharmaciens interrogés seraient prêts à mettre en place le TDR dans leur officine si une rémunération existait (contre 34% de réponses favorables sans rémunération). Le conseil de l'Académie Nationale de Pharmacie est d'avis que « la mobilisation des pharmaciens d'officines, d'accès faciles, [...] est donc essentielle pour cette lutte et doit être encouragée par des mesures incitatives. »

Le 25 mars 2019, la lutte contre l'antibiorésistance a pris un nouveau tournant grâce au Comité interministériel pour la Santé (CIS). Il souhaite faciliter l'accès pour tous aux TDR de l'angine en s'appuyant sur les officinaux. En effet, d'ici janvier 2020, les TDR pourront être réalisés par les pharmaciens et remboursés par la Caisse d'Assurance Maladie.<sup>212</sup> En cas de test positif, le pharmacien redirigera le patient vers son médecin traitant pour qu'il lui prescrive des antibiotiques. Le CIS précise que « La concertation avec les professionnels de santé sur cette mesure se déroulera au cours de l'année 2019 ».

#### 1.4.4.2 La dispensation à l'unité

La dispensation des antibiotiques à l'unité (DAU), promesse de campagne d'Emmanuel Macron, est souvent citée comme un facteur possible de bon usage des antibiotiques et de réduction du gaspillage. Afin d'étudier son impact, une expérimentation de la vente à l'unité menée par l'Inserm a été menée à la demande de Marisol Touraine en 2014. Au sein de 4 régions de France, 100 pharmacies volontaires dont 75 expérimentatrices et 25 témoins, ont délivré à l'unité 14 antibiotiques différents à 1185 patients (44 % recevant de l'Amoxicilline/Acide clavulanique et 22 % du Cefpodoxime). Un entretien téléphonique s'est vu proposé aux patients concernés dans les 2 ou 3 jours suivant la fin prévue de leur traitement.<sup>213</sup> Les résultats de cette expérimentation ont été publiés le 19 septembre 2017 dans PLoS ONE.<sup>214</sup> Elle montre une acceptabilité de la délivrance à l'unité par la population, 80% des patients qui se sont vus proposer la DAU ont acceptés.

Quant à l'impact sur le volume des médicaments dispensés, le nombre moyen de comprimés par patient était réduit de 10% en comparaison aux pharmacies contrôle (cela équivaut à 3 comprimés en moins par patient).

La simplification de la prescription (« prendre ses comprimés jusqu'au dernier ») et le déconditionnement effectué par le pharmacien seraient deux éléments permettant une meilleure observance au traitement. En effet, une moyenne de 91.4% d'adhésion stricte à la prescription dans le groupe « DAU » contre 65.5% d'adhésion dans le groupe contrôle a été retrouvée. En revanche, un effet positif du simple fait de participer à une étude ne peut être écarté. L'étude n°3 menée au cours de cette thèse révèle que les personnes non favorables à la DAU ont comme crainte que cette dernière rende les patients « épargneurs » de médicaments. En effet, il ne serait pas souhaitable que les patients ne respectent pas intentionnellement la prescription afin de générer une réserve de médicaments.

L'étude de l'Inserm<sup>214</sup> montre également qu'un travail d'information est nécessaire pour réduire l'impact des habitudes des patients en terme de devenir des comprimés surnuméraires, que la dispensation à l'unité soit adoptée ou pas. En effet, la DAU n'a permis de réduire que de 2% l'automédication. Treize pourcent des personnes interrogées déclarent jeter les antibiotiques dans l'environnement et 10,7% déclarent les garder pour de futures automédications.

Du fait de sa taille, cette étude n'a pas permis d'évaluer l'impact économique de la DAU, ni d'étudier l'impact sur l'organisation et le travail de l'officinal, ni la traçabilité du médicament. Elle ne parle pas non plus de la rémunération du pharmacien ou des modifications éventuelles de conditionnement du médicament par les industriels. La Ministre de la Santé a précisé que les résultats de cette étude n'ont pas été officialisés, et sont en attente d'un rapport parlementaire. La charge de travail supplémentaire, la perte de temps engendrée, une facturation complexifiée, la gestion des stocks et les soucis d'hygiène sont les points soulevés lors de notre propre étude au sein de cette thèse. Il faut tout de même souligner que près de 70% des personnes interrogées lors de notre enquête étaient favorables à la DAU.

Un dernier point mérite d'être souligné. La DAU a exigé un déconditionnement des boîtes pour 60% des prescriptions. Les auteurs de cette étude ont émis 2 hypothèses. Le déconditionnement est nécessaire soit parce que la taille du boitage est inadaptée, soit parce que les médecins prescrivent des doses inappropriées ou une mauvaise durée de traitement. Cette dernière hypothèse a été émise par plusieurs personnes interrogées au sein de notre propre étude. Elles sont d'avis que la sur-prescription d'antibiotiques participe fortement à la surconsommation d'antibiotiques et à l'augmentation des résistances. La plupart des laboratoires génériqueurs ont prévu leur conditionnement selon l'AMM. L'élaboration d'une prescription avec une posologie et une durée de traitement suivant les recommandations

devrait logiquement permettre de ne pas déconditionner un volume aussi important de boîtes.

*Ce travail a présenté certaines limites.*

Les préparateurs en pharmacie représentent 55% du personnel officinal contre 24% pour les pharmaciens adjoints.<sup>215</sup> Dans notre étude, une majorité (77%) de pharmaciens a répondu à l'enquête. La faible participation des préparateurs et étudiants est justifiée en raison du mode de diffusion du questionnaire.

- Distribution du questionnaire format papier :
  - Par manque de temps, certains pharmaciens ont rempli le questionnaire lors du dépôt ou du retrait de ces derniers, sans les distribuer à tous les membres de l'équipe.
  - Les étudiants en pharmacie travaillent seulement un ou deux jours par semaine.
- Diffusion du questionnaire format numérique : le groupe de diffusion choisi pour le partage du fichier est un groupe commun aux trois emplois officinaux mais il contient une très forte proportion de pharmaciens diplômés. Afin de toucher plus de préparateurs et d'étudiants, le fichier aurait également pu être adressé à un groupe de discussion de préparateurs en pharmacie et à un groupe d'étudiants de la Faculté de Pharmacie de Toulouse. La diffusion du questionnaire via le logiciel d'aide à la dispensation LGPI aurait également pu être utilisé.

## DISCUSSION GENERALE

De nombreuses thèses pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie et en Médecine se sont intéressées à la prescription des antibiotiques le plus souvent sous un seul et même point de vue. L'originalité de cette thèse réside dans la volonté de réunir les trois acteurs pouvant expliquer la consommation déraisonnée d'antibiotiques en France : le médecin, le pharmacien d'officine ainsi que le patient. Elle permet de montrer que des efforts doivent être faits simultanément si l'on veut limiter la croissance de la résistance aux antibiotiques.

Comme cela a été abordé dans la discussion de l'étude « Analyse d'ordonnances », il y a trop de prescriptions d'antibiotiques et ces dernières sont de plus inadaptées. En France, toutes antibiothérapies confondues, 30% sont prescrites inutilement.<sup>216</sup> Il s'agit principalement de prescriptions pour le traitement d'infections virales des voies aériennes. C'est pour cela que notre thèse s'est concentrée sur l'usage inapproprié des antibiotiques au sein des pathologies ORL et respiratoires. Notre étude menée pendant 3 mois dans une pharmacie de Haute-Garonne a retrouvé un total de 75% de prescriptions non justifiées au sein des pathologies ORL et respiratoires de l'adulte. Cette proportion de prescriptions inutiles était déjà retrouvée au sein de 2 études française il y a 4 ans. Ces nombreuses prescriptions injustifiées dans le traitement des rhinopharyngites, angines, et bronchites aiguës amènent la France au 3<sup>ème</sup> rang des pays d'Europe les plus consommateurs d'antibiotiques. La nouvelle « Stratégie de santé 2018-2022 » française stipule qu'il sera nécessaire dans les prochaines années d'améliorer la pertinence des prescriptions, notamment en augmentant la fréquence d'utilisation des tests de diagnostic permettant de différencier l'origine virale de l'origine bactérienne des infections. Le taux de prescriptions injustifiées dans l'angine pourrait nettement être amélioré si le TDR était systématiquement effectué par les médecins généralistes. Au sein de notre étude, seule 1 angine sur 13 a bénéficié du TDR. Notre enquête réalisée en 2017 et 2018 a révélé que 66% des pharmaciens seraient prêts à mettre en place le TDR dans leur officine, sous condition d'une rémunération. Depuis l'annonce par le gouvernement le 25 mars 2019 du remboursement des TDR en officine d'ici janvier 2020, nous pouvons espérer un déploiement des TDR dans la majorité des officines.<sup>212</sup>

En ce qui concerne le suivi des recommandations, nous avons mentionné précédemment que les prescripteurs avaient besoin de formation sur le bon usage des antibiotiques. En effet, au sein de notre étude, seulement 16% des prescriptions étaient appropriées en termes de choix de molécule, de durée de traitement, de dosage et de fréquence d'administration. Deux études françaises réalisées il y a 7 et 3 ans rapportaient les mêmes chiffres alarmants. C'est pour cette raison que le premier Comité Interministériel pour la Santé (CIS) a adopté une feuille de route gouvernementale en 2016 visant à maîtriser l'antibiorésistance. Parmi les 13 mesures phares, la mesure n°3 (« apporter une aide à la juste prescription ») et n°4 (« inciter

les professionnels de santé à la juste prescription en renforçant son encadrement ») rentrent dans l'objectif « formation des professionnels de santé ». <sup>217</sup>

Cela a été abordé dans la discussion de l'étude « Questionnaire patient », cette thèse a également permis de confirmer le niveau moyen de la population en termes de connaissances sur les antibiotiques et la résistance bactérienne. Un rapport *Eurobaromètre* <sup>218</sup> a montré que les Français se souviennent mieux que tous les européens d'avoir vu une campagne d'information sur les antibiotiques, mais font partie de ceux qui ont le moins changé leur attitude vis-à-vis des antibiotiques. Comme dans l'étude NICOLLE citée précédemment, notre thèse confirme que les individus ayant le plus faible niveau de connaissances sur les antibiotiques sont les individus les plus jeunes (<25 ans) et les plus âgés (>65 ans) ainsi que les individus n'ayant pas poursuivi d'études après le baccalauréat. Ces individus sont ainsi associés à des comportements déviants tels que l'inobservance et l'automédication. Depuis 2009, le projet éducatif « E-bug », initié dans 18 pays de l'UE, tente de faire disparaître ces différences de niveaux chez les individus en aménageant des formations sur les antibiotiques dans l'enseignement scolaire. Un pack éducatif et un site internet interactif sont mis à la disposition des enseignants des sciences de l'école primaire, collège et lycée (<http://www.e-bug.eu/>). La journée européenne d'information sur les antibiotiques, tenue en novembre 2018, insiste sur le fait que « des efforts supplémentaires sont nécessaires pour sensibiliser et renforcer les connaissances sur les antimicrobiens auprès [des] concitoyens. » <sup>196</sup>

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les trois études successives menées dans le cadre de cette thèse pointent du doigt l'importance d'améliorer la prise en charge des patients atteints de pathologies infectieuses ORL et respiratoires. De nombreuses infections potentiellement virales sont sur-traitées par antibiothérapies et bon nombre d'infections bactériennes se voient traitées par un choix de molécule et une durée de traitement inadaptés. L'amélioration de la formation des médecins prescripteurs ainsi que la banalisation de l'usage des tests d'orientation diagnostics sont indispensables. Le renforcement des connaissances du patient sur les antibiotiques à travers le conseil officinal et les campagnes de sensibilisation doit se poursuivre.

Notre thèse montre que la profession pharmaceutique souhaite être plus impliquée dans la lutte contre l'usage inapproprié des antibiotiques. Une collaboration entre médecins et pharmaciens pourrait permettre d'augmenter la proportion de prescriptions justifiées et appropriées. En effet, le pharmacien est avant tout le professionnel de santé ayant le plus de connaissance sur la pharmacologie et le médicament. Une solution, peut-être envisageable dans les prochaines décennies, consisterait à donner au pharmacien un accès complet au dossier médical du patient, afin de proposer au médecin l'antibiotique, la posologie et la durée de prescription les plus appropriées. Cela consisterait à donner aux pharmaciens français la possibilité d'avoir les mêmes attributions que les pharmaciens québécois. Lors de notre 3<sup>ème</sup> étude, il s'est avéré que 75% des sondés étaient d'avis qu'être informé par le médecin de la pathologie dont souffre le patient, permettrait de réaliser une analyse pharmaceutique plus poussée. Le DMP (Dossier Médical Partagé) ne permet pas au pharmacien de connaître dans l'immédiat les pathologies infectieuses bénignes dont souffre le patient. Pour autant, son lancement officiel en novembre 2018 est une mesure allant dans le sens d'une coordination entre les différents professionnels de santé.

Le pharmacien d'officine est également le dernier acteur de santé avec qui le patient échange avant de se retrouver seul lors de la prise de son traitement antibiotique au domicile. Il permet de fournir des conseils appropriés, notamment sur la bonne observance au traitement. En revanche, notre étude a montré que l'équipe officinale doit davantage s'impliquer pour éviter l'automédication largement décrite dans la population.

A ce jour, nous n'avons pas connaissance d'un autre travail portant sur l'analyse de la qualité de la dispensation des antibiotiques à l'officine. Ainsi, nous pourrions envisager de continuer l'enquête auprès des pharmacies d'officine au niveau national, en véhiculant le questionnaire par le biais des logiciels de dispensation. Un recueil de 1000 questionnaires permettrait d'avoir une idée plus précise de la qualité de dispensation des antibiotiques à l'officine.

Un autre moyen de limiter le taux d'automédication dans la population, pourrait être la mise en place de la délivrance à l'unité (DAU), qui a déjà été expérimenté dans une centaine d'officines. Soixante-dix pourcents des membres officinaux interrogés lors de notre étude seraient favorables à sa mise en place. Le fait de prendre ses comprimés jusqu'au dernier et le souci de respecter le travail de personnalisation effectué par le pharmacien seraient 2 éléments permettant également une meilleure observance du traitement. De plus, cette mesure permettrait de diminuer le rejet des antibiotiques dans l'environnement.

La prescription différée d'antibiotiques (PDA), qui consiste à remettre au patient une ordonnance en lui précisant de ne débiter l'antibiotique qu'après un laps de temps donné en fonction de l'évolution des symptômes, pourrait permettre de diminuer la consommation d'antibiotiques si elle était plus souvent pratiquée. En revanche, elle ne peut être bénéfique que si le patient respecte réellement cette prescription différée ; or le patient vient généralement récupérer ses antibiotiques en sortant de la consultation. En France, peu d'études ont été réalisées sur la PDA. Une enquête auprès des pharmacies d'officine permettrait de savoir si l'équipe officinale rappelle au patient l'intérêt de respecter la PDA lorsque celui-ci vient récupérer son traitement le jour de l'édition de la prescription.



## ANNEXES N°1

### Questionnaire patient (étude n°1)

#### ANTIBIOTHERAPIE LORS DES PATHOLOGIES HIVERNALES

 Faculté de  
Pharmacie  
de Toulouse

Cher Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse de pharmacien  
d'officine, je réalise une étude sur la



connaissance et les habitudes de consommation des antibiotiques dans la population générale.

Je sollicite, pour ce travail, votre participation en répondant au questionnaire ci-joint.

#### I) POUR VOUS CONNAITRE :

##### 1) Sexe :

Homme

Femme

##### 2) Age :

##### 3) Catégories socio-professionnelles :

Agriculteurs exploitants

Artisans commerçants chefs d'entreprise

Cadres et professions intellectuelles supérieures (professeurs, libéraux, ingénieurs...)

Professions intermédiaires (instituteur, contremaître, techniciens, clergé...)

Employés

Ouvriers

Retraités

Elève ou Etudiant

Sans emploi

##### 4) Niveau d'étude :

Sans diplôme

Primaire (certificat d'étude/brevet des collèges)

Secondaire (brevet, CAP, BEP)

Bac

Bac +3

Bac +5 et plus

#### II) EVALUATION DES CONNAISSANCES SUR LES ANTIBIOTIQUES

##### 1) Selon moi, les antibiotiques agissent sur :

Les bactéries

Les virus

Les champignons

- 2) Je me sentirai mieux plus rapidement avec la prise d'antibiotique lorsque :** (0 à 5 réponses justes)
- J'ai de la fièvre
  - J'ai le nez qui coule
  - J'ai une angine (sans test préalable)
  - J'ai un rhume
  - J'ai la grippe
- 3) Environ 80% des maladies hivernales sont causées par :**
- Les bactéries
  - Les virus
- 4) Les antibiotiques peuvent, entre autres, causer des désordres gastro-intestinaux en modifiant ma flore intestinale :**
- Je ne le savais pas
  - Je le sais mais cela ne me préoccupe pas
  - Je le sais et cela me préoccupe
- 5) La France est parmi les pays européens les plus touchés par les résistances bactériennes aux antibiotiques :**
- Tout à fait d'accord
  - Pas d'accord
  - Je ne sais pas
- 6) Les bactéries résistantes se développent à cause d'une consommation répétitive d'antibiotiques :**
- Tout à fait d'accord
  - Pas d'accord
  - Je ne sais pas
- 7) Les bactéries résistantes se développent plus facilement lorsque j'arrête mon traitement antibiotique avant la durée inscrite sur mon ordonnance :**
- Tout à fait d'accord
  - Pas d'accord
  - Je ne sais pas
- 8) Les bactéries résistantes se développent plus facilement lorsque j'oublie/lorsque je décide de sauter des prises :**
- Tout à fait d'accord
  - Pas d'accord
  - Je ne sais pas

### III) EVALUATION DES COMPORTEMENTS

- 1) J'ai déjà pris un traitement antibiotique au cours de ces 6 derniers mois :**

- Oui
- Non

**2) Je commence à développer un rhume (ou autre pathologie hivernale) :**

- Je vais chez le médecin dans le but de poser le diagnostic/d'avoir un traitement symptomatique

Ou

- Je vais chez le médecin avec l'intention de lui demander une prescription d'antibiotique :
  - Voilà ce qui s'est passé ces 10 derniers mois :
    - Mon médecin me les a prescrits sans discuter
    - Mon médecin me les a prescrits après discussion
    - Mon médecin a refusé

Ou

- Je vais directement à la pharmacie pour demander conseil et prendre un traitement symptomatique :
  - Parce que tout ce dont j'ai besoin réside dans les conseils de mon pharmacien
  - Parce que j'aurais aimé aller chez le médecin mais je n'ai pas le temps

Ou

- Je ne fais rien

**3) En général, je conduis mon traitement antibiotique jusqu'au bout comme indiqué sur l'ordonnance :**

- Toujours
- Parfois
- Jamais

**4) En général, je conduis mon traitement antibiotique avec le nombre correct de prise par jour comme indiqué sur l'ordonnance :**

- Toujours
- Parfois
- Jamais

**5) J'ai fini mon traitement antibiotique mais il me reste encore quelques comprimés / gélules / sachets... :**

- Je jette ou ramène les antibiotiques restant à ma pharmacie

Ou

- Je garde les antibiotiques dans mon armoire à pharmacie en vue d'une future utilisation :

➤ a) les antibiotiques que je garde sont destinés :

- À moi seul(e)
- À moi, mais aussi à ma famille, à mes amis...

b) j'ai les mêmes symptômes que la fois précédente où mon médecin généraliste m'a prescrit des antibiotiques :

- Je retourne chez mon médecin traitant me faire examiner
- Je n'ai pas besoin de retourner chez le médecin, je reprends le même traitement que précédemment :

- C'est seulement parce que ce sont les mêmes symptômes
- J'aurai fait la même chose avec des symptômes différents

6) Je me suis déjà procuré des antibiotiques en les achetant directement à la pharmacie, sans ordonnance :

- Oui
- Non

7) Il m'est déjà arrivé de demander à mon médecin généraliste une prescription d'antibiotique pour compléter mon armoire à pharmacie :

- Oui
- Non

8) Concernant les campagnes publicitaires « Les antibiotiques c'est pas automatique »/ « Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins fort » :

- Elles ont eu un réel impact sur ma façon de me soigner
- Elles ont peut-être eu un impact sur ma façon de me soigner
- Elles n'ont pas eu d'impact
- Je ne sais pas de quoi on parle

**MERCI DE VOTRE PARTICIPATION**

## ANNEXE N°2

Tableau représentatif du fichier Excel d'analyse des données étude n°2

N° ordonnance	Prescripteur	Sexe	Age	Facteur de risque oui/non	Facteur de risque pour une pneumopathie ?	Allergie oui/non
N°1						
...						

Si « oui » allergie	Fièvre oui/non	Diagnostic	Si « pneumopathie », complique une grippe ?	Si « otite » associée à une conjonctivite ?	Test nécessaire ?
<i>Suite</i> ...					

Si test nécessaire « oui », test effectué ?	Si test effectué « oui », lequel ?	Antibiotique demandé par le patient ?	Prescription anticipée ?	Molécule	Dosage
<i>Suite</i> ...					

Posologie	Durée de traitement	Première antibioth., reprise ou changement ?	Si « changement », quelle ligne ?	Dans quelles recommandations retrouve t'on cette molécule ?
<i>Suite</i> ...				

Si pas de reco, AMM ?	Prescription justifiée ?	Molécule appropriée oui/non	Dosage approprié oui/non	Posologie appropriée oui/non	Durée de traitement appropriée oui/non
<i>Suite</i> ...					

Prescription appropriée oui/non	Validation par la pharmacie oui/non	Remarque
<i>Suite</i> ...		<i>Fin</i>

## ANNEXE N°3

### Liste des pharmacies à Toulouse ayant rempli le questionnaire format papier (étude n°3) :

- Pharmacie des Fontaines
- Pharmacie Cotonat
- Pharmacie de l'avenue de muret
- Pharmacie de la croix de pierre
- Pharmacie des Arènes
- Pharmacie Ruiz et Fabre
- Pharmacie La bastide

## BIBLIOGRAPHIE

1. Froid et santé. Eléments de synthèse bibliographique et perspectives. Rapport d'investigation. *Santé publique France* (2008). Available at: [http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_5997](http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/(id)/PMB_5997). (Accessed: 13th October 2017)
2. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. (2017). Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>. (Accessed: 5th March 2017)
3. L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - Point d'Information. *ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (2017). Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>. (Accessed: 2nd October 2018)
4. Didier Guillemot et al. BEH n°32-33. Consommation des antibiotiques en France. *BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (2004). Available at: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=2825](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=2825). (Accessed: 1st April 2017)
5. Jean CARLET et Pierre LE COZ. *Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Ministère des affaires sociales, de la santé, et du droit des femmes*. 149 (2015).
6. OMS | Le monde commence à manquer d'antibiotiques-Communiqué de presse. *WHO* (2017). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/running-out-antibiotics/fr/>. (Accessed: 29th September 2017)
7. Centre d'Analyse Stratégique. La note d'analyse n°299 : les bactéries résistantes aux antibiotiques. *strategie.gouv.fr* (2012). Available at: [http://www.puppem.com/Documents/CAS\\_NA\\_N%C2%B0299\\_Bact%C3%A9ries\\_r%C3%A9sistantes\\_ATB\\_\\_2010-12-20.pdf](http://www.puppem.com/Documents/CAS_NA_N%C2%B0299_Bact%C3%A9ries_r%C3%A9sistantes_ATB__2010-12-20.pdf). (Accessed: 16th September 2017)
8. Bien utiliser les antibiotiques - pdf : L'antibiotique, un médicament pas comme les autres. Document à destination des professionnels de santé. *ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (2009). Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0). (Accessed: 7th October 2018)
9. Vagues de froid et santé en France métropolitaine. Impact, prévention, opportunité d'un système d'alerte. *Santé publique France* (2010). Available at: [http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_933](http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/(id)/PMB_933). (Accessed: 13th October 2017)
10. Freymuth, F. Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : épidémiologie. *Pédiatrie - Mal. Infect.* **285**, 1–6 (2003).

11. Foxman, E. F. *et al.* Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112**, 827–832 (2015).
12. Grand froid : professionnels de santé. *Ministère des Solidarités et de la Santé* (2014). Available at: <http://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-climatiques/article/grand-froid-professionnels-de-sante>. (Accessed: 13th October 2017)
13. Anatomie de l'appareil respiratoire. *microbiologiemedicale.fr* (2016). Available at: <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-bronchopulmonaire/anatomie-de-appareil-respiratoire/>. (Accessed: 15th October 2017)
14. Anatomie et physiologie de l'oreille. *microbiologiemedicale.fr* (2016). Available at: <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-ori/otites-2/anatomie-et-physiologie-de-loreille/>. (Accessed: 15th October 2017)
15. Infections ORL et bronchopulmonaires. *pharmaetudes.com* (2007). Available at: <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/5-Infections%20ORL%20et%20bronchopulmonaires.pdf>. (Accessed: 15th October 2017)
16. Toubiana Laurent et al. BEH n°1. Observatoire Hivern@le – KhiObs : surveillance épidémiologique des pathologies hivernales de la sphère ORL chez l'enfant en France. *BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (2009). Available at: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2009/01/beh\\_01\\_2009.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2009/01/beh_01_2009.pdf). (Accessed: 15th October 2017)
17. Sinusites. *microbiologiemedicale.fr* (2016). Available at: <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-ori/plan-sinusite/sinusites/>. (Accessed: 15th October 2017)
18. Sinusite aiguë de l'adulte - Prise en charge. *eVidal - Vidal recos* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1475/sinusite\\_aigue\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1475/sinusite_aigue_de_l_adulte/prise_en_charge). (Accessed: 15th October 2017)
19. Mousquès, J., Renaud, T. & Scemama, O. *Variabilité des pratiques médicales en médecine générale: la prescription d'antibiotiques dans la rhinopharyngite aiguë*. (CREDES, 2003).
20. Andres Xavier. *PATHOLOGIE HIVERNALE ET CONSEIL EN OFFICINE : LE RHUME*. 126p. Th.D : Pharm. (Université Paul Sabatier, 2014).
21. Infections naso-sinusienne de l'adulte et de l'enfant - CMIT. *Infectiologie.com* (2016). Available at: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-145-web.pdf>. (Accessed: 16th October 2017)
22. Couloigner, V. & Graber, M. L'angine et ses complications. *EMC Oto-Rhino-Laryngol.* **9**, 1–14 (2014).
23. François, M. Le traitement de l'angine. *Ann. Fr. Oto-Rhino-Laryngol. Pathol. Cervico-Faciale* **122**, 59–62 (2008).

24. Infections pharyngées, formes cliniques. *microbiologiemedicale.fr* (2016). Available at: <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-ori/infections-pharyngees/infections-de-la-gorge/>. (Accessed: 19th October 2017)
25. Angine - Prise en charge. *eVidal - Vidal recos* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1441/angine/la\\_maladie](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1441/angine/la_maladie). (Accessed: 19th October 2017)
26. Aubry, K., Sanharawi, A. E. & Pommier, A. Laryngites aiguës de l'adulte. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol.* **11**, 1–8 (2016).
27. Buiret, G., Tringali, S. & Céruse, P. Laryngites aiguës de l'adulte. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol.* 1–7 (2009).
28. Haemophilus influenzae b. *MesVaccins.net* (2017). Available at: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/5-haemophilus-influenzae-b>. (Accessed: 6th November 2017)
29. Laryngite aiguë de l'enfant : définition, symptômes, évolution. *Ameli.fr* (2017). Available at: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/laryngite-aigue-enfant/definition-symptomes-evolution>. (Accessed: 6th November 2017)
30. Leclercq, I. & Manuguerra, J.-C. Grippe. *Mal. Infect.* **10**, 1–19 (2013).
31. Point sur les connaissances / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil. *Santé publique France* (2006). Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances>. (Accessed: 19th November 2017)
32. Grippe saisonnière - La maladie. *eVidal - Vidal recos* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/2720/grippe\\_saisonniere/la\\_maladie](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/2720/grippe_saisonniere/la_maladie). (Accessed: 18th November 2017)
33. Meyrier, A. Physiopathologie de l'urémie chronique. *EMC - Néphrologie* **1–0**, (1997).
34. Bourquin, V. Vaccination. *Nephroblog* (2009).
35. Aubert, C. & Vaudaux, B. Recommandations de vaccination pour les patients atteints de maladie chronique. *Rev. Médicale Suisse* **6**, 798–803 (2010).
36. Personne ayant une maladie neurologique ou neuromusculaire. *vaccination-info-service.fr* (2017). Available at: <https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Autres-maladies-chroniques/Personne-ayant-une-maladie-neurologique-ou-neuromusculaire>. (Accessed: 18th September 2018)
37. Trachéite : une inflammation bénigne ? *Pharmacien Giphar* Available at: <http://www.pharmaciengiphar.com/maladies/poumons-et-respiration/tracheite/tracheite-une-inflammation-benigne>. (Accessed: 4th March 2017)
38. Blot, M. *et al.* Update on childhood and adult infectious tracheitis. *Médecine Mal. Infect.* **47**, 443–452 (2017).
39. Manuel Tunon de Lara & Paul Léophonte. INFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES DU NOURRISSON, DE L'ENFANT et DE L'ADULTE. *UPS - faculté de médecine de Toulouse* Available at: <http://www.medecine.ups->

- tlse.fr/DCEM2/MODULE7/item86/pdf/86%20\_poly\_infections\_broncho-pul.pdf.  
(Accessed: 22nd November 2017)
40. Bronchite aiguë. *microbiologiemedicale.fr* (2016). Available at: <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-bronchopulmonaire/differentes-formes-cliniques/>. (Accessed: 22nd November 2017)
  41. Bronchite aiguë de l'adulte. *eVidal - Vidal recos* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1476/bronchite\\_aigue\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1476/bronchite_aigue_de_l_adulte/prise_en_charge). (Accessed: 22nd November 2017)
  42. Pneumonies aiguës communautaires. *microbiologiemedicale.fr* (2016). Available at: <http://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-bronchopulmonaire/differentes-formes-cliniques/>. (Accessed: 12th February 2017)
  43. Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte. *eVidal - Vidal recos* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1506/pneumonie\\_aigue\\_communautaire\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1506/pneumonie_aigue_communautaire_de_l_adulte/prise_en_charge). (Accessed: 30th November 2017)
  44. Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte - Arbre décisionnel. *eVidal - Vidal recos* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1506/pneumonie\\_aigue\\_communautaire\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1506/pneumonie_aigue_communautaire_de_l_adulte/prise_en_charge). (Accessed: 19th December 2017)
  45. Formation iatrogénie - Cas pratiques - Les antibiotiques. *Monit. Pharm.* **2**, 2–9 (2018).
  46. Dr. Thibaut Challan Belval. Les Bêta-lactamines. *Infectiologie.com* (2016). Available at: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/betalactamines-challan-belval-duciv-2016.pdf>. (Accessed: 11th June 2018)
  47. Site du collège national de pharmacologie médicale. BÊTA-LACTAMINES (PÉNICILLINES - CÉPHALOSPORINES). *PHARMACOMédicale.org* (2017). Available at: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>. (Accessed: 11th June 2018)
  48. Chaussade, H. & Sunder, S. Les médicaments antibiotiques en urologie. *Urofrance* (2013). Available at: <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/les-medicaments-antibiotiques-en-urologie.html>. (Accessed: 18th September 2018)
  49. Fiches de transparence de la commission de la transparence. Médicaments anti-infectieux en pathologies communautaires. *CPias* (2004). Available at: [http://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/afssa/2004\\_antibiotiques\\_fiches\\_AFSaPS.pdf](http://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/afssa/2004_antibiotiques_fiches_AFSaPS.pdf). (Accessed: 11th June 2018)
  50. Dr. Karim Aouam. Macrolides et apparentés, Classification et pharmacocinétique. *Infectiologie.com* (2016). Available at: [https://www.infectiologie.org.tn/pdf\\_ppt\\_docs/cmi/college\\_monastir1/macrolides\\_apparentes.pdf](https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir1/macrolides_apparentes.pdf). (Accessed: 18th June 2018)
  51. Rammaert, B. & Alfandari, S. Macrolides. *Mal. Infect.* **[8-004-G-10]**, 1–13 (2006).

52. Site du collège national de pharmacologie médicale. Macrolides. *PHARMACOMédicale.org* (2017). Available at: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/macrolides>. (Accessed: 18th June 2018)
53. Mechanisms of Antibacterial Drugs | Microbiology. *lumenlearning* Available at: <https://courses.lumenlearning.com/microbiology/chapter/mechanisms-of-antibacterial-drugs/>. (Accessed: 18th September 2018)
54. Macrolides et apparentés : groupeMLS. *pharmaetudes.com* (2016). Available at: <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/25macrolides-et-apparentes.pdf>. (Accessed: 18th September 2018)
55. Rouveix, B. Toxicité et tolérance cliniquement significatives des principales familles antibiotiques utilisées pour le traitement des infections des voies respiratoires basses. *Médecine Mal. Infect.* **36**, 697–705 (2006).
56. Polard E. La pharmacovigilance des antibiotiques. *Lett. Pharmacol.* **19**, 50–55 (2005).
57. Site du collège national de pharmacologie médicale. Inhibitions enzymatiques. *PHARMACOMédicale.org* (2017). Available at: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament/45-les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/variabilites-pharmacocinetiques/101-inhibitions-enzymatiques>. (Accessed: 18th June 2018)
58. Interactions médicamenteuses et cytochromes. *ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* Available at: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1). (Accessed: 18th June 2018)
59. Dr Al Mounayar. Les Fluoroquinolones - DIU Antibiothérapie 2017-2018. *Infectiologie.com* (2017). Available at: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/fluoroquinolones-dutai-grenoble-2017-18-almounayar.pdf>. (Accessed: 20th June 2018)
60. Site du collège national de pharmacologie médicale. Quinolones. *PHARMACOMédicale.org* (2017). Available at: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>. (Accessed: 20th June 2018)
61. Monographie TAVANIC 500 mg cp pellic séc. *VIDAL eVIDAL* Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/tavanic\\_500\\_mg\\_cp\\_pellic\\_sec-16019-pharmacocinetique.html](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/tavanic_500_mg_cp_pellic_sec-16019-pharmacocinetique.html). (Accessed: 21st June 2018)
62. Corrao, G. *et al.* Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment a case-control study. *Drug Saf.* **29**, 889–896 (2006).
63. Monographie IZILOX 400 mg cp pellic. *VIDAL eVIDAL* Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/izilox\\_400\\_mg\\_cp\\_pellic-18803.html](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/izilox_400_mg_cp_pellic-18803.html). (Accessed: 21st June 2018)

64. Stratégie thérapeutique : otite moyenne aiguë / ADULTE - IR non - G non - A non. *Antibiocllic* (2017). Available at: <https://antibiocllic.com/strategie/223/1410>. (Accessed: 10th December 2017)
65. Fiche Mémo. Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte. HAS, *Haute autorité de santé* (2016). Available at: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm\\_otite\\_aigue\\_adulte\\_cd-161116.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_otite_aigue_adulte_cd-161116.pdf). (Accessed: 10th December 2017)
66. Otites moyennes aiguës, enfant et adulte | Antibioguide version 8. *Antibiolor, le reseau lorrain d'antibiologie* (2016). Available at: <http://www.antibiolor.org/?p=495>. (Accessed: 10th December 2017)
67. Les traitements des otites - EurekaSanté par VIDAL. *eurekasanté.vidal.fr* (2016). Available at: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/nez-gorge-oreilles/otite-douleur-oreille-adulte.html?pb=traitements>. (Accessed: 10th December 2017)
68. OTIPAX sol p instil auric - VIDAL Evidal. *evidal* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/otipax\\_sol\\_p\\_instil\\_auric-12470.html](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/otipax_sol_p_instil_auric-12470.html). (Accessed: 10th December 2017)
69. OTYLOL sol p instil auric - VIDAL Evidal. *evidal* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/otylol\\_sol\\_p\\_instil\\_auric-12481-index.html](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/medicament/otylol_sol_p_instil_auric-12481-index.html). (Accessed: 10th December 2017)
70. Sarembaud Alain. *140 ordonnances en homéopathie. Otite Moyenne Aiguë*. (2008).
71. Soigner une otite : les remèdes homéopathiques. *Pharmacie de la place ronde* Available at: <https://www.pharmacie-place-ronde.fr/s/501/traitements-homeopathiques-soin-otite>. (Accessed: 10th December 2017)
72. Principales situations cliniques où l'antibiothérapie n'est pas recommandée | Antibioguide version 8. *Antibiolor, le reseau lorrain d'antibiologie* (2016). Available at: <http://www.antibiolor.org/?p=479>. (Accessed: 14th December 2017)
73. Sinusites aiguës bactériennes de l'adulte | Antibioguide version 8. *Antibiolor, le reseau lorrain d'antibiologie* (2016). Available at: <http://www.antibiolor.org/?p=497>. (Accessed: 14th December 2017)
74. Fiche Mémo. Sinusite de l'adulte. HAS, *Haute autorité de santé* (2016). Available at: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2722806/fr/sinusite-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2722806/fr/sinusite-de-l-adulte). (Accessed: 14th December 2017)
75. Sinusite aiguë de l'adulte - Traitements. *eVidal - Vidal recos* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1475/sinusite\\_aigue\\_de\\_l\\_adulte/traitements](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/recos/details/1475/sinusite_aigue_de_l_adulte/traitements). (Accessed: 14th December 2017)
76. Rhume, sinusites. *pharmaciedelepoulle* Available at: [http://www.pharmaciedelepoulle.com/Rhume\\_sinusite.htm](http://www.pharmaciedelepoulle.com/Rhume_sinusite.htm). (Accessed: 14th December 2017)
77. Home | Cochrane Library. Available at: <http://www.cochranelibrary.com/>. (Accessed: 26th June 2018)

78. Kenealy, T. & Arroll, B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1–58 (2013).
79. CISMef. CISMef - la rhinopharyngite. (2014). Available at: <http://www.chu-rouen.fr/page/rhinopharyngite>. (Accessed: 2nd July 2018)
80. Spinks, A., Glasziou, P. P. & Del Mar, C. B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1–50 (2013).
81. Gauthier, Y. Quel est le mécanisme d'action du Maxilase ? *Le Moniteur des pharmaciens.fr* (2014). Available at: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3043/quel-est-le-mecanisme-d-action-du-maxilase.html>. (Accessed: 18th September 2018)
82. Les angines. *Pharmacien Giphar* (2015). Available at: <http://www.pharmacienGiphar.com/maladies/maladies-infectieuses/angine/angines>. (Accessed: 25th June 2018)
83. Reveiz, L. & Cardona, A. F. Antibiotics for acute laryngitis in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004783 (2015).
84. Antibiotiques et pandémie grippale. *ansm.sante.fr* (2010). Available at: [ansm.sante.fr/content/download/22758/288189/version/.../pandemie\\_antibiotique.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/22758/288189/version/.../pandemie_antibiotique.pdf). (Accessed: 14th September 2017)
85. Grippe - Traitement et évolution. *Ameli.fr* (2018). Available at: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grippe/traitement-evolution>. (Accessed: 2nd July 2018)
86. Médicament Homéopathique L52 - États Grippaux - Laboratoires Lehning. *Lehning Laboratoire* Available at: [http://www.lehning.com/fr/solutions/hiver/produit/l52?gclid=EAlaIQobChMI0paOscaA3AIVh4jVCh3RzQsvEAAAYASAAEgJy5vD\\_BwE](http://www.lehning.com/fr/solutions/hiver/produit/l52?gclid=EAlaIQobChMI0paOscaA3AIVh4jVCh3RzQsvEAAAYASAAEgJy5vD_BwE). (Accessed: 2nd July 2018)
87. Actirub® Comprimés. *Santé Verte* Available at: <https://www.sante-verte.com/fr/les-produits/actirub-comprimes/>. (Accessed: 2nd July 2018)
88. Les médicaments de la toux. *EurekaSanté par VIDAL* (2017). Available at: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/toux-adulte.html>. (Accessed: 17th December 2017)
89. Smith, S. M., Fahey, T., Smucny, J. & Becker, L. A. Antibiotics for acute bronchitis. in *The Cochrane Library* (John Wiley & Sons, Ltd, 2017).
90. 15e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. *Médecine Mal. Infect.* **36**, 235–244 (2006).
91. Stratégie thérapeutique : bronchite aiguë / ADULTE. *Antibiocliv* (2017). Available at: <https://antibiocliv.com/strategie/54/464>. (Accessed: 26th June 2018)
92. 3e vague de réévaluation des médicaments. Traitement de la toux et de l'expectoration dans les bronchites. *Has-Santé.fr* (2006). Available at: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/traitement\\_de\\_la\\_toux\\_et\\_lexpectoratio\\_n\\_dans\\_les\\_bronchites.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/traitement_de_la_toux_et_lexpectoratio_n_dans_les_bronchites.pdf). (Accessed: 26th June 2018)

93. Consultation et traitement médical de la bronchite aiguë. *Ameli.fr* (2017). Available at: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchite-aigue/consultation-traitement-medical>. (Accessed: 26th June 2018)
94. Maux de gorge, bronchites : écarter l'ambroxol. *Prescrire.org* (2017). Available at: <http://www.prescrire.org/Fr/3/31/52707/0/NewsDetails.aspx>. (Accessed: 26th June 2018)
95. Efficacité des bêta2-mimétiques sur la toux en cas de bronchite aiguë ? *Minerva Website* (2016). Available at: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2042>. (Accessed: 26th June 2018)
96. Stratégie thérapeutique : pneumonie communautaire/ > 65 ans / 0 FDR / Contexte grippal : oui / IR non / G non / A non. *Antibiocliv* (2017). Available at: <https://antibiocliv.com/strategie/348/2335>. (Accessed: 19th December 2017)
97. Pneumonies Communautaires de l'Adulte - Antibioville. *Antibiolor, le reseau lorrain d'antibiologie* (2011). Available at: <http://www.antibiolor.org/?p=517>. (Accessed: 19th December 2017)
98. Stratégie thérapeutique : pneumonie communautaire/ ≤ 65 ans / 0 FDR / Contexte grippal : non / IR non / G non / A non. *Antibiocliv* (2017). Available at: <https://antibiocliv.com/strategie/279/2274>. (Accessed: 19th December 2017)
99. Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte - Traitements. *eVidal - Vidal recos* (2017). Available at: [https://evidal-vidal-fr-s.docadis.upstlse.fr/recos/details/1506/pneumonie\\_aigue\\_communautaire\\_de\\_l\\_adulte/traitements](https://evidal-vidal-fr-s.docadis.upstlse.fr/recos/details/1506/pneumonie_aigue_communautaire_de_l_adulte/traitements). (Accessed: 19th December 2017)
100. Stratégie thérapeutique : pneumonie communautaire/ > 65 ans / 0 FDR / Contexte grippal : non / IR non / G non / A non. *Antibiocliv* (2017). Available at: <https://antibiocliv.com/strategie/290/2331>. (Accessed: 19th December 2017)
101. Stratégie thérapeutique : pneumonie communautaire/ < 65 ans / 0 FDR / Contexte grippal : oui / IR non / G non / A non. *Antibiocliv* (2017). Available at: <https://antibiocliv.com/strategie/286/2296>. (Accessed: 19th December 2017)
102. Stratégie thérapeutique : pneumonie communautaire/ < 65 ans / 1 FDR / Contexte grippal : oui / IR non / G non / A non. *Antibiocliv* (2017). Available at: <https://antibiocliv.com/strategie/286/2374>. (Accessed: 19th December 2017)
103. Rapport d'élaboration - Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. *HAS, Haute autorité de santé* (2014). Available at: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils\\_prescription\\_antibiotiques\\_rapport\\_d\\_elaboration.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf). (Accessed: 28th April 2018)
104. Légifrance. *Code de la santé publique R5121-153*,
105. *Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique R5121-152*,
106. Lexique de Pharmacovigilance - CRPV. *Département de pharmacologie de bordeaux* (2004). Available at: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm>. (Accessed: 12th February 2017)

107. COSTAGLIOLA Dominique, BEGAUD Bernard & Ministère des affaires sociales et de la santé, FRANCE. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. *La documentation française* (2013). Available at: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/134000617/index.shtml>. (Accessed: 4th March 2017)
108. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). La résistance aux antibiotiques : les faits et leurs conséquences. *Ministère des affaires sociales et de la santé* (2010). Available at: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche\\_d\\_information\\_18112010.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_d_information_18112010.pdf). (Accessed: 5th March 2017)
109. Benedicte Sabin. L'évaluation du bon usage du médicament en France : définitions, enjeux et méthodes en pharmaco-épidémiologie. 67p.ThD: Pharm. (Université de Bordeaux, 2015).
110. Guillaume Garvanèse. Faire parler les données de santé. *CNRS Le journal* (2016). Available at: <https://lejournal.cnrs.fr/articles/faire-parler-les-donnees-de-sante>. (Accessed: 31st March 2017)
111. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes. *Data.gouv.fr, Plateforme ouverte des données publiques françaises* Available at: [/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/](http://fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/). (Accessed: 5th March 2017)
112. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information -. (2017). Available at: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>. (Accessed: 5th March 2017)
113. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Journée européenne d'information sur les antibiotiques : état des lieux de la consommation et de la résistance aux antibiotiques en France - Communiqué -. *ANSM* (2015). Available at: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Journee-europeenne-d-information-sur-les-antibiotiques-etat-des-lieux-de-la-consommation-et-de-la-resistance-aux-antibiotiques-en-France-Communique>. (Accessed: 11th March 2017)
114. Enquête sur la santé et la protection sociale. *IRDES, Institut de recherche et documentation en économie de la santé*. (2017). Available at: <http://www.irdes.fr/recherche/enquetes/esps-enquete-sur-la-sante-et-la-protection-sociale/actualites.html>. (Accessed: 1st April 2017)
115. Jouaville, S. L., Miotti, H., Coffin, G., Sarfati, B. & Meilhoc, A. Validité et limites de la base de données Longitudinal Patient Database France pour les études pharmacoépidémiologiques et pharmacoéconomiques. *Rev. Epidémiologie Santé Publique* **64**, 280–281 (2016).
116. Enquête permanente sur la prescription médicale. *IRDES, Institut de recherche et documentation en économie de la santé*. (2017). Available at:

- <http://www.irdes.fr/recherche/enquetes/enquete-permanente-sur-la-prescription-medicale.html>. (Accessed: 5th March 2017)
117. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union, 2013. *European Centre for Disease Prevention and Control* (2014). Available at: <http://ecdc.europa.eu/fr/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Pages/data-reports.aspx>. (Accessed: 9th April 2017)
  118. Cavalie P. Evolution 2000-2010 de la consommation d'antibiotiques en France. Numéro thématique. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques. *Bull. Épidémiologie Hebd.* **42–43**, (2012).
  119. Marie-Céline Casaurancq & Agnès Sommet. Les antibiotiques sont encore trop souvent automatiques ! *BIP 31, bulletin d'information de pharmacologie* **23**, 1–13 (2016).
  120. Steyer, E., Birgé, J., Engler, E. & Rabaud, C. Premier tour d'un audit sur l'antibiothérapie des infections ORL et respiratoires chez 189 généralistes et pédiatres lorrains. *Médecine Mal. Infect.* **35**, 90–93 (2005).
  121. Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments. *Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire*. 1–39 (Agence du médicament - Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques, 1998).
  122. Pulcini, C., Lions, C., Ventelou, B. & Verger, P. Drug-specific quality indicators assessing outpatient antibiotic use among French general practitioners. *Eur. J. Public Health* **23**, 262–264 (2012).
  123. Etienne, C. & Pulcini, C. Évaluation prospective des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *Presse Médicale* **44**, 59–66 (2015).
  124. Faure, H. *et al.* Déterminants de la prescription ou de la non-prescription d'antibiotiques en médecine générale. *Médecine Mal. Infect.* **39**, 714–721 (2009).
  125. ABSINTHE- Etude longitudinale sur des patients consultant pour un épisode de sinusite aiguë : stratégie thérapeutique dans la prise en charge en pratique médicale courante. *Portail Epidémiologie - France | Health Databases* (2016). Available at: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/etude-longitudinale-sur-des-patients-consultant-pour-un-episode-de-sinusite-aigue-strategie-therapeutique-dans-la-prise-en-charge-en-pratique-medicale-courante/fre-fr>. (Accessed: 2nd April 2017)
  126. Blin, P. *et al.* Effectiveness of antibiotics for acute sinusitis in real-life medical practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **70**, 418–428 (2010).
  127. LABROUSSE- EL ALAOUI Sonia. Evaluation des pratiques de prescriptions des antibiotiques dans les infections les plus courantes en médecine générale en région Limousin. 170p. ThD : Méd. (Université de Limoges, 2011).
  128. Pauline FOSSEPREZ. Antibiothérapie en pratique de ville : constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. 116p. Th.D : Pharm. (Université de Lorraine, 2013).
  129. Matthieu BUREAU. L'observance thérapeutique : ses facteurs et des enjeux. 151p.ThD : Méd. (Université de Nancy, 2001).

130. Assurance maladie. Le bon usage des antibiotiques. Conférence de presse du 04 octobre 2002 sur l'étude Regards Croisés d'IPSOS. Available at: [http://cismed-inov.org/IMG/pdf/antibiotiques\\_surveillance](http://cismed-inov.org/IMG/pdf/antibiotiques_surveillance). (Accessed: 5th January 2017)
131. H.Faure et al. Assessment of patient adherence to anti-infective treatment after returning home. *Médecine Mal. Infect.* **44**, 417–422 (2014).
132. Elise JANIN MONARD. « Les antibiotiques c'est pas automatique », 12 ans après, quels sont les changements laissés par ce slogan percutant ? 87p. ThD : Mèd. (Université de Franche Comté, 2014).
133. Salah-Eddine AIT-MOUHOUB. L'automédication aux antibiotiques en médecine générale : étude quantitative auprès de patients. 76p. ThD :Méd. (Université de Picardie, 2015).
134. KLEIN Patrick. LES ANTIBIOTIQUES DE MOINS EN MOINS AUTOMATIQUES POUR LES FRANÇAIS. Rapport de l'assurance maladie. (2004). Available at: <http://www.cpam21.fr/PSnew/ObjSante/Docs/antibio1erresultatscequiachange02.pdf>. (Accessed: 13th September 2017)
135. Azanowsky, J. *Évaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007 - 2010. Haut conseil de la santé publique.* (2010).
136. Jaillon, P. Teaching basic and clinical pharmacology to medical students: a 2006 survey in French schools of medicine. *Thérapie* **61**, 439–446 (2006).
137. Orme, M. & Sjöqvist, F. Clinical Pharmacology in European health care-outcome of a questionnaire study in 31 countries. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **69**, 1635–1639 (2013).
138. Trémolières, F. Quels sont les déterminants des comportements des prescripteurs d'antibiotiques ? *Médecine Mal. Infect.* **33**, 73–85 (2003).
139. Pulcini, C., Pauvif, L., et al. Perceptions and attitudes of French general practitioners towards rapid antigen diagnostic tests in acute pharyngitis using a randomized case vignette study. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 1540–1546 (2012).
140. Mousquès Julien & Renaud Thomas. *Rapport N°520 : Variabilité des pratiques médicales en médecine générale : la prescription d'antibiotiques dans la rhinopharyngite aiguë.* CREDES. (2003).
141. Angine : encore trop de prescriptions d'antibiotiques (juin 2017). *66 Millions d'impatients -Billets de Blog.* Available at : <http://www.66millionsdimpatients.org/angine-encore-trop-de-prescriptions-dantibiotiques/> (Accessed : 09th September 2017)
142. Park, M., Hue, V. & Dubos, F. Motifs de la mauvaise utilisation des tests de diagnostic rapide du streptocoque de groupe A en médecine libérale. *Arch. Pédiatrie* **20**, 1083–1088 (2013).
143. MICHEL Anne-laure. Enquête de pratique sur l'utilisation du test de diagnostic rapide dans les angines en médecine générale en haute savoie. 48p. Th : Méd. (Université de Grenoble., 2011).
144. Haute Autorité de Santé - Fiche mémo novembre 2016- Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte. Available at: <https://www.has->

- sante.fr/portail/jcms/c\_2722790/fr/rhinopharyngite-aigue-et-angine-aigue-de-l-adulte. (Accessed: 10th September 2017)
145. Hopstaken, R. M. *et al.* Do clinical findings in lower respiratory tract infection help general practitioners prescribe antibiotics appropriately? An observational cohort study in general practice. *Fam. Pract.* **23**, 180–187 (2006).
  146. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. (C.N.A.M.T.S.) & Institut Ipsos. Paris. Le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments. 30p. (2005).
  147. Feron, J.-M., Legrand, D., Pestiaux, D. & Tulkens, P. Prescription d'antibiotiques en médecine générale en Belgique et en France : entre déterminants collectifs et responsabilité individuelle. *Pathol. Biol.* **57**, 61–64 (2009).
  148. Gualano, M. R., Gili, R., Scaioli, G., Bert, F. & Siliquini, R. General population's knowledge and attitudes about antibiotics: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **24**, 2–10 (2015).
  149. Pecastaing JB & Prouff B. Étude de l'influence des facteurs non cliniques sur la décision de prescription d'antibiotiques en médecine générale. *Exercer* **85**, 64 (2009).
  150. DORE Béatrice. Évaluation qualitative d'une formation au bon usage des antibiotiques réalisée dans le cadre de l'étude PAAIR (Prescription Ambulatoire des Antibiotiques dans les Infections Respiratoires) par la méthode du Focus Group. 72p. ThD : Méd. (Université Paris Val-de-Marne, 2010).
  151. Attali Claude & Rola Stephanie *et al.* Situations cliniques à risque de prescription non conforme aux recommandations et stratégies pour y faire face dans les infections respiratoires présumées virales. *Exercer* **82**, 66–72 (2008).
  152. Demoré, B., Mangin, L., Tebano, G., Pulcini, C. & Thilly, N. Public knowledge and behaviours concerning antibiotic use and resistance in France: a cross-sectional survey. *Infection* **45**, 513–520 (2017).
  153. Kardas, P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **49**, 897–903 (2002).
  154. Grigoryan, L. *et al.* Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *J. Antimicrob. Chemother.* **61**, 1172–1179 (2008).
  155. Grigoryan, L. *et al.* Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J. Antimicrob. Chemother.* **59**, 152–156 (2007).
  156. Résistances aux antimicrobiens. *ANTIMICROBIAL RESISTANCE Biométrieux* Available at: <http://www.antimicrobial-resistance.biomerieux.com>. (Accessed: 23rd September 2017)
  157. Maugat S, Berger-Carbone A *et al.* Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. *Invs Sante Publique France* (2016). Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Consommation-d->

- antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable. (Accessed: 23rd September 2017)
158. LOZNIIEWSKI A. & RABAUD C. Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux – Infections associées aux soins - RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES. CCLIN Sud Est. (2010).
  159. Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M. & ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet Lond. Engl.* **365**, 579–587 (2005).
  160. Albrich, W. C., Monnet, D. L. & Harbarth, S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg. Infect. Dis.* **10**, 514–517 (2004).
  161. Bronzwaer, S. L. A. M. *et al.* A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* **8**, 278–282 (2002).
  162. Bell, B. G., Schellevis, F., Stobberingh, E., Goossens, H. & Pringle, M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect. Dis.* **14**, 13 (2014).
  163. Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Coenen, S., Van Herck, K. & Goossens, H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Lond. Engl.* **369**, 482–490 (2007).
  164. Guillemot, D. *et al.* Low Dosage and Long Treatment Duration of  $\beta$ -Lactam: Risk Factors for Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* **279**, 365–370 (1998).
  165. Baharoglu, Z., Krin, E. & Mazel, D. RpoS Plays a Central Role in the SOS Induction by Sub-Lethal Aminoglycoside Concentrations in *Vibrio cholerae*. *PLOS Genet.* **9**, 1–12 (2013).
  166. Monod Olivier. Comment les bactéries résistent aux antibiotiques grâce aux... antibiotiques. *LExpress.fr* (2014). Available at: [http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/comment-les-bacteries-resistent-aux-antibiotiques-grace-aux-antibiotiques\\_1308539.html](http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/comment-les-bacteries-resistent-aux-antibiotiques-grace-aux-antibiotiques_1308539.html). (Accessed: 23rd September 2017)
  167. Monnet, D. L. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* **19**, 409–417 (2000).
  168. Résistance aux antibiotiques. *World Health Organization* (2018). Available at: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/résistance-aux-antibiotiques>. (Accessed: 7th October 2018)
  169. Nicolas jean-françois *et al.* Dossier - HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS. *Rev. Prat.* **65**, 967–989 (2015).
  170. Pérez-Cobas, A. E. *et al.* Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 1–11 (2012). doi:10.1136/gutjnl-2012-303184
  171. Doré, J. & Corthier, G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clin. Biol.* **34**, 7–16 (2010).
  172. Beaugerie Laurent. Diarrhée post-antibiotiques. *Post'U* 1–2 (2014).

173. Abély, M. Flore digestive et antibiothérapie. *Arch. Pédiatrie* **17**, 859–860 (2010).
174. Beaugerie Laurent & Barbut F. Colites des antibiotiques. *Post'U* 153–162 (2009).
175. Krans, B. 5 Frightening Consequences of Overusing Antibiotics. *Healthline* (2014). Available at: <http://www.healthline.com/health-news/five-unintended-consequences-antibiotic-overuse-031114>. (Accessed: 1st October 2017)
176. Dumery Sophie. Antibiorésistance : plusieurs pistes pour mieux lutter contre le mésusage des antibiotiques. *VIDAL* (2015). Available at: [https://www.vidal.fr/actualites/15138/antibioresistance\\_plusieurs\\_pistes\\_pour\\_mieux\\_lutter\\_contre\\_le\\_mesusage\\_des\\_antibiotiques/](https://www.vidal.fr/actualites/15138/antibioresistance_plusieurs_pistes_pour_mieux_lutter_contre_le_mesusage_des_antibiotiques/). (Accessed: 1st October 2017)
177. Cho, I. *et al.* Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* **488**, 621–626 (2012).
178. Turnbaugh, P. J. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **444**, 1027–1031 (2006).
179. Ley, R. E. *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 11070–11075 (2005).
180. Trasande, L. *et al.* Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int. J. Obes.* **37**, 16–23 (2013).
181. Cox, L. M. & Blaser, M. J. Antibiotics in early life and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* **11**, 182–190 (2015).
182. Mikkelsen, K. H., Knop, F. K., Frost, M., Hallas, J. & Pottegård, A. Use of Antibiotics and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based Case-Control Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 3633–3640 (2015).
183. Dossier de presse, MICROBIOTE, LA RÉVOLUTION INTESTINALE. *INRA Science & Impact* (2017). Available at: <https://inra-dam-front-resources-cdn.brainsonic.com/ressources/afile/383885-34a7b-resource-dossier-de-presse-microbiote-la-revolution-intestinale.pdf>. (Accessed: 4th October 2017)
184. Burcelin Rémy *et al.* Microbiote intestinal et santé. *Inserm* (2016). Available at: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/microbiote-intestinal-et-sante>. (Accessed: 4th October 2017)
185. Gibson, L. How Antibiotics Disrupt Babies' Microbiomes. *Harvard Magazine* (2016). Available at: <http://harvardmagazine.com/2016/06/harvard-study-shows-how-antibiotics-disrupt-babies-microbiomes>. (Accessed: 4th October 2017)
186. Johnson, C. C. *et al.* Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 1218–1224 (2005).
187. Foliaki, S. *et al.* Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J. Allergy Clin. Immunol.* **124**, 982–989 (2009).
188. Stokholm, J., Sevelsted, A., Bønnelykke, K. & Bisgaard, H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* **2**, 631–637 (2014).

189. Grigoryan. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: a comparative European study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **16**, 1234–1243 (2007).
190. Les résultats de mon test du Khi deux sont-ils valides ? *Assistance de Minitab 18* (2017). Available at: <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/18/help-and-how-to/statistics/tables/supporting-topics/chi-square/are-the-results-of-my-chi-square-test-invalid/>. (Accessed: 29th March 2018)
191. BiostaTGV - Statistiques en ligne. *BiostaTGV* Available at: <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests/chideux>. (Accessed: 29th March 2018)
192. Interprétation des résultats principaux pour la fonction Test d'association du Khi deux. *Assistance de Minitab 18* (2017). Available at: <https://support.minitab.com/fr-fr/minitab/18/help-and-how-to/statistics/tables/how-to/chi-square-test-for-association/interpret-the-results/key-results/>. (Accessed: 29th March 2018)
193. Les chiffres clés de l'Occitanie, édition 2017 - Direccte Occitanie.  *Direccte Occitanie* (2017). Available at: <http://occitanie.direccte.gouv.fr/Les-chiffres-cles-de-l-Occitanie-edition-2017>. (Accessed: 29th March 2018)
194. Dossier complet, chiffre clé 3– Département de la Haute-Garonne (31) | Insee. *Insee institut national de la statistique et des études économiques* (2017). Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-31#chiffre-cle-3>. (Accessed: 29th March 2018)
195. Dossier complet, chiffre clé 6 – Département de la Haute-Garonne (31) | Insee. *Insee institut national de la statistique et des études économiques* Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-31#chiffre-cle-6>. (Accessed: 29th March 2018)
196. Commission Européenne - Communiqué de presse - Journée européenne d'information sur les antibiotiques 2018: nous devons unir nos forces pour mettre fin à l'utilisation inutile des antibiotiques. *europa.eu* (2018). Available at: [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-18-6405\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-18-6405_fr.htm). (Accessed: 26th November 2018)
197. Les chiffres de la collecte 2016 - Médicaments périmés ou non = retour en pharmacie. *Cyclamed.org* (2017). Available at: <https://www.cyclamed.org/les-chiffres-de-la-collecte-2016-6426>. (Accessed: 24th September 2018)
198. BILAN DU PLAN POUR PRESERVER L'EFFICACITE DES ANTIBIOTIQUES 2007-2010. *PLAN ANTIBIOTIQUES* (2010). Available at: <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/Le-plan-antibiotiques.html>. (Accessed: 29th March 2018)
199. Maugat, S. & Berger Carbonne, A. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! *Santé Publique Fr.* **11** (2017).
200. Ordre national des pharmaciens. Antibiotiques : favoriser le bon usage pour éviter les résistances. *TOUSPHARMACIENS* **16–25** (2017).

201. Morlaes Sabrina. La collaboration entre médecins généralistes et pharmaciens d'officine autour de la prescription médicamenteuse : enquête réalisée auprès de pharmaciens d'officine dans le sud des Landes. 129p. ThD : Mèd. (Université Bordeaux 2, 2015).
202. Communiqué de presse. Selon une nouvelle enquête réalisée en Europe par l'OMS, les pharmaciens jouent un rôle déterminant dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. *euro.who.int* (2014). Available at: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/263148/Press-release,-Pharmacists-have-decisive-role-in-combating-antibiotic-resistance,-says-new-WHO-European-survey-Fre.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/263148/Press-release,-Pharmacists-have-decisive-role-in-combating-antibiotic-resistance,-says-new-WHO-European-survey-Fre.pdf). (Accessed: 15th October 2018)
203. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté. *Ordre National des Pharmaciens* (2017). Available at: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>. (Accessed: 15th October 2018)
204. Vernhet, A., Licznar-Fajardo, P. & Jumas-Bilak, E. Antibiorésistance, quels rôles pour le pharmacien d'officine ? *Actual. Pharm.* **55**, 37–40 (2016).
205. Expérimentation de la vaccination à l'officine. *Ordre National des Pharmaciens* (2018). Available at: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Experimentation-de-la-vaccination-a-l-officine>. (Accessed: 13th August 2018)
206. Vaccination grippe à l'officine : les Français favorables. *Le Moniteur des pharmacies.fr* (2017). Available at: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/170206-vaccination-grippe-a-l-officine-les-francais-favorables-1/>. (Accessed: 13th August 2018)
207. *Code de la santé publique - Article L4241-1. Code de la santé publique L4241-1*,
208. *Code de la santé publique - Article L4241-10. Code de la santé publique L4241-10*,
209. Choutet, P. [Antibiotic use: excesses and consequences]. *Rev. Prat.* **53**, 1527–1532 (2003).
210. Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie. Autotests-TROD. Rôle du pharmacien d'officine. (2017). Available at: [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_autotests\\_TROD\\_VF9\\_2018.03.22.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf). (Accessed: 19th August 2018)
211. Bilan de l'expérimentation de dépistage de l'angine en officine. *Agence Régionale de Santé Grand Est* (2017). Available at: <http://www.grand-est.ars.sante.fr/bilan-de-lexperimentation-de-depistage-de-langine-en-officine>. (Accessed: 19th August 2018)
212. Les Trod angine bientôt remboursés. *Le Pharmacien de France - Magazine* (2019). Available at: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/les-trod-angine-bientot-rembourses>. (Accessed: 7th April 2019)
213. Korsia-Meffre, S. Expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques : résultats d'une étude de l'Inserm. *VIDAL* (2017). Available at: [https://www.vidal.fr/actualites/22228/experimentation\\_de\\_la\\_dispensation\\_a\\_l\\_unite](https://www.vidal.fr/actualites/22228/experimentation_de_la_dispensation_a_l_unite)

- \_des\_antibiotiques\_resultats\_d\_une\_etude\_de\_l\_inserm/. (Accessed: 19th August 2018)
214. Treibich, C., Lescher, S., Sagaon-Teyssier, L. & Ventelou, B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. *PLOS ONE* **12**, 1–9 (2017).
215. Pharmacie d'officine - Portrait statistique de branche. 2018. *Observatoire des métiers dans les professions libérales*. (2018). Available at: [https://www.observatoire-metiers-entreprises-liberales.fr/fichiers\\_utilisateurs/fichiers/OMPL\\_ETUDE\\_PHARMACIE-BAT-WEB.pdf](https://www.observatoire-metiers-entreprises-liberales.fr/fichiers_utilisateurs/fichiers/OMPL_ETUDE_PHARMACIE-BAT-WEB.pdf). (Accessed: 11th August 2018)
216. La stratégie nationale de santé 2018-2022. *Agence Régionale de Santé* (2018). Available at: <http://www.ars.sante.fr/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022-1>. (Accessed: 26th November 2018)
217. DGS\_Céline.M. Lutte et prévention en France. *Ministère des Solidarités et de la Santé* (2018). Available at: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>. (Accessed: 26th November 2018)
218. FRANCE. Haut conseil de la santé publique. Evaluation du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. *La documentation française* (2011). Available at: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/114000095/index.shtml>. (Accessed: 19th November 2018)

## LEXIQUE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale De Santé

ASMR : Amélioration Du Service Médical Rendu

AVK : Anti Vitamine K

BMR : Bactéries MultiRésistantes

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

C1G, C2G, C3G : Céphalosporine de 1<sup>ière</sup>, 2<sup>ième</sup>, 3<sup>ième</sup> génération

CHU : Centre hospitalier Universitaire

CIS : Comité Interministériel pour la Santé

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code De La Santé Publique

DAU : Dispensation des Antibiotiques à l'Unité

DMP : Dossier Médical Partagé

DT2 : Diabète de type 2

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EI : Effet Indésirable

FQ : Fluoroquinolone

HAS : Haute Autorité De Santé

HTA : Hypertension artérielle

IFOP : Institut d'études Opinion et Marketing

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio (indicateurs de la coagulation sanguine)

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INVS : Institut National De Veille Sanitaire

IPSOS : Institut Politique de Sondages et d'Opinions Sociales

IRDES : Institut de recherche et de documentation en économie de la santé

MG : médecin généraliste

OMA : Otite Moyenne Aigue

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : oto-rhino-laryngologie

PLP : Protéine Liant les Pénicillines

RCP : Résumé Des Caractéristiques Du Produit

SMIT : Service des maladies infectieuses et tropicales

SMR : Service Médical Rendu

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

SPILF : Société de pathologie infectieuse de la langue française

URPS : Union régionale des Professionnels de Santé

## ABSTRACT

---

**TITLE :**

INAPPROPRIATE USE OF ANTIBIOTICS IN AMBULATORY CARE. A SURVEY RESEARCH AMONGST THE HAUTE-GARONNE POPULATION ON ADULT ENT AND RESPIRATORY WINTER DISEASES.

---

**KEYWORDS :**

Antibiotics – Inappropriate use – antimicrobial resistance – Respiratory infections – Out patient – Investigation – Over-prescribing – Knowledge – Behaviour – Pharmacy

---

**SUMMARY :**

Inappropriate use of antibiotics led France to be ranked third for the highest antibiotic consumption in Europe. As a consequence, this behaviour has resulted in an increase in antibiotic resistance and side effects as well as a negative impact on the economy. To assess the share of responsibility between general practitioners, pharmacists and patients, three studies were conducted in Haute-Garonne (31) between January 2017 and June 2018.

A survey was conducted on 162 people to investigate patient knowledge on bacterial resistance and antibiotic consumption habits. The survey identified a medium level of knowledge of antibiotics, especially in young people (under 25 years old) and older people (over 65 years old) as well as those who have not pursued a tertiary education. This lack of knowledge reveals two problematic behaviours: non-adherence; and self-medication.

The second study was conducted on a collection of 81 prescriptions from the Labastide Pharmacy (31). The aim was to evaluate the proportion of unjustified and inappropriate prescriptions in the ENT and respiratory diseases of the adults. The study found that 75% of prescriptions were unnecessary and 84% were identified as inappropriate.

For the third study, a questionnaire was developed for community pharmacists. It found that the overconsumption of antibiotics could be improved if pharmacists were given new responsibilities. More than half of the pharmacists consulted in 2017 would like to practice the Rapid Diagnostic Test (RDT) for pharyngitis at their pharmacy, on the condition that appropriate remuneration be received. The March 2019 announcement for reimbursement is a positive step towards reducing inappropriate use of antibiotics.

COSTENOBEL ELODIE

TOULOUSE, le 09 MAI 2018

---

**USAGES INAPPROPRIÉS DES ANTIBIOTIQUES EN AMBULATOIRE. ENQUÊTE AUPRÈS DE LA POPULATION DE HAUTE-GARONNE DANS LE CADRE DES PATHOLOGIES HIVERNALES DE LA SPHÈRE ORL ET RESPIRATOIRE DE L'ADULTE.**

---

**RESUME :**

L'usage inapproprié des antibiotiques amène la France au 3<sup>ème</sup> rang des pays les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe. L'antibiorésistance, les effets indésirables engendrés ainsi que les répercussions économiques sont des conséquences de ce comportement déviant. Dans le but d'évaluer la part de responsabilité des médecins généralistes, pharmaciens ainsi que des patients, trois études ont été réalisées en Haute-Garonne (31) entre janvier 2017 et juin 2018. Un état des lieux des connaissances des patients sur les résistances bactériennes et leurs habitudes de consommation d'antibiotiques a été réalisé auprès de 162 personnes. Cette enquête a révélé un niveau moyen de connaissance sur les antibiotiques, plus particulièrement chez les personnes les plus jeunes (<25 ans) et les plus âgées (>65ans) ainsi que chez les personnes n'ayant pas poursuivi leurs études après le baccalauréat. Ce manque de connaissance conditionne deux comportements déviants : l'inobservance et l'automédication. Concernant la 2<sup>ème</sup> enquête, un recueil de 81 ordonnances à la Pharmacie Labastide (31) a été effectué pour évaluer la part de prescriptions injustifiées et inappropriées au sein des pathologies ORL et respiratoire de l'adulte. Cette analyse a révélé 75% de prescriptions inutiles et 84% de prescriptions inappropriées. Pour finir, un questionnaire à destination des membres officinaux a permis de révéler que la lutte contre la surconsommation d'antibiotiques pourrait être améliorée si les pharmaciens se voyaient attribuer de nouvelles missions. Plus de la moitié des pharmaciens interrogés en 2017 aimeraient pratiquer le Test de Diagnostic Rapide (TDR) de l'angine en officine sous condition de rémunération. Leur remboursement annoncé en mars 2019 est un bond en avant dans la lutte contre l'usage inapproprié des antibiotiques.

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :**Pharmacie

---

**MOTS-CLES :**Antibiotiques – Usage inapproprié – Antibiorésistance – Infections ORL et respiratoires – Ambulatoire – Enquête – Surprescription – Connaissances – Comportements – Officine

---

**ADRESSE DE L'UFR :**

Faculté des sciences pharmaceutiques

35, chemin des maraîchers

31400 Toulouse

---

**DIRECTEUR DE THESE**GANDIA Peggy

---