

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 / TOU3 / 2000

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

VILLEMUR Anne-Laure

**BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES : QUELLE PLACE POUR LE PHARMACIEN
D'OFFICINE ?**

ÉTUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS EN OCCITANIE

Le 12 janvier 2023

Directeur de thèse : Docteur Sarah BAKLOUTI

JURY

Président : Madame le Professeur Peggy GANDIA

1er assesseur : Madame le Docteur Sarah BAKLOUTI

2ème assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN

3ème assesseur : Madame le Docteur VALLART Laurence

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAÈVE 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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

Remerciements

À mes juges,

Madame le Professeur Peggy GANDIA,

Pharmacienne biologiste responsable du Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie
à l'Institut Fédératif de Biologie au Centre Hospitalier Universitaire de Purpan,

Professeur hospitalo-universitaire de Pharmacologie à l'Université Paul Sabatier,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail. Je suis reconnaissante des savoirs clairs et concis que vous m'avez transmis tout au long de mon cursus universitaire.

Madame le Docteur Sarah BAKLOUTI,

Pharmacienne biologiste au sein du Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie à
l'Institut Fédératif de Biologie au Centre Hospitalier Universitaire de Purpan,

Assistant hospitalo-universitaire à l'Université Paul Sabatier,

Je vous remercie sincèrement de votre disponibilité et votre bienveillance quant à la direction de cette thèse, vos qualités citées ici ne sont qu'un intime reflet de la qualité des enseignements que vous avez pu me dispenser tout au long de mes années d'étude. Je n'oublierai pas non plus votre soutien et votre précieuse aide pour la fin de mon parcours à la faculté, je vous en suis sincèrement reconnaissante.

Madame le Docteur Laurence VALLART,

Docteur en Pharmacie titulaire de la Pharmacie de la Rue Principale à Portet-sur-Garonne,

Maître de stage universitaire,

Merci pour votre confiance, votre soutien dans mon parcours et le partage de vos connaissances. Vos valeurs dans l'exercice officinal me font office d'exemple, et jamais je ne les oublierai. Dans mon parcours professionnel, vous resterez la première femme pharmacienne à qui je me suis identifiée et vous avez réussi à me convaincre de ma place dans ce beau métier. Je vous souhaite de pouvoir travailler encore longtemps ensemble.

Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN,

Docteur en Médecine Générale à Montrejeau,

Professeur Associé de Médecine Générale à l'Université Paul Sabatier,

Maître de stage universitaire,

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. J'espère qu'il vous sera utile dans votre exercice au sein de la Maison de Santé Pluriprofessionnelle Mont Royal à Montrejeau.

À la pharmacie des Pyrénées,

Je tiens à remercier Monsieur le Docteur Pierre-André RAISSIGUIER et Monsieur le Docteur Sébastien CUCCHI pour m'avoir accordé leur autorisation pour le recrutement des patients de la pharmacie. Je tiens également à remercier très chaleureusement Malaurie et Nathalie pour leur aide précieuse tout au long de mon stage de dernière année de pharmacie et les mois suivants.

Au laboratoire CBM,

À Monsieur le Docteur Thomas JAUDON, président du laboratoire Inovie CBM, à la juriste Mme Emilie SENEGAS, au qualitatif Mr Amaury ALRIC, à Mme Véronique VIE et Mme Cyntia PEREZ. Merci de vous être rendu disponibles pour l'exploitation des données biologiques.

À ma famille,

En écrivant ces mots, dur de ne pas retenir mes larmes. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous aime si fort.

À toi mon papounet,

L'homme le plus humble que j'ai connu. Malgré les atrocités de la vie, jamais tu n'as baissé les bras, et aujourd'hui je suis si fière d'avoir réussi à porter tes valeurs, ici. Dans une école, tu te rends compte? Ne jamais laisser tomber, toujours travailler pour mériter ce que l'on veut, et surtout ne jamais oublier d'où l'on vient.

À ma petite maman,

À ces cours d'anatomie (et tout le reste) récités sans faillir. À ces tours de voitures, dans des lotissements remplis de décorations de Noël foireuses pour vider un cerveau beaucoup trop plein. À ces dizaines de dimanches soirs avec ces tupperwares numérotés à la semaine, ces corbeilles de linge lavées en hâte. À toi ma maman, la plus courageuse.

À la Grande Tchicki,

À notre glow éternel : longue vie à la cire! À la plus canon des pompiers, à cette force de lionne et cette sensibilité démesurée.

À peloï,

Tu mérites tant la réussite et la prospérité de l'exploitation avec papa. Ce métier si dur, mais que vous portez si fort dans vos tripes. Sois heureux, mon frère.

Au meilleur des parrains,

À ton aide précieuse pour la construction de mon oreille musicale! Grâce à toi, je peux dire que le métal n'a plus de secret pour moi. Merci pour les débuts informatiques, pour la découverte de la recherche et de la beauté de la science. Mais surtout merci, pour ton amour. J'ai tant plaisir de pouvoir redonner ne serait-ce qu'une poussière de ce que tu m'as apporté, à tes deux magnifiques poupées.

À ma mamie, ma tatie et mes deux papis,

Merci pour la logistique technique (à tous ces légumes et ces conserves!). Même si cela n'a pas toujours été simple à suivre (encore une année d'étude?!), merci pour votre soutien hors pair.

À celle partie beaucoup trop tôt,

J'espère que tu me vois de là-haut, que tu nous vois tous. Aujourd'hui, la bataille est finie, et la paix est retrouvée.

À toi, mon amour,

Ce diplôme, tu sais tout ce qu'il représente pour moi. Alors, je te remercie de tout le soutien que tu m'as donné pendant ces années. Je suis si fière de notre couple, et je souhaite de pouvoir continuer à être heureux ensemble. Je t'aime.

À ma belle-famille,

Merci Pascal, pour ton accueil si bienveillant. Longue vie aux steak-hachés haricots-verts congelés des repas improvisés. À toi Cathy, institutrice un jour, cuisinière un autre, mais avant tout d'une force et d'une sensibilité si attachante. Merci pour ton soutien tout au long de mon parcours, tes conseils lecture et ton accueil si chaleureux. Je te souhaite de vivre et de recevoir le plus beau du monde, dans ton rêve Pyrénéen.

À mes amis,

À mon Fabou,

Merci pour ton aide pour l'écriture de cette thèse. Ces derniers mois n'ont clairement pas été les plus simples à vivre, mais tu resteras l'ami si juste et rationnel, pour qui peu de mots suffisent, mais je crois que tu as raison, parfois, il suffit juste d'être là.

Aux Cailloux,

À mes deux fabuleuses sages-meufs : Lola et Mélissa! À nos aventures à venir, et celles de passées, pour le courage malgré la dureté des épreuves, votre justesse et votre douceur, vous êtes deux merveilleux petits bouts de femmes. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

À Martin, Pierre, Alex (le mouton basquou), à ces randonnées de l'enfer, et un jour peut-être mon 6A, je suis heureuse de vous avoir rencontrés.

À toute la tribu des pharmaciens,

À Joeffrey, ah IACO mon amour! À Lucie, merci pour tous tes tips et ton entraide. À Margot, pour la découverte de la tarte à la myrtille. Aux bagnacois Céline et Valentin, pour ce mois de juillet 2022, quelque part dans le Lot... À l'équipe de la pharmacie de la Rue Principale, Annabel, Véro et Axelle (je crois qu'on peut dire que la petite est devenue grande). Vous êtes devenues de véritables amies, chères collègues!

J'ai hâte de pouvoir continuer à bosser ensemble.

À tous ceux que j'ai pu oublier, merci.

Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

BLSE : Bêta-Lactamases à Spectre Elargi

C3G : Céphalosporines de troisième génération

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

COVID : Coronavirus Disease

DAU : Délivrance des Antibiotiques à l'Unité

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

GPR : Guide de Prescription et Rein

HAS : Haute Autorité de Santé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

TROD : Test Rapide Oropharyngé d'Orientation Diagnostique

UE : Union Européenne

Table des matières

Remerciements	IV
Abréviations	VII
Table des matières	IX
Table des figures	X
Table des tableaux	XI
Introduction	1
1 L'antibiorésistance dans la littérature	2
1.1 Définition de l'antibiorésistance	2
1.2 Mécanismes de l'antibiorésistance	4
1.3 État des lieux	6
1.3.1 Ralentissement des progrès thérapeutiques	6
1.3.2 Chiffres clés	9
1.4 Transmission de la résistance	10
1.5 Sélection et dissémination de la résistance	11
1.5.1 Rôle du microbiote intestinal	11
1.5.2 Rôle de l'élevage animal	12
1.5.3 Influence environnementale	16
1.6 Le raisonnement de l'OMS : "Une seule santé"	18
2 Contexte de la problématique	19
2.1 Présentation de la stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance	19
2.2 Formulation de l'hypothèse de recherche et des objectifs de travail	19
3 Matériel et méthodes	21
3.1 Déroulé de l'étude	21
3.1.1 Critères d'inclusion	21
3.1.2 Rédaction du formulaire de consentement	21
3.1.3 Questionnaire	21
3.1.4 Analyse de la délivrance	24
3.1.5 Entretien à une semaine	24
3.2 Méthode pour l'analyse pharmaceutique	25
3.2.1 Choix des ressources	25
3.2.2 Détermination de la conformité d'une ordonnance	26
3.3 Méthode d'analyse de la pollution environnementale	27
3.4 Méthode d'analyse des indicateurs de délivrance	28
3.4.1 Évaluation de l'analyse pharmaceutique	28

3.4.2	Évaluation de la pollution environnementale	28
3.5	Exclusion	29
3.6	Encadrement réglementaire de l'étude	29
3.6.1	Maintien de la confidentialité des données	29
3.6.2	Réalisation d'une analyse d'impact à la protection des données	30
4	Résultats	31
4.1	Présentation de l'échantillon	31
4.1.1	Présentation de la cohorte de patients	31
4.1.2	Présentation des prescripteurs	31
4.2	Résultats concernant la stratégie thérapeutique	32
4.2.1	Vérification de l'adaptation de la posologie au bilan rénal	32
4.2.2	Vérification de la conformité des ordonnances par rapport aux recom- mandations	32
4.2.3	Conformité des ordonnances requérant les résultats infectiologiques	36
4.3	Résultats concernant la pollution environnementale	39
4.3.1	Évaluation de la délivrance des antibiotiques à l'unité	39
4.3.2	Résultats de l'évaluation de l'inobservance	40
5	Discussion des résultats	42
5.1	Promotion des bonnes pratiques	42
5.2	Limitation de la pollution environnementale	43
5.3	Conclusion générale	45
	Bibliographie	50
	Appendices	51
A	Tableaux de la Commission Européenne	i
B	Fiche de consentement à signer	v
C	Accords de confidentialité	vii
D	Analyse d'Impact à la Protection des Données	ix
E	Données concernant l'analyse pharmaceutique	xv
F	Données concernant la délivrance à l'unité	xix
G	Serment de Galien	xx

Table des figures

1.1	Définition des termes de résistance, tolérance et persistance	3
1.2	Mécanismes de résistance d'une bactérie à un antibiotique	5
1.3	Présentation non-exhaustive des antibiotiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France depuis 2004	8
1.4	Évolution entre 2011 et 2021 des proportions de souches d' <i>Escherichia coli</i> multirésistantes	14
1.5	Conditions environnementales favorables au transfert de gènes de résistance aux antibiotiques vers des espèces bactériennes pathogènes	17
1.6	Illustration du concept "One Health" de l'OMS	18
3.1	Présentation du déroulé de l'étude	21
3.2	Questionnaire à remplir lors de la délivrance de l'antibiotique	23
4.1	Histogramme des âges des patients recrutés	31
4.2	Résultats généraux : répartition de la conformité des ordonnances	33
4.3	Proportion des ordonnances rejetées à chaque niveau de contrôle de l'analyse pharmaceutique	34
4.4	Résultats après consultation de la biologie infectiologique : répartition de la conformité des ordonnances	36
4.5	Évaluation du surplus d'antibiotiques délivrés	39

Liste des tableaux

1.1	Liste des bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine selon l'OMS . . .	6
1.2	Résultats de la surveillance de l'antibiorésistance chez les porcs et bovins pour l'année 2021 en France	13
4.1	Proportion des ordonnances et type d'analyses demandées en fonction du domaine infectiologique	36
4.2	Pourcentage de non-conformité des ordonnances selon le domaine infectiologique traité	38
4.3	Évaluation de l'inobservance à trois temporalités différentes de l'étude	40

Introduction

En 1928, l'arrivée des antibiotiques a permis de sauver les populations d'infections jusqu'alors dévastatrices [1]. Très vite, l'apparition de résistances a poussé à développer de nouveaux anti-infectieux pour dépasser ces phénomènes de résistances. Depuis une vingtaine d'années, du fait de considération économique, la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques ralentit. Au point que, le 31 juillet 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré la résistance aux antibiotiques comme l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Elle a également évoqué que sans prise de mesures d'urgence, nous pourrions rentrer dans une ère post-antibiotique, c'est-à-dire une ère dans laquelle des infections courantes et de petites blessures seraient à nouveau mortelles [2].

Aujourd'hui, malheureusement, cette menace est constatée en France. En effet, en 2015, 125 000 personnes ont contracté des infections à bactéries multi-résistantes et 5 500 d'entre elles en sont décédées [1].

Tous les professionnels de santé doivent être impliqués dans la lutte contre l'antibiorésistance. Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé responsable de la délivrance des antibiotiques. Il se positionne comme un acteur de première ligne quant au bon usage des anti-infectieux. En effet, son cœur de métier est l'accompagnement, la prévention et la sensibilisation par la délivrance d'informations solides et justifiées sur le plan scientifique. Cela fait de lui un pilier central dans l'amélioration de l'observance des traitements. De plus, du fait du maillage territorial homogène, le pharmacien dispose d'une proximité suffisante avec les patients, pour être considéré comme un des acteurs de santé publique les plus accessibles pour les patients.

Dans cette thèse, je me suis intéressée à la place du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. Pour y répondre, j'ai organisé une étude expérimentale visant à évaluer les pratiques dans la région Occitanie. Avant d'analyser les résultats de cette étude, une définition précise des mécanismes de l'antibiorésistance sera présentée ainsi qu'un état des lieux de la menace scientifique et financière qu'elle représente.

Partie 1

L'antibiorésistance dans la littérature

1.1 Définition de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance innée correspond à une caractéristique de l'espèce bactérienne : toutes les souches lui appartenant seront insensibles à l'action du médicament. Au contraire de l'antibiorésistance acquise, qui concerne uniquement certaines souches d'une espèce bactérienne habituellement sensible à l'antibiotique utilisé [3].

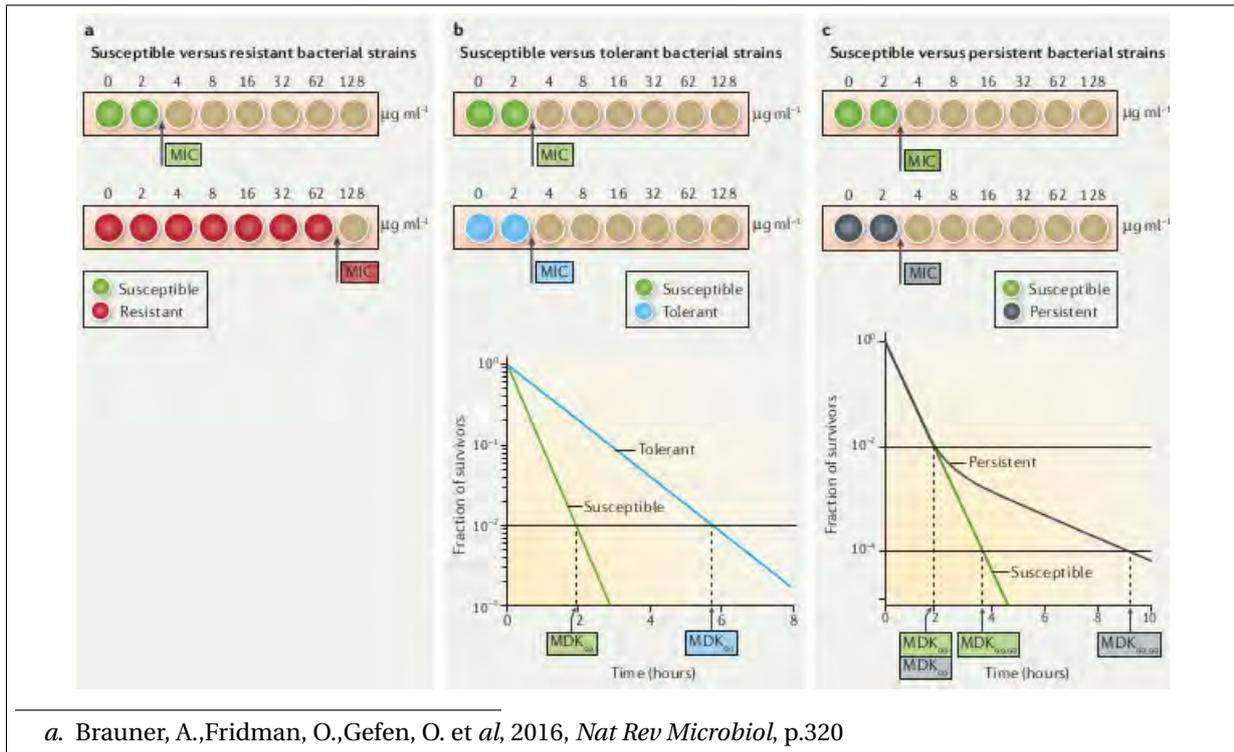
Un antibiotique peut agir en inhibant la croissance d'une bactérie ou en la tuant. Ces deux effets sont respectivement appelés bactériostatique et bactéricide et sont évalués *in vitro* par la mesure de deux concentrations.

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) représente la plus petite concentration d'antibiotique capable d'inhiber toute culture visible d'une souche bactérienne [4]. En France, la CMI est comparée à des concentrations critiques définies par la Société Française de Microbiologie en association avec l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). La résistance à un antibiotique décrit la capacité d'une bactérie à croître lorsque la CMI est supérieure à la concentration critique.

La Concentration Minimale Bactéricide (CMB) correspond à la plus petite concentration d'antibiotique ne laissant substituer que 0.01% ou moins de survivants de l'inoculum initial [4]. Pour certains antibiotiques, comme la famille des aminosides, l'effet bactéricide sera exposition-dépendant. Pour d'autres, comme les familles des β -lactamines ou des glycopeptides, l'effet bactéricide sera temps-dépendant.

Le rapport CMB/CMI permet de savoir si l'antibiotique a un effet bactéricide (CMB/CMI inférieur à 2) ou bactériostatique (CMB/CMI supérieur à 2) [4].

L'exposition d'une bactérie à des conditions environnementales défavorables peut conduire aux phénomènes de tolérance et persistance via la synthèse de biofilm. Il s'agit d'un agrégat de bactéries enchâssées dans une matrice extracellulaire (constituée de polysaccharides, lipides, protéines, débris cellulaires tels que de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN), ions et eau). Ce milieu protège et encourage le développement de la bactérie face au stress : agressions du système immunitaire de l'hôte ou exposition d'antibiotiques. Les conditions environnementales défavorables pour la croissance de la bactérie vont la mener à moduler l'expression de ces gènes, dans le sens de l'excitation ou de l'inhibition. Parmi cet ensemble de gènes stimulés ou inhibés, les plus intéressants du point de vue médical sont ceux qui codent pour les facteurs de virulence, le développement de résistances et pour le déclenchement de mécanismes de réponse au stress. Par exemple, les β -lactamines, inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne, ont la capacité de moduler plus de 72 gènes [5].



a. Brauner, A.,Fridman, O.,Gefen, O. et al, 2016, *Nat Rev Microbiol*, p.320

FIGURE 1.1 – Résistance, tolérance et persistance face aux antibiotiques ^a

La résistance se caractérise par la survie d'un inoculum bactérien à une concentration supérieure de la CMI. La tolérance se définit par un allongement de la durée pendant laquelle l'inoculum bactérien survit à l'exposition de l'antibiotique, sans modification de la CMI. Ce qui diffère de la persistance, où une partie de la population bactérienne est éliminée rapidement lors du traitement antibiotique alors qu'une sous-partie de la population est éliminée plus lentement, sans changement de la CMI.

La tolérance est un phénomène qui permet à une population bactérienne clonale de survivre à des concentrations d'antibiotiques supérieures aux CMI des bactéries sensibles. La courbe de bactéricidie indique qu'il faut plus de temps pour éliminer les bactéries tolérantes que les sensibles [6].

La persistance aux antibiotiques fait référence à une population bactérienne hétérogène où une partie de la population va être éliminée rapidement lors du traitement antibiotique alors qu'une sous-partie de la population sera éliminée plus lentement. La courbe de bactéricidie a une allure diphasique [6].

1.2 Mécanismes de l'antibiorésistance

Quelle soit innée ou acquise, il existe quatre grands types de résistance : l'imperméabilité de la structure, l'expression de protéines d'efflux, la modification de la cible et la production enzymatique pour inactiver la molécule antibiotique [7]. Chaque mécanisme est illustré ci-dessous avec un exemple :

- Imperméabilité de la structure : il va y avoir un défaut pour la pénétration de l'antibiotique au sein de sa cible. Ceci va être possible par la modification de certaines protéines, appelées porines. OMP (Outer Membrane Protein) et OPR sont deux canaux hydrophiles permettant le passage de molécules de faible poids moléculaire (comme les antibiotiques) à travers la membrane. Chez les bactéries à gram négatif, leur synthèse peut être diminuée ou leur structure peut être modifiée, afin de réduire le passage du médicament (tétracyclines par exemple) [3].

Concernant les deux prochains mécanismes cités, il va s'agir pour la bactérie de diminuer la concentration de l'antibiotique au sein de son organisme. Pour cela, elle a deux possibilités.

- Production d'enzymes inactivant l'anti-infectieux, comme les β -lactamases [3].
- Expression de pompes d'efflux : la bactérie va rejeter vers l'extérieur l'antibiotique. Il s'agit par exemple de la protéine AcrAB-TolC chez *Escherichia coli*. Elle va être capable de rejeter les β -lactamines, les macrolides, les fluoroquinolones, la tétracycline, le chloramphénicol et le triméthoprim [8].

Les deux dernières possibilités vont être d'agir directement sur la cible du médicament, soit en la modifiant afin qu'elle ne soit plus reconnue, soit en diminuant son affinité.

- Les mutations exprimées au niveau des ADN gyrases A et B, vont modifier le code pour la topoisomérase bactérienne, cible des fluoroquinolones [3].
- La surexpression du gène MecA codant pour la protéine PLP2a (Protéines de Liaison aux Pénicillines), ayant une faible affinité pour les β -lactamines explique le mécanisme des SARM (*Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline) [9].

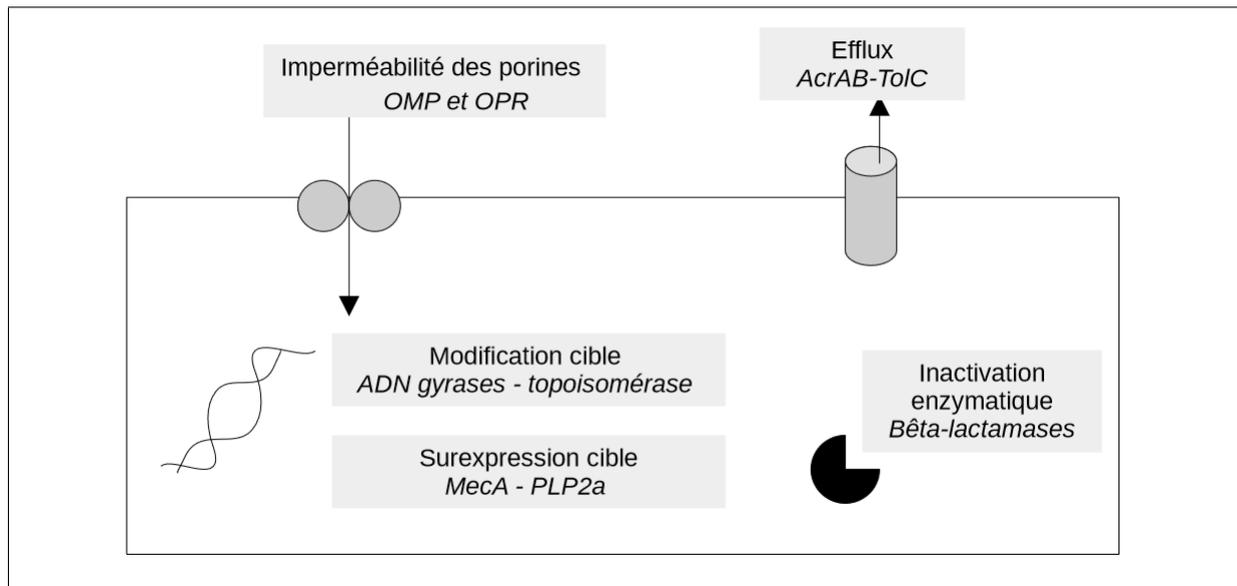


FIGURE 1.2 – Mécanismes de résistance d'une bactérie à un antibiotique

La bactérie peut modifier la structure des porines, rendant ses canaux imperméables au passage de l'antibiotique. Elle peut exprimer des protéines d'efflux qui vont faire ressortir la molécule anti-infectieuse à l'extérieur de la bactérie. Concernant les mécanismes de défense présents à l'intérieur du micro-organisme, l'antibiotique peut être inactivé de manière enzymatique. Sa cible peut faire l'objet d'une modification ou d'une surexpression génique pour des protéines ayant une plus faible affinité pour la molécule d'intérêt.

1.3 État des lieux

1.3.1 Ralentissement des progrès thérapeutiques

Le 27 février 2017, l'OMS a publié la liste des bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine devant être prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques [10]. Ce tableau en synthétise les informations. L'antibiorésistance de *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la tuberculose n'a pas été incluse dans la liste car elle fait l'objet de programmes dédiés. Elle ne sera donc pas traitée dans cette thèse.

TABLE 1.1 – Liste des bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine selon l'OMS

Risque	Bactérie	Caractéristiques	Résistance
Critique	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Bacille gram négatif	Carbapénèmes (dont la résistance à l'imipénème)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bacille gram négatif	Carbapénèmes
	Enterobacteriaceae	Bacille gram négatif	Production de carbapénèmases ou β -lactamases à Spectre Élargi (BLSE)
Élevé	<i>Enterococcus faecium</i>	Cocci gram positif	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cocci gram positif	Méticilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Bacille gram négatif	Clarithromycine
	<i>Campylobacter</i> spp.	Bacille gram négatif	Fluoroquinolones
	Salmonellae	Bacille gram négatif	Fluoroquinolones
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Bacille gram négatif	Céphalosporines, fluoroquinolones
Moyen	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cocci gram positif	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Bacille gram négatif	Ampicilline
	<i>Shigella</i> spp.	Bacille gram négatif	Fluoroquinolones

Depuis la fin du XX^{ème} siècle, l'industrie pharmaceutique se désintéresse de la recherche pour de nouveaux antibiotiques pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la durée de traitement est courte en comparaison à d'autres domaines comme celui des maladies cardiovasculaires et métaboliques. En effet, les ventes de ceftaroline (céphalosporine de 5^{ème} génération active vis-à-vis des SARM) ont généré 50 millions de dollars de recettes dans les 2 années suivant sa commercialisation, contre 600 millions pour le rivaroxaban¹ et 1500 mil-

1. Le rivaroxaban appartient à la classe thérapeutique des anticoagulants oraux directs. Il dispose de l'Au-

lions pour la sitagliptine². [11]

Aussi, les dernières décennies de recherche ont abouti à la découverte de molécules à utiliser sur des bactéries multi-résistantes, en dernier recours. Les médicaments sont conservés uniquement à l'hôpital, pour une niche de patients, d'où une rentabilité faible du point de vue économique pour l'industriel [12]. Les prochains paragraphes [12] reprennent de manière non-exhaustive les antibiotiques les plus récents arrivés sur le marché français.

Antibiotiques ciblant les cocci gram positifs

Il s'agit des céphalosporines actives vis-à-vis des SARM (exemple : ceftaroline, AMM 2012 et ceftobiprole, AMM 2014).

La dernière famille originale découverte correspond aux oxazolidinones, dont les médicaments commercialisés en France sont le linézolide (AMM en 2004) et le tédizolide (AMM 2015). Ces molécules sont actives sur les SARM et les entérocoques résistants à l'amoxicilline, d'où leurs indications pour des infections aiguës de la peau et des tissus mous. Elles sont également intéressantes pour le traitement des tuberculoses multirésistantes.

Concernant la lutte contre les bactéries cocci gram positives, la dalbavancine (AMM 2015) est un lipoglycopeptide dont le spectre est comparable à celui de la vancomycine mais que l'on va pouvoir utiliser sur certains staphylocoques et entérocoques devenus résistants à cette dernière. L'originalité de cette molécule est une demi-vie de 350 heures, ce qui fait d'elle un candidat intéressant pour le traitement, hors AMM, des infections nécessitant un traitement prolongé (endocardites, infections sur prothèses vasculaires, infections ostéo-articulaires). Une administration est nécessaire tous les 15 à 21 jours. Elle permet donc de réduire la durée d'hospitalisation et donc le coût du séjour.

Antibiotiques ciblant les bacilles gram négatifs

Chez les bactéries à gram négatif, la résistance bactérienne aux β -lactamines est liée le plus souvent, à la production de β -lactamases, des enzymes hydrolysant le cycle β -lactame. Deux nouvelles associations ont été développées :

- Ceftolozane avec le tazobactam (AMM 2015). L'intérêt principal de cette association est son activité sur *Pseudomonas aeruginosa*.
- Ceftazidime avec l'avibactam (AMM 2016) est active sur la plupart des entérobactéries productrices de BLSE. Elle est également active sur la carbapénémase de *Klebsiella Pneumoniae*(KPC) et OXA 48 (oxacillinase produite par des entérobactéries). Cette dernière étant le type de carbapénémase la plus problématique en Europe. Et pour finir, il a été démontré que cette association lève la résistance de 60 % des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à la ceftazidime seule.

torisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la prévention des événements athérombotiques suite à un syndrome coronarien aigu ou chez des patients présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques

2. La sitagliptine est un hypoglycémiant oral appartenant à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4. Il est utilisé dans la prise en charge du diabète de type 2 en association en bi ou trithérapie

Antibiotiques à large spectre

Pour lutter contre la résistance des entérocoques à la vancomycine, la famille des tétracyclines a été agrandie avec la tigécycline (AMM 2005) et l'éravacycline (AMM 2018). Ces molécules ont également prouvé leur activité sur certaines souches d'*Acinetobacter baumannii* mais l'échec le plus notable est l'inactivité sur *Pseudomonas aeruginosa*. De plus, ces médicaments sont peu utilisés en pratique car leurs propriétés pharmacocinétiques sont défavorables. En effet, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont proches des CMI et elles ont une mauvaise tolérance digestive alors que leur indication principale est les infections intra-abdominales.

Concernant les fluoroquinolones, la délafloxacine (AMM 2019) est la dernière arrivée. Elle possède un spectre large couvrant les principaux pathogènes à gram positif et négatif, les bactéries anaérobies et les bactéries intracellulaires. Elle a la particularité d'être active sur les SARM et la majorité des staphylocoques à coagulase négative résistant aux autres fluoroquinolones. Malheureusement, l'activité vis-à-vis des entérocoques est moindre : seulement 5% des souches d'*Enterococcus faecium* et 50% de *Pseudomonas aeruginosa* sont sensibles. Elle est principalement utilisée pour des indications hors AMM : les infections ostéo-articulaires et les infections de prothèses vasculaires.

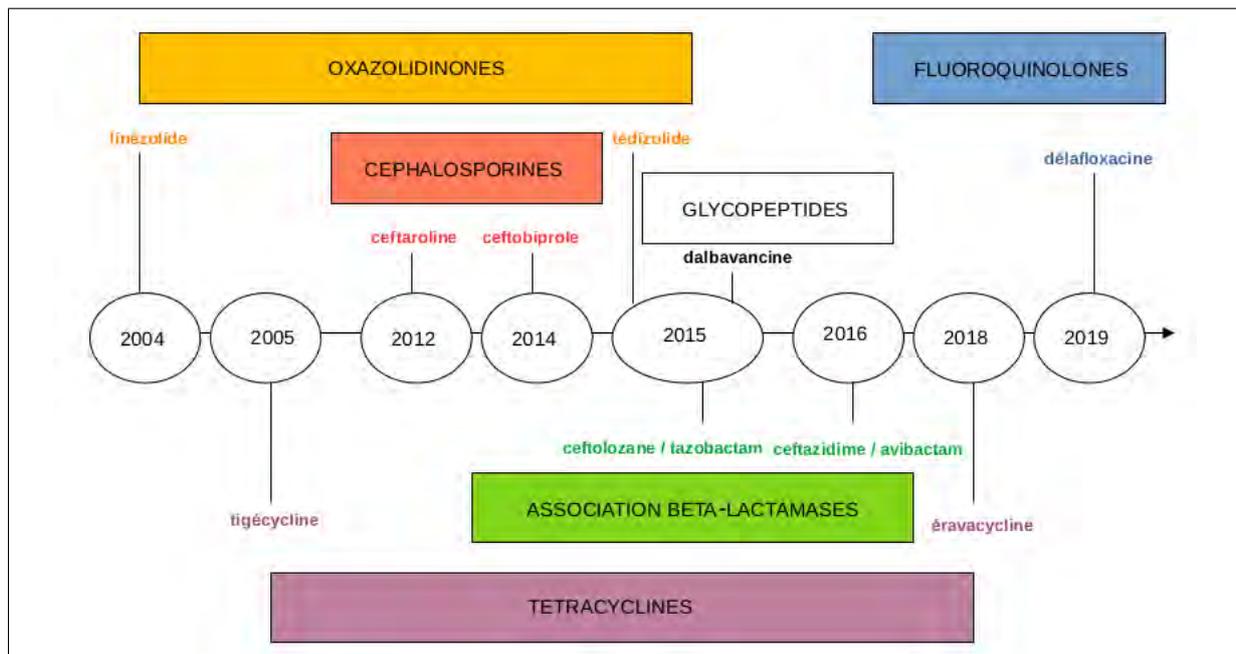


FIGURE 1.3 – Nouveaux antibiotiques disposant d'une AMM en France depuis 2004

Les oxazolidinones représentent la nouvelle seule famille originale d'antibiotiques découverte. Elle cible les bactéries cocci gram positifs, en plus des nouvelles molécules développées dans les familles des céphalosporines et des lipoglycopeptides. La lutte contre les bactéries bacilles gram négatifs se concentre sur le développement de molécules associant une céphalosporine de nouvelle génération avec un inhibiteur de β -lactamase. Celle-ci est prometteuse car elle permet de lutter contre des bactéries classées critiques par l'OMS telles que *Pseudomonas aeruginosa* ou des entérobactéries productrices de BLSE. Le large spectre antibactérien des fluororoquinolones et des tétracyclines autorisent respectivement la lutte contre les SARM et certaines souches d' *Acinetobacter baumannii*.

1.3.2 Chiffres clés

La France est un des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques en santé humaine : elle se place 23ème sur les 27 pays de l'Union Européenne (UE) en 2020 [13]. 92% de ces antibiotiques ont été dispensés en ville, d'où l'implication majeure des pharmaciens d'officine dans cette problématique [14].

Parmi les antibiotiques disponibles en ville, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) met en garde sur le risque particulièrement important d'émergence de résistances, sur les molécules suivantes [15] :

- amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines par voie orale : C3G (Céphalosporines de troisième génération) et la ceftriaxone
- fluoroquinolones

Dans son rapport publié en novembre 2021 [16] traitant de la consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France dans la période de 2010 à 2020, Santé Publique France, rappelle qu'en 2020, les classes d'antibiotiques les plus prescrites en ville sont respectivement, dans un ordre décroissant : les β -lactamines (pénicillines seules ou associées), les tétracyclines, les macrolides, les fluoroquinolones et les autres β -lactamines (composées des céphalosporines et des carbapénèmes).

Coûts de l'antibiorésistance en terme de décès

Dans le monde, chaque année, il est estimé qu'au moins 700 000 personnes [17] meurent d'infections fréquentes des voies respiratoires, urinaires, sexuellement transmissibles faute de traitement face à des bactéries multi-résistantes. En 2050, cela pourrait concerner 10 millions d'individus [17].

Chaque année, en France, 5500 patients décèderont suite à une infection à bactérie multirésistante [1].

Coûts de l'antibiorésistance pour la société française

Une étude publiée par Touat et ses co-auteurs [18], fondée sur une extraction des hospitalisations liées à des maladies infectieuses bactériennes pour tous les séjours survenus en 2015, indique que le coût total de la résistance aux antibiotiques est estimé à 109,3 millions d'euros. Ce coût pourrait atteindre 290 millions d'euros si tous les cas étaient identifiés et incluaient les traitements par antibiotiques en médecine de ville.

1.4 Transmission de la résistance

La résistance acquise d'une bactérie à un antibiotique peut survenir de plusieurs manières :

- Mutations au niveau chromosomique [7]. Dans ce cas-là, on parle de transfert vertical : la transmission se fait à la descendance.
- Incorporation de matériel génétique via des plasmides ou des transposons [7]. Ils pourront passer d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces éloignées au niveau phylogénétique. Dans ce cas de figure, les transferts pourront être horizontaux ou verticaux.

La transmission horizontale entre bactéries peut s'effectuer par transformation (incorporation d'ADN nu de l'environnement directement dans la bactérie), transduction (transfert de matériel génétique d'une bactérie à une autre par l'intermédiaire d'un phage) ou conjugaison (transfert d'ADN d'une bactérie à une autre par contact direct) [19].

La résistance plasmidique concerne 80% des résistances acquises [1].

- Les phénomènes de persistance et de tolérance sous le contrôle de déterminants génétiques sont encore largement inconnus [20].

Le choix de la résistance ainsi que sa persistance dans son environnement va dépendre de la pression de sélection que la bactérie va subir. La pression de sélection est définie comme un processus conduisant à l'évolution des espèces sous la pression extrinsèque d'un facteur biotique ou abiotique [21]. Le prochain chapitre consiste à présenter différentes contraintes potentiellement impliquées dans la diffusion de l'antibiorésistance.

1.5 Sélection et dissémination de la résistance

Chez l'homme, l'exposition d'un antibiotique a de nombreuses conséquences à différents niveaux du corps humain (par exemple : homéostasie des microbiotes, interaction avec le système immunitaire).

Du point de vue de la santé publique, une étude a réussi à prouver le lien entre l'utilisation abusive d'un antibiotique à une épidémie bactérienne observée. Il s'agit d'une étude publiée dans le journal "Nature" en 2015 [22]. Elle a validé l'hypothèse que l'utilisation intensive de la tétracycline à partir de 1948 a sélectionné parmi toute la population de *Streptococcus agalactiae* sauvage, des clones particulièrement adaptés à infecter l'espèce humaine. Cela expliquant l'épidémie néo-natale responsable d'une morbi-mortalité importante dans le monde.

1.5.1 Rôle du microbiote intestinal

La dissémination des recombinaisons génétiques resterait limitée au sein d'un foyer infectieux, mais le phénomène prend des dimensions toutes autres lors de la cohabitation de multiples espèces impliquant de multiples mécanismes de résistance. En effet, on estime que le microbiote gastro-intestinal est composé de plus de 35 000 espèces bactériennes très diverses (au vu de l'interaction avec l'environnement), ce qui implique qu'il contient une quantité importante de gènes de résistance aux antibiotiques [19]. Il a été montré que près de 26 % des génomes viraux dans l'intestin humain correspondaient à des phages [19], vecteurs de gènes adaptatifs, comme vu précédemment.

L'application d'un antibiotique va provoquer une dysbiose intestinale par 2 mécanismes. En effet, l'antibiotique de par son spectre antibactérien plus ou moins large, va éliminer une partie du microbiote intestinal. Ceci va réduire l'exposition du système immunitaire aux motifs moléculaires associés à des pathogènes, responsables de l'équilibre entre la colonisation bactérienne et la lutte anti-microbienne. Cette dysrégulation va entraîner un défaut de tolérance de l'immunité à la recolonisation naturelle du système digestif [23]. À cela, se rajoute le fait que seules les bactéries capables de résister au passage de l'antibiotique vont être sélectionnées. Pour illustrer ce phénomène, la prise de C3G peut entraîner le développement de *Clostridium difficile*, où le traitement nécessite parfois d'aller jusqu'à la greffe fécale [19].

Les observations notées permettent de formuler des hypothèses pour expliquer le phénomène de sélection et de dissémination de l'antibiorésistance. Pour l'heure, il n'existe pas de modèle scientifique approuvé.

Une publication de Ilana Lauren Brito en juillet 2021 dans la revue Nature [24], mentionne que les voyageurs accumulent davantage de gènes de résistance aux antibiotiques après un voyage, ce qui suggère que le patrimoine génétique mobile du microbiote intestinal est flexible et soumis à des pressions sélectives. Le prochain paragraphe étudie l'implication de la consommation d'antibiotiques par des animaux destinés à la consommation humaine dans l'antibiorésistance constatée chez les hommes.

1.5.2 Rôle de l'élevage animal

Au niveau européen, la surveillance de l'antibiorésistance chez les animaux destinés à l'alimentation humaine revient à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Il s'agit des plans réglementaires européens de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries zoonotiques et commensales à l'abattoir et au détail. Afin d'uniformiser les pratiques, la décision 2020/1729 de la Commission Européenne³ impose la surveillance de la résistance antimicrobienne sur les bactéries suivantes :

- *Salmonella spp* : elles sont responsables de la première cause de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) en Europe
- *Campylobacter spp* : elles représentent la première cause de gastro-entérites d'origine bactérienne en Europe
- *Escherichia coli* : elle est un réservoir connu de gènes de résistance. Ces gènes, présents chez les souches d'origine animale, peuvent être transmis horizontalement aux bactéries zoonotiques ou commensales, le long de la chaîne alimentaire. *Escherichia coli* est donc considérée comme un indicateur pertinent pour surveiller l'antibiorésistance, conséquence de la pression sélective exercée par l'utilisation des antimicrobiens, sur les populations bactériennes intestinales hébergées par les animaux destinés à l'alimentation.

La Commission Européenne définit également les antibiotiques à tester et les seuils de résistance à utiliser selon le comité européen des antibiogrammes (EUCAST) chez ces bactéries, consultable dans l'annexe A. Une bactérie est considérée comme multi-résistante lorsqu'elle est résistante à au moins 3 antibiotiques appartenant à des familles différentes d'antibiotiques [25]. Les espèces surveillées varient un an sur deux. En 2021, elle concernait les porcs d'engraissement, la viande porcine, les bovins de moins d'un an et la viande bovine. Selon les bactéries et les filières d'élevage, les prélèvements sont effectués au niveau des surfaces de l'élevage, dans le caecum des animaux à l'abattoir ou dans les viandes [26].

En France, la surveillance de l'antibiorésistance chez les animaux destinés à l'alimentation humaine est pilotée par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et mis en oeuvre par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Les résultats pour l'année 2021 sont présentés et commentés ci-dessous.

3. DÉCISION D'EXÉCUTION (UE) 2020/1729 DE LA COMMISSION du 17 novembre 2020 concernant la surveillance et la présentation de rapports relatifs à la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries zoonotiques et commensales et abrogeant la décision d'exécution 2013/652/UE

TABLE 1.2 – Résultats de la surveillance de l'antibiorésistance chez les porcs et bovins pour l'année 2021 en France

	Porc	Bovin
Salmonelles	50 % des souches de <i>Salmonella Typhimurium</i> multirésistantes	Présence dans les caecum faible. Unique souche isolée : sensible à tous les antibiotiques testés
<i>Escherichia coli</i>	44 % des souches sensibles à tous les antibiotiques	36 % des souches sensibles à tous les antibiotiques
<i>Campylobacter jejuni</i> – taux de résistance combiné à l'érythromycine et à la ciprofloxacine	8,00 %	0,80 %

Le taux de résistance combinée pour la bactérie *Campylobacter jejuni* chez les porcs est préoccupant. En effet, selon Antibiocliv, la ciprofloxacine peut être l'un des traitements de première intention de la diarrhée aiguë d'origine bactérienne, à *Campylobacter jejuni*.

Concernant les souches d'*Escherichia coli*, la prévalence des bactéries productrices de BLSE et de céphalosporinases AmpC est faible. Cependant, le Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (RESAPATH) contraste ces résultats dans son bilan de l'année 2021 [27]. Ici, la multirésistance est définie par la résistance à trois antibiotiques parmi les suivants : amoxicilline, gentamicine, tétracycline, triméthoprime-sulfaméthoxazole et acide nalidixique. Les souches multirésistantes d'*Escherichia coli* sont les plus fréquentes chez les bovins et les porc, en comparaison aux volailles, chiens, chats et chevaux.

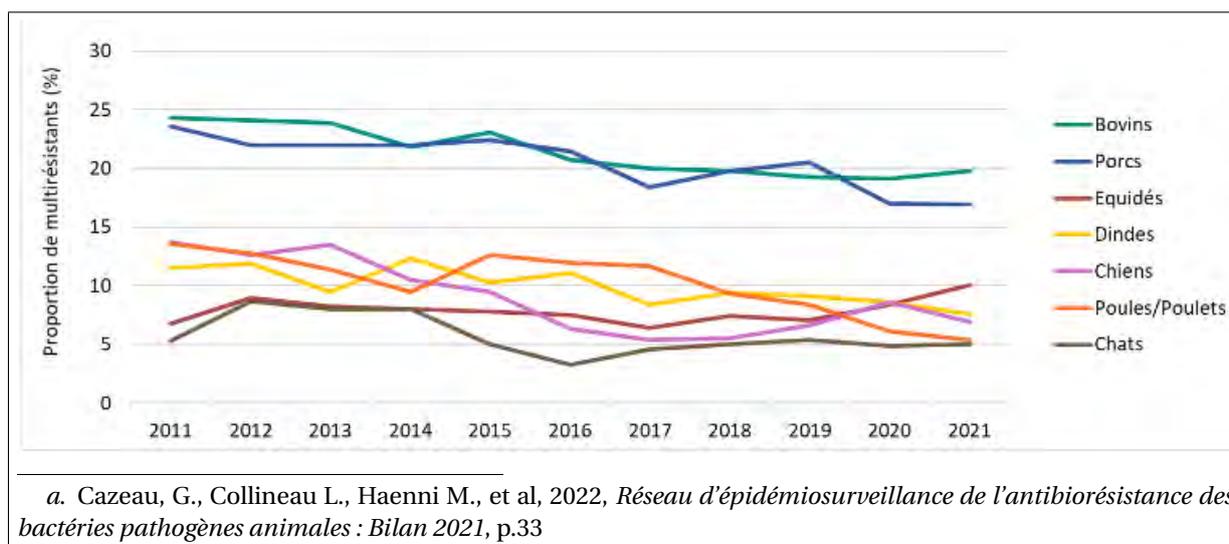


FIGURE 1.4 – Évolution entre 2011 et 2021 des proportions de souches d' *Escherichia coli* multirésistantes ^a

La part des souches multirésistantes d' *Escherichia coli* sont respectivement de 17% chez les porcs et 20% chez les bovins. Ceux sont chez ces 2 espèces que cette part est la plus élevée.

Depuis cinq ans, le taux d' *Escherichia coli* résistantes à l'amoxicilline et à l'amoxicilline-acide clavulanique augmente chez toutes les espèces, sauf les dindes [26].

Les viandes porcine et bovine sont les deux premières viandes consommées en France [28]. Or, il est important de rappeler qu'une partie de cette viande (respectivement 25% et 20%) est importée [29]. La majorité des importations est réalisée au sein du marché européen [28]. Entré en vigueur en janvier 2022, le règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires ⁴ renforce le cadre d'administration d'antibiotiques aux animaux :

- Prescription vétérinaire obligatoire dans l'ensemble des pays européens pour les médicaments vétérinaires contenant des antimicrobiens.
- Restriction du recours à des médicaments vétérinaires antimicrobiens à des fins prophylactiques (administration d'un médicament à un animal ou à un groupe d'animaux avant l'apparition de signes cliniques de maladie, lorsque le risque d'infection est très élevé avec des conséquences importantes).
- Restriction du recours à des médicaments vétérinaires antimicrobiens à des fins métaphylactiques (administration d'un médicament à un groupe d'animaux lorsqu'une maladie n'a été diagnostiquée que pour une partie du groupe n'est possible qu'en l'absence d'autres solutions pour éviter la propagation d'une infection).
- Interdiction totale d'utilisation chez l'animal de certaines molécules, réservées au traitement d'infections chez l'homme, afin de préserver l'efficacité des antimicrobiens : carboxypénicillines ; uréidopénicillines ; ceftobiprole ; ceftaroline ; combinaisons de céphalosporines et d'inhibiteurs de bêta-lactamase ; céphalosporines sidérophores ; carbapénèmes ; pénèmes ; monobactames ; dérivés de l'acide phosphoreux ; glycopeptides ; lipopeptides ; oxazolidinones ; fidaxomicine ; plazomicine ; glycylicyclines ; éravacycline ;

4. RÈGLEMENT (UE) 2019/6 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE

omadacycline⁵. Les animaux qui ont reçu un ou plusieurs de ces antibiotiques sont interdits à l'importation en Europe.

- Prise en compte du risque d'émergence d'antibiorésistance pour les autorisations de mise sur le marché : l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) autorise la mise sur le marché en France des médicaments vétérinaires antibiotiques. Parmi les évaluations effectuées, elle contrôle l'innocuité du médicament pour le consommateur et pour l'environnement, en terme de risque de développement de résistance.
- Diminution de la durée entre la prescription et la délivrance d'un médicament. La délivrance des antimicrobiens n'est autorisée que sur présentation d'une ordonnance de moins de 5 jours.
- Extension de l'interdiction de l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance à l'ensemble des animaux et des produits animaux importés dans l'UE.

Sur ce dernier point, il est important de rappeler que les États-Unis, qui utilisent encore les antibiotiques comme facteurs de croissance, demandent pour changer leurs pratiques à ce que l'on prouve que la diminution de l'emploi des antibiotiques en médecine vétérinaire fait baisser l'antibiorésistance à l'hôpital [30]. Or ce lien n'est pas évident à établir.

Par exemple, le plan Ecoantibio 1, mis en place par le ministère de l'agriculture de 2012 à 2016, a permis de réduire de 36,5% l'exposition des animaux français aux antibiotiques sur 5 ans (toutes filières confondues) [31]. En 2020, en France, toutes espèces animales confondues, l'exposition aux fluoroquinolones a diminué de 87,3% et l'exposition aux céphalosporines de 3ème et 4ème générations a diminué de 94,3% par rapport à 2013 [31]. De manière générale, la forte diminution de l'exposition des animaux à ces antibiotiques a induit une baisse importante des résistances chez les animaux, mais non-constatée à ce jour à l'hôpital.

Ces dernières informations soulèvent le fait que l'origine de l'antibiorésistance est multifactorielle. La part de l'élevage est sans doute impliquée, mais n'explique pas à elle seule la problématique.

5. RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2022/1255 DE LA COMMISSION du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil

1.5.3 Influence environnementale

Le premier rapport par l'ANSES étudiant le rapport de l'environnement avec l'antibiorésistance date de novembre 2020 [21]. Les données sont donc encore très limitées.

En France, les concentrations en antibiotiques dans les compartiments étudiés (eaux, sédiments, sols) restent faibles comparativement aux pays dont les systèmes d'assainissement sont moins performants, ou aux régions industrielles des pays producteurs d'antibiotiques (ex : Inde, Chine).

Les sources de contamination sont anthropiques :

- rejets eaux usées traitées (à la sortie des stations d'épuration)
- épandages des boues de station d'épuration
- épandage effluents élevage

Les résultats sont issus d'une comparaison théorique des concentrations en antibiotiques mesurées dans l'environnement avec les effets biologiques démontrés *in vitro*. L'ANSES conclut que les deux classes d'antibiotiques les plus susceptibles de favoriser la dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement sont les macrolides et les fluoroquinolones. Cependant, elle veut rester prudente quant à l'interprétation de ces résultats car l'étude ne prend pas en compte certains déterminants d'exposition bactérienne dans l'environnement. Il s'agit de la notion de bioaccessibilité (explicité dans le paragraphe 1.1) et de biodisponibilité. En effet, la famille des β -lactamines représentant celle des antibiotiques les plus consommés en France, sont très peu retrouvés du fait d'une forte dégradabilité. Les potentielles propriétés anti-infectieuses des produits de dégradation des antibiotiques n'ont pas été étudiées.

Il a été retrouvé dans l'eau des souches d'*Escherichia coli* et d'*Enterococcus spp.* antibiotiques résistants. Selon l'ANSES, il n'existe pas de corrélation entre ce fait et la concentration en antibiotiques mesuré dans ce milieu. Pour expliquer la présence de ces bactéries, l'agence formule l'hypothèse que la résistance de ces bactéries a été acquise dans le tractus digestif des individus sous antibiothérapie (Homme et/ou animal) et non dans l'environnement. De manière générale, l'ANSES émet l'hypothèse que l'abondance des gènes de résistance aux antibiotiques retrouvés dans l'environnement serait corrélée à la contamination fécale plutôt qu'à une sélection des bactéries par les antibiotiques présents dans l'environnement.

En effet, concernant les facteurs de l'environnement qui favorisent la sélection de bactéries résistantes et la transmission des gènes de résistance, l'ANSES dispose de très peu de données.

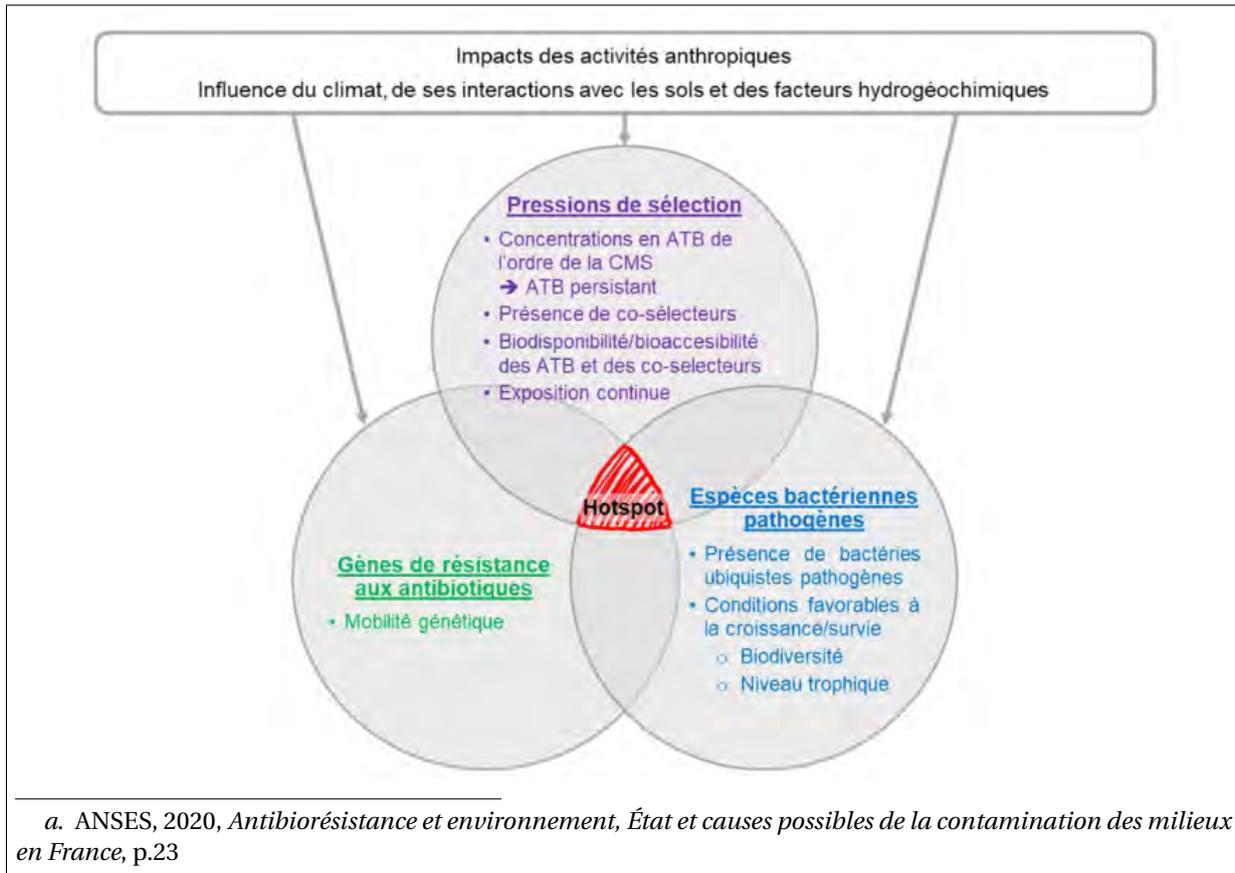


FIGURE 1.5 – Conditions environnementales favorables au transfert de gènes de résistance aux antibiotiques vers des espèces bactériennes pathogènes ^a

La formation d'un hotspot rassemble en un lieu la présence de bactéries pathogènes avec des éléments génétiques mobiles capables de transmettre des gènes de résistance aux antibiotiques, sous une pression de sélection telle que la présence d'un antibiotique persistant et/ou de co-sélecteurs déterminants une exposition bactérienne adéquate.

Dans son rapport, l'ANSES questionne le rôle que peuvent jouer les éléments de trace métalliques et les biocides, qu'elle rassemble sous le terme de "co-sélecteurs". En effet, elle rapporte que les éléments génétiques mobiles partagés entre les bactéries d'un même milieu portent conjointement les gènes de résistance aux antibiotiques, aux éléments de trace métallique ainsi que les biocides. Ainsi, il suffirait que la pression de sélection soit exercée par un seul de ces trois facteurs, pour que la bactérie exprime intégralement cet élément. Bien que des études in situ mettent en évidence une corrélation positive entre la présence d'éléments de trace métallique ou de biocides dans l'environnement et la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques, les données actuellement disponibles ne permettent pas de lier la concentration de ces co-sélecteurs avec l'antibiorésistance.

En conclusion, selon l'ANSES, la quantité des résidus d'antibiotiques retrouvés dans l'environnement ne permettent pas d'expliquer à eux seuls, la persistance des gènes de résistance aux antibiotiques dans les milieux. Malgré les faibles connaissances à sa portée, l'agence relate l'implication des trois écosystèmes que sont les animaux, les Hommes et l'environnement dans la dissémination de l'antibiorésistance. Cette conclusion a amené l'OMS à agir.

1.6 Le raisonnement de l'OMS : "Une seule santé"

Dans ce contexte, elle a proposé un rapport en 2017 pour présenter son projet "One Health" ou "Une seule santé" [32]. Elle repose sur le principe simple que la protection de la santé de l'Homme passe par celle de l'animal et de leurs interactions avec l'environnement. Or, la complexité des interconnexions entre ces trois domaines, demande de repenser le système dans son intégralité.

L'OMS demande une approche multisectorielle pour l'élaboration de politiques en vue d'améliorer la santé publique. Elle travaille en relation avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) pour synchroniser le travail concernant les zoonoses, la sécurité alimentaire et les menaces sanitaires à l'interface homme-animal-écosystème. Elle souhaite que tous les secteurs politique, administratif, scientifique s'impliquent au niveau local, régional, national et international. Le but est de fournir un travail interdisciplinaire pour expérimenter de nouveaux systèmes respectueux de toutes les dimensions de la santé.

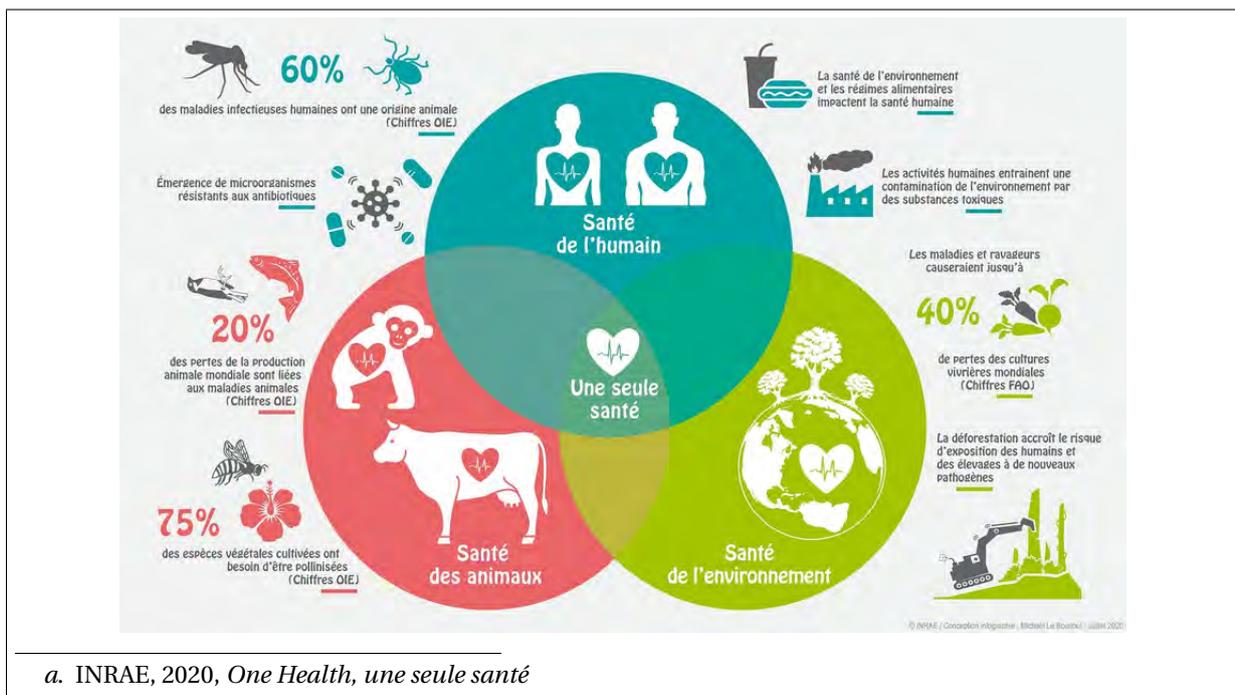


FIGURE 1.6 – Illustration du concept "One Health" de l'OMS ^a

Le concept "Une seule santé" se situe à l'interface de la santé humaine, animale et environnementale. Les trois écosystèmes sont en inter-connexions constantes et la défaillance de l'un d'entre eux a des conséquences pour les autres.

Partie 2

Contexte de la problématique

2.1 Présentation de la stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance

Selon la démarche "One Health" de l'OMS, la France a adopté en 2016 une feuille de route interministérielle visant à coordonner les actions sur la santé environnementale, animale et humaine. Ces dernières sont intégrées dans la Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance, présentée le 07 février 2022 [33].

Concernant les pharmaciens d'officine, elle définit les objectifs suivants :

- Renforcer l'utilisation d'outils existants d'aide à la prescription par les professionnels de santé pour promouvoir les bonnes pratiques (encourager le recours aux tests rapides d'orientation diagnostique angine et les prescriptions conditionnelles).¹
- Limiter la pollution environnementale lors de l'utilisation des antibiotiques (délivrance à l'unité des antibiotiques appelée DAU).²
- Définir des indicateurs de délivrance des antibiotiques s'intégrant dans la volonté de promouvoir l'interprofessionnalité entre les prescripteurs et les pharmaciens d'officine de ville et en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD). Il est demandé à ce que cette réflexion soit réalisée au sein d'un groupe de travail intégrant les parties prenantes de la Mission ministérielle de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance du Ministère de la Santé et des Solidarités.

2.2 Formulation de l'hypothèse de recherche et des objectifs de travail

Nous avons évalué à ce jour la place du pharmacien dans les trois axes d'orientation définis par la Stratégie Nationale 2022-2025. Pour cela, nous avons fait l'analyse de prescriptions pour évaluer l'implication de l'officine dans ces différents objectifs :

- Pour le premier, nous avons évalué la stratégie thérapeutique en comparant les ordonnances aux recommandations de prescription actuellement en vigueur. La plupart du temps, l'indication de la prescription demandait la confirmation par les résultats des prélèvements biologiques du patient. De plus, de par l'élimination rénale des antibiotiques, la valeur de la fonction rénale était systématiquement comparé au dosage du

1. Arrêté du 29 juin 2021 fixant les conditions de réalisation des tests rapides oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A par les pharmaciens d'officine

2. Arrêté du 1er mars 2022 portant création de la liste des spécialités pouvant être soumises à une délivrance à l'unité en application de l'article R. 5132-42-2 du code de la santé publique

médicament prescrit. Le but était de déterminer sur l'échantillon étudié, la part de patients qui aurait nécessité une adaptation de posologie de leur antibiotique, et d'en comprendre les conséquences.

- Pour le deuxième, nous avons évalué la pertinence d'une DAU au sein de la cohorte. Pour comprendre l'impact de cette mesure, nous nous sommes intéressés à l'observance des patients.
- Pour le troisième objectif, nous avons présenté des exemples d'indicateurs de bonnes pratiques qui permettent d'évaluer les deux points ci-dessus.

Partie 3

Matériel et méthodes

3.1 Déroulé de l'étude

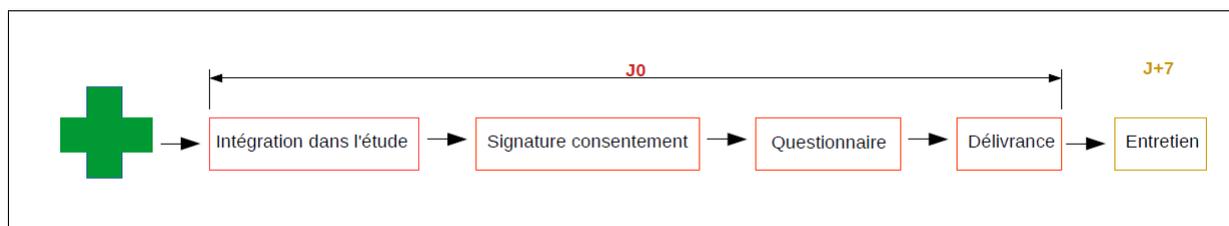


FIGURE 3.1 – Présentation du déroulé de l'étude

L'étude voulait que pour chaque patient ayant validé les critères d'inclusion et signé le consentement, un questionnaire soit complété lors de la délivrance de l'antibiotique. L'analyse de l'ordonnance était réalisée a posteriori. Un entretien téléphonique était organisé à J+7.

3.1.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient définis comme suit : toute personne âgée de plus de 18 ans avec une prescription d'antibiotiques par voie orale (comprimés, gélules, sachets) et suivie au laboratoire Inovie CBM. Le recrutement a été effectué dans 3 pharmacies : Pharmacie des Pyrénées à Muret (Haute-Garonne), Pharmacie de la Rue Principale à Portet-sur-Garonne (Haute-Garonne) et Pharmacie Fabre à Samatan. L'étude a été conduite entre janvier et octobre 2022.

3.1.2 Rédaction du formulaire de consentement

Pour rentrer dans l'étude, le consentement libre et éclairé du patient était obligatoire. Pour ce faire, lors de la délivrance du questionnaire, une fiche de consentement était jointe. La fiche de consentement se situe est consultable dans l'annexe B.

3.1.3 Questionnaire

Le questionnaire comprend trois parties :

- Situation du patient : sexe, âge, date de la dernière prise de sang et connaissance de la valeur de la fonction rénale.
- Situation de la prise en charge : nom de l'antibiotique prescrit, connaissance de la raison de cette prescription, réalisation d'un prélèvement biologique, difficultés ressenties pour le suivi de l'ordonnance.

- Antécédents infectiologiques du patient : prise de l'antibiotique prescrit dans les six derniers mois, prise d'autres antibiotiques dans les six derniers mois, information relative à observance des traitements antibiotiques antérieurs.

Questionnaire destiné aux patients avec une prescription d'antibiotiques

Auteur : Anne-Laure VILLEMUR
Thèse d'exercice - Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie - 2021/2022
Faculté des sciences pharmaceutiques - Université Paul Sabatier Toulouse 3

Ce questionnaire s'inscrit dans le cadre d'une thèse d'exercice de pharmacie dont le but est d'évaluer l'impact des pratiques de prescription actuelle sur le risque d'antibiorésistance.
Le traitement des données se fera de manière anonyme. Aucune information ne vous sera demandée sur votre identité.
Le temps de réponse est évalué à une dizaine de minutes.

Date du jour :

Votre situation

- 1) Quel est votre sexe ? Homme Femme
- 2) Quel âge avez-vous ?
- 3) De quand date votre dernière prise de sang ?
- 4) Connaissez-vous la valeur de votre fonction rénale ? Oui mL/min/1,73m² Non

Votre prise en charge

- 5) Connaissez-vous le nom de l'antibiotique que votre médecin vous a prescrit ? Oui Non
Notez son nom :
- 6) Savez-vous pour quelle raison cet antibiotique vous a été prescrit? Oui Non
Si oui, laquelle ?
- 7) Avez-vous réalisé un prélèvement biologique en lien avec cette pathologie ? Oui Non
De quand date-il ?
- 8) L'ordonnance vous semble t-elle simple à suivre ? Oui Non
Si non, pourquoi ?
 « J'ai peur de me tromper dans le nombre de comprimés à prendre »
 « Je n'ai pas compris comment conserver le médicament »
 « Je ne comprends pourquoi je dois prendre ce médicament pendant tout ce temps »
 Autre. Complétez « »

Vos antécédents

- 9) Avez-vous déjà pris ce médicament au cours de ces six derniers mois ? Oui Non
Pour quelle raison ?
- 10) Avez-vous pris d'autres antibiotiques ces six derniers mois ? Oui Non
Notez le(s) nom(s) :
- 11) Était-ce de votre initiative ou de celle du médecin ?
- 12) Avez-vous déjà arrêté un traitement par antibiotiques avant la fin du traitement ? Oui Non
Si oui, pourquoi ?
 « Je me sentais mieux, je ne voyais pas l'intérêt de continuer à prendre le médicament »
 « Je ne supportais plus les effets indésirables du médicament » Décrivez (exemple : diarrhées, douleurs aux tendons)
- 13) Avez-vous d'autres commentaires ?

Merci pour votre participation.

FIGURE 3.2 – Questionnaire à remplir lors de la délivrance de l'antibiotique

3.1.4 Analyse de la délivrance

L'analyse des délivrances était effectuée une fois par semaine. Pour chaque ordonnance, elle consistait à vérifier l'exactitude du médicament, du dosage et de la posologie délivrés par rapport à la prescription et de relever le nombre de comprimés délivrés.

3.1.5 Entretien à une semaine

À la date de fin de la prescription, le patient était appelé afin de connaître plusieurs informations concernant :

- Le suivi du traitement : le patient a-t-il pu respecter la prescription correctement ?
- Les prélèvements effectués : a-t-il reçu le résultat de son prélèvement ? Son traitement a-il été modifié avec ce complément d'information ?
- L'issue du traitement : que va faire le patient des comprimés restants ?

3.2 Méthode pour l'analyse pharmaceutique

L'analyse de la stratégie thérapeutique s'appuie sur les déclarations du patient dans le questionnaire. Elle concerne plus particulièrement les questions 3 et 4 de la partie "Situation" ainsi que 5, 6 et 7 de la partie "Votre prise en charge". Dans l'annexe E, se trouve pour chaque patient, l'indication et l'ordonnance réalisée. L'interrogation de la prescription s'établit sur les points suivants :

- La prescription est-elle obligatoire dans l'indication relevée?
- Est-il prescrit le bon médicament?
- Le dosage du principe actif est-il correct?
- La posologie est-elle conforme aux recommandations?
- Le patient a-t-il une insuffisance rénale nécessitant une adaptation de posologie?
- L'indication nécessite-elle un prélèvement biologique? Si oui, les résultats du prélèvement confirme-t-ils la prescription? Pour cette dernière interrogation, la réponse du patient lors de l'entretien téléphonique était prise en compte, en plus du fait que les résultats en lien avec la pathologie traitée, étaient demandés au laboratoire d'analyses médicales.

3.2.1 Choix des ressources

Pour permettre une plus grande précision dans l'interprétation des résultats, le choix a été fait de comparer lorsque cela était possible, l'ordonnance aux recommandations émises par deux ressources distinctes. Dans le cas des prescriptions bucco-dentaires, il existe qu'une seule recommandation nationale. Le choix a été fait de ne s'appuyer que sur celle-ci. Dans l'annexe E, les cellules concernées sont notées "Pas de ressource".

Pour la première source de référence, Antibioclic était consulté de manière systématique. En effet, c'est un outil largement utilisé en officine, indépendant de l'industrie pharmaceutique, basé sur les recommandations des autorités sanitaires (exemples : Haute Autorité de Santé ou HAS, ANSM) et des sociétés savantes françaises (exemples : Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). Malheureusement, cette source ne disposait pas de recommandations pour toutes les ordonnances traitées. Dans ce cas, tout comme pour la deuxième source de référence, le choix de référence se faisait en fonction de la pertinence de la recommandation et de sa date de mise à jour dans les bases de données suivantes :

- Vidal recos : il s'agit d'une synthèse des recommandations thérapeutiques de l'ANSM, de l'HAS et des sociétés savantes françaises et internationales.
- Sociétés savantes (Société Française de Dermatologie, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société de Pneumologie de Langue Française, Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie).
- Recommandations de Bonnes Pratiques établies par la Haute Autorité de la Santé (Prise en charge des infections cutanées, Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes, Prise en charge en ambulatoire dans le cadre du Coronavirus Disease 19 (COVID-19)).
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

Concernant l'adaptation du traitement, la valeur de la fonction rénale était comparée avec deux sources :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : il s'agit d'une synthèse concernant les indications, les contre-indications, les effets indésirables, etc d'un médicament. Il est fixé par l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Le Guide de Prescription et Rein (GPR) : les recommandations concernent les posologies usuelles et celles à adapter à la fonction rénale. Elles sont issues d'un travail avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), et sont basées sur l'*evidence based medicine*.

Chaque ordonnance a été analysée au moment où la prescription a été réalisée. Lorsqu'il s'agissait d'une prescription probabiliste (suspicion d'une infection nécessitant la mise en place d'un antibiotique sans avoir les résultats du prélèvement infectiologique), l'analyse de la prescription était basé sur les recommandations formulées pour les prescriptions probabilistes.

Au contraire, lorsqu'il s'agissait d'une prescription d'un antibiotique nécessitant une analyse infectiologique, et pour laquelle les résultats étaient disponibles, l'analyse de l'ordonnance utilisait les recommandations formulées pour les traitements appelés de relais après consultation de l'antibiogramme.

3.2.2 Détermination de la conformité d'une ordonnance

La prescription est déclarée non-conforme dans cas suivants :

- indication ne nécessitant pas d'une prescription d'antibiotique
- dosage et/ou posologie inexacte
- prélèvement biologique nécessaire mais non-effectuée
- adaptation posologique nécessaire mais non-effectuée

Dans le cas où les ressources utilisées étaient contradictoires sur une ou plusieurs de ces informations, le choix a été fait de conclure sur la conformité de l'ordonnance avec la source la plus récente.

3.3 Méthode d'analyse de la pollution environnementale

Évaluation de l'inobservance

L'analyse de l'observance des patients requiert les réponses aux questions 8 "L'ordonnance vous semble-elle simple à suivre?" et 12 "Avez-vous déjà arrêté un traitement par antibiotiques avant la fin du traitement?" du questionnaire. Elle utilise également l'entretien téléphonique effectué *a posteriori* de la délivrance avec les questions "Avez-vous pu prendre votre traitement jusqu'à la date de fin?" et "Qu'allez vous faire des comprimés vous restant à la maison?". Aussi, lors de l'analyse de la délivrance effectuée *a posteriori*, l'historique des délivrances sur le logiciel de travail de la pharmacie était consulté. Ceci dans un but de comparer la déclaration du patient aux questions 9 : "Avez-vous déjà pris ce médicament au cours de ces six derniers mois?" et 10 : "Avez-vous pris d'autres antibiotiques ces six derniers mois?" du questionnaire, par rapport aux informations relayées par le logiciel travail. Le but était de vérifier que le patient sache se rappeler correctement de son recours aux traitements antibiotiques.

Évaluation de l'utilité de la délivrance des antibiotiques à l'unité

L'analyse de l'utilité de la DAU s'appuie sur les déclarations du patient dans le questionnaire. Elle concerne les questions 9 "Avez-vous déjà pris ce médicament au cours de ces six derniers mois?", 10 "Avez-vous pris d'autres antibiotiques ces six derniers mois?" et 11 "Était-ce de votre initiative ou de celle du médecin?" de la partie "Vos antécédents". Dans l'annexe F, se trouve pour chaque patient, le nombre de comprimés antibiotiques devant être délivrés suivant la prescription, le nombre de comprimés ayant été délivrés et le nombre de comprimés restants supposés après le suivi correct de l'ordonnance.

3.4 Méthode d'analyse des indicateurs de délivrance

3.4.1 Évaluation de l'analyse pharmaceutique

L'évaluation de la stratégie thérapeutique est détaillée par différentes informations. Tout d'abord, la part des ordonnances conformes et non-conformes sans besoin des résultats des analyses bactériologiques figure dans un diagramme type camembert. Sur celui-ci, figure également la part des ordonnances nécessitant les résultats des prélèvements bactériologiques pour conclure au bon respect des recommandations. Ce pourcentage d'ordonnances est décomposé et répertorié pour chaque domaine, dans un tableau. Le détail des prélèvements bactériologiques nécessaires, ainsi que leurs résultats figure dans l'annexe E.

La conformité des ordonnances après consultation des résultats des prélèvements bactériologiques est schématisée dans un diagramme type camembert. Les points de rejets de toutes les ordonnances de l'échantillon sont illustrés par un diagramme de Sankey. Le détail du nombre de prescriptions rejetées par domaine de pathologies atteint est repris dans un tableau.

3.4.2 Évaluation de la pollution environnementale

Indicateurs de l'inobservance

La comparaison entre la déclaration des patients aux questions 9 et 10 et la consultation de l'historique des délivrances avec le logiciel travail était noté lorsque une différence était mise en valeur. Celles-ci sont retranscrites sous forme de pourcentages. Le pourcentage et le détail des réponses aux questions 8 et 12 ainsi que celles de l'entretien téléphonique sont inscrits dans un tableau.

Indicateurs de l'évaluation de la délivrance des antibiotiques à l'unité

Les résultats concernant l'utilité de la DAU figurent dans un diagramme. Celui-ci met en évidence, avec une échelle regroupant de 3 en 3, le nombre de comprimés délivrés en plus que nécessaire chez les patients suivis pour l'étude. Pour avoir une représentation plus générale, le calcul de la moyenne du nombre de comprimés délivrés en plus par patient a été calculé pour la totalité de l'échantillon.

3.5 Exclusion

Au total, cinq patients ont été exclus de l'étude pour les raisons suivantes :

1. Trois patients ont été exclus car un avis d'infectiologie était requis :
 - Patient souffrant d'une adénite à *Staphylococcus Aureus* Méthyl Sensible (étude en cours du diagnostic de leucocidine de Panton- Valentine avec protocole de décolonisation du portage de *Staphylococcus Aureus* causée par une leucémie myélomonocytaire chronique en attente d'allogreffe).
 - Pneumopathie bibasale chez un patient greffé hépatique.
 - Suspicion d'une cystite avec prescription de fluoroquinolones chez une patiente avec de multiples comorbidités : transplantation rénale sur polykystose rénale en 2013, colite à *Clostridium difficile* nécessitant une greffe fécale en 2021 et découverte en janvier 2021 d'un carcinome épidermoïde du poumon.
2. Antibio prophylaxie : cas d'une patiente avec une prescription de deux doses de fosfomycine afin qu'elle puisse se traiter si besoin lors de son voyage au Vietnam.
3. Nécessité de l'avis d'un biologiste médical pour aider à l'interprétation de l'antibiogramme : patiente souffrant d'une cystite aiguë simple, sans facteurs de risque, à *Escherichia coli* avec prescription de fluoroquinolones (compréhension de la prescription avec l'interprétation des CMI des autres antibiotiques).

A partir d'ici, tous les résultats seront analysés sur la base d'un échantillon de 40 patients.

3.6 Encadrement réglementaire de l'étude

3.6.1 Maintien de la confidentialité des données

Le laboratoire étant tenu au secret médical, un projet d'accord de confidentialité (annexe C) a été signé par le Pr. Peggy GANDIA agissant en qualité de professeur titulaire de l'Université Paul Sabatier et Anne-Laure VILLEMUR elle-même. Ce document interdisant de divulguer des informations concernant les données de santé des patients recrutés, a été transmis à Mr. Amaury ALRIC, agissant en qualité de qualicien au sein du laboratoire Inovie Biofusion.

De plus, un engagement de confidentialité établi par le laboratoire, a été complété et signé avec les dates auxquelles la collecte des données a été réalisée. La signature de ce document engage à respecter la confidentialité des informations médicales que Mme Anne-Laure VILLEMUR pouvait être amené à connaître dans le cadre de ses interventions au sein du laboratoire.

Afin de valider l'inscription dans l'étude, le patient devait fournir après lecture du document, son consentement écrit et le signer (voir annexe B).

3.6.2 Réalisation d'une analyse d'impact à la protection des données

Afin d'établir un traitement des données respectueux de la vie privée et conforme au Règlement Général de la Protection des Données, le logiciel "Privacy Impact Assessment" mis à disposition par la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été utilisé. Le fichier est répertorié dans l'annexe D.

L'Analyse d'Impact sur la Protection des Données se décompose en trois parties :

- Description détaillée du traitement des données mis en œuvre (objet de l'étude, responsables, référentiels applicables, cycle de vie des données, supports utilisés).
- Évaluation juridique de la nécessité et de la proportionnalité concernant les principes et les droits fondamentaux (finalités du traitement, durée de conservation des données, information et droits des personnes).
- Évaluation des risques sur la sécurité des données et leurs impacts potentiels sur la vie privée afin de déterminer des mesures nécessaires pour les protéger (anonymisation, mot de passe, minimisation des données, sécurité de l'exploitation).

Partie 4

Résultats

4.1 Présentation de l'échantillon

4.1.1 Présentation de la cohorte de patients

Au total, 40 patients ont été inclus dans l'étude, réparti avec 48% d'hommes et 51% de femmes. La majorité des patients sont situés dans la tranche d'âge 60 ans et plus. La moyenne d'âge de l'échantillon est 57 ans. Le patient le plus jeune a 22 ans et le plus âgé a 81 ans.

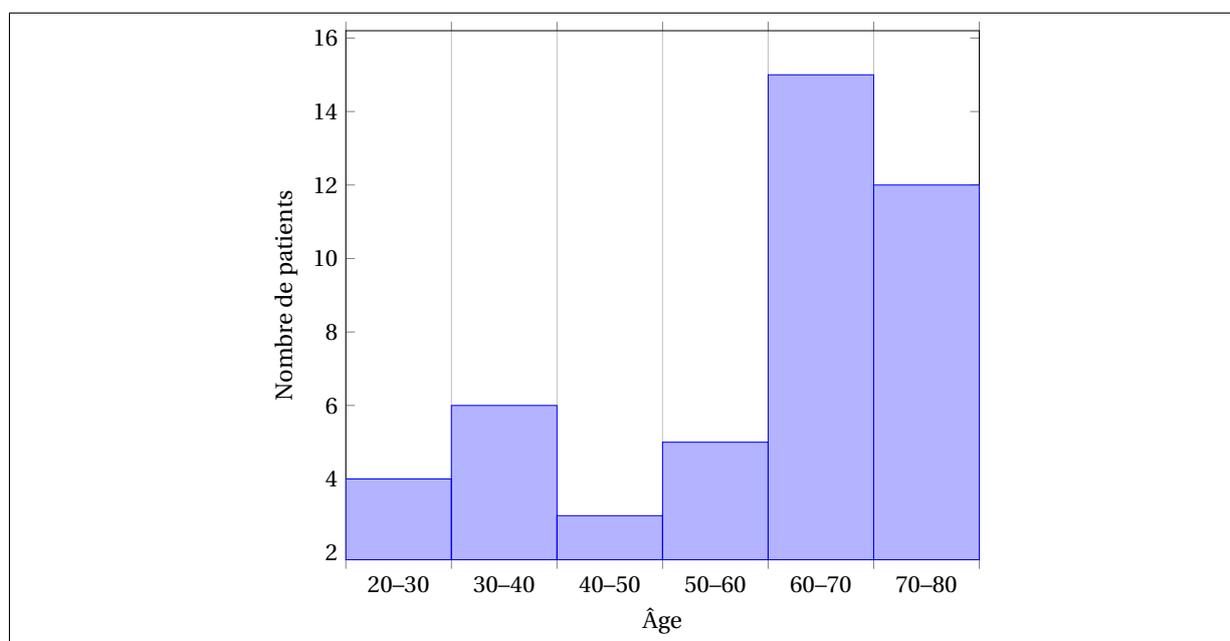


FIGURE 4.1 – Histogramme des âges des patients recrutés
Dans cette figure, la répartition des âges est effectuée par tranches de dix années.

4.1.2 Présentation des prescripteurs

Chaque patient avait une ordonnance. Les ordonnances ont été rédigées par 26 médecins généralistes; 8 médecins spécialistes dont 2 pneumologues, 3 urgentistes, 2 stomatologues, 1 dermatologue et 6 chirurgiens-dentistes.

4.2 Résultats concernant la stratégie thérapeutique

4.2.1 Vérification de l'adaptation de la posologie au bilan rénal

Le travail d'analyse porte sur 40 ordonnances. Comme dit précédemment, chacune d'entre elles a été comparée à la valeur de la fonction rénale, du fait de l'élimination rénale de la majorité des antibiotiques. L'HAS [34] définit la maladie rénale chronique à partir du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé et la présence de marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois). Elle la classe en cinq stades repris ci-dessous :

- stade 1 : $DFG > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$: maladie rénale chronique avec DFG conservé ou augmenté
- stade 2 : $60 < DFG < 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$: maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
- stade 3A : $45 < DFG < 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ et stade 3B : $30 < DFG < 44 \text{ ml/min/1,73m}^2$: insuffisance rénale chronique modérée
- stade 4 : $15 < DFG < 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$: insuffisance rénale chronique sévère
- stade 5 : $DFG < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$: insuffisance rénale chronique terminale

Au sein de l'échantillon, 12 patients sont atteints d'insuffisance rénale chronique dont 8 en stade 2 et 4 en stade 3.

Parmi ces 12 patients, 1 patient a une prescription qui aurait nécessité une adaptation de posologie. En effet, il s'agit d'un patient atteint d'une insuffisance rénale modérée avec un DFG estimé avec la formule de Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration (CKD-EPI) à $48,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pour lequel il a été prescrit de la Levofloxacin 500 mg à la posologie de 1 comprimé par jour pendant 15 jours. Selon le RCP du médicament [35], l'adaptation de posologie doit être réalisée à partir d'une clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault) $< 50 \text{ ml/min}$. Pour un apport du médicament à $500 \text{ mg} / 24 \text{ h}$, la dose de charge doit être de 500 mg puis les doses d'entretien doivent être de 250 mg toutes les 12 à 24h selon le type d'infection. La source GPR relate les mêmes informations.

4.2.2 Vérification de la conformité des ordonnances par rapport aux recommandations

Après avoir consulté le DFG de chaque patient, les prescriptions ont été comparées avec deux sources. Il est important de souligner qu'Antibioclac comportait des recommandations pour 70% des ordonnances. À l'exception d'un patient, les recommandations coïncidaient pour toutes les ordonnances. Dans le cas de ce dernier, la recommandation la plus récente a été retenue. Pour chaque domaine de pathologie, le détail des diagnostics ainsi que les prescriptions respectives et les recommandations utilisées sont disponibles dans l'annexe E.

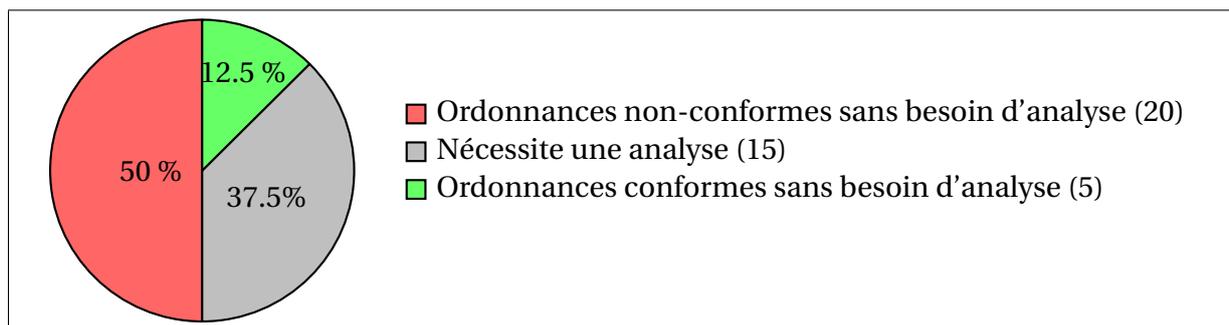


FIGURE 4.2 – Résultats généraux : répartition de la conformité des ordonnances

A cette première étape de l'analyse, les ordonnances sont comparées à la valeur de la fonction rénale du patient pour vérifier sa capacité d'élimination du médicament. De plus, ces dernières sont analysées par rapport à deux sources reprenant les recommandations de prescription actuellement en vigueur. Nous pouvons constater que 50% des ordonnances sont rejetées sans même nécessiter un résultat infectiologique.

Parmi les 40 ordonnances, 15 (37,5%) ne peuvent être interprétées sans analyse biologique. Au contraire, 25 (32,5%) ordonnances ne nécessitent pas des résultats infectiologiques pour la validation pharmaceutique. L'analyse de ces ordonnances n'a pas nécessité la consultation des prélèvements infectiologiques car il s'agissait de prescriptions probabilistes. Comme l'analyse a été réalisée au moment de la rédaction de l'ordonnance, et non *a posteriori*, la vérification de leur conformité demandait seulement la comparaison aux recommandations en vigueur. Au total, sur ces 25 ordonnances, 20 (80%) sont invalides. Le diagramme présenté ci-dessous illustre les raisons de ces non-conformités.

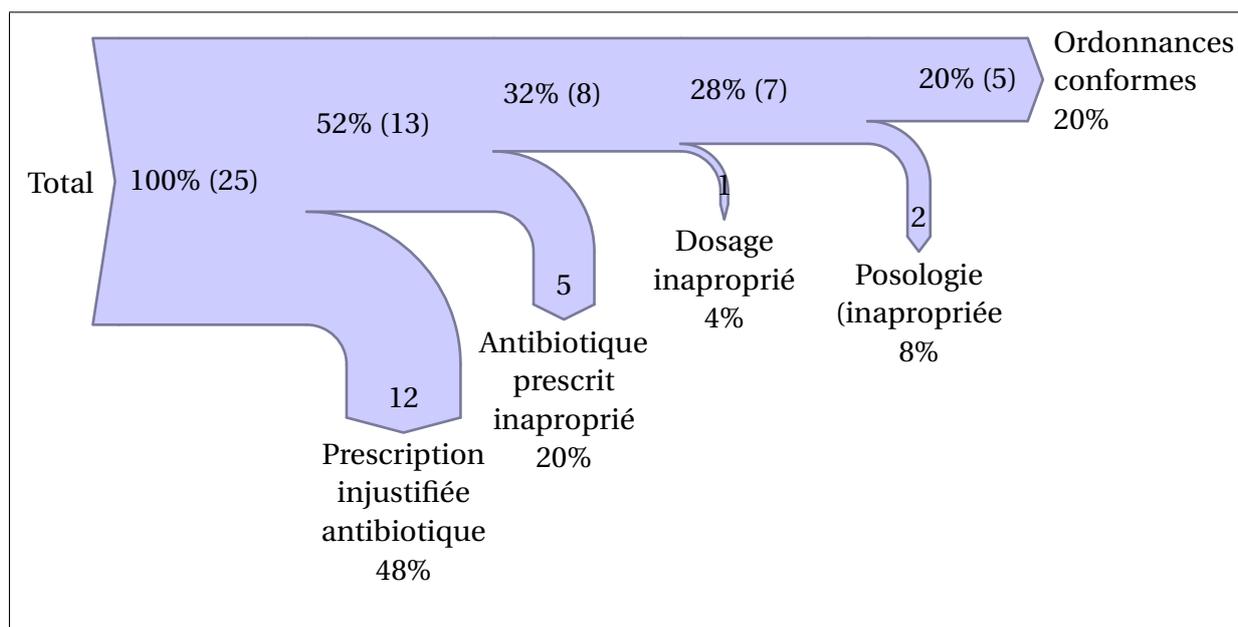


FIGURE 4.3 – Proportion des ordonnances rejetées à chaque niveau de contrôle de l'analyse
Lorsque l'antibiotique est prescrit au mauvais dosage, il est classé dans "Dosage inapproprié". Lorsque la durée de prescription ou le nombre de prises journalières sont non-conformes aux recommandations, l'ordonnance est classée dans "Posologie inappropriée". La part des ordonnances conformes parmi celles ne nécessitant pas de prélèvement infectiologique est de 20%. Les ordonnances sont principalement rejetées du fait d'une prescription d'antibiotiques injustifiée pour la pathologie diagnostiquée.

Parmi les 25 patients ne nécessitant pas d'exploration infectiologique, nous pouvons voir que 48% des patients ont une prescription d'antibiotiques injustifiée. Cette part est notamment représentée par les prescriptions de la sphère des voies aériennes hautes et bucco-dentaires.

Concernant les pathologies des voies aériennes inférieures, les ordonnances rejetées proviennent majoritairement du fait que des antibiotiques ont été prescrits dans des indications telles que la bronchite, ne nécessitant qu'un traitement symptomatique, selon Antibiotic et le Vidal recos.

Pour rappel, selon les recommandations de l'ANSM de 2011 [36], les prélèvements microbiologiques en bucco-dentaire ne sont pas justifiés en pratique courante. En effet, les actes nécessaires pour les patients recrutés dans l'étude étaient le traitement d'abcès dentaires, de cellulite ou de l'antibioprophylaxie dans le cadre d'avulsions dentaires.

Cependant, afin de valider ou de rejeter l'ordonnance, l'historique du patient était primordial car la prescription d'antibiotiques est recommandée seulement chez les patients suivants :

- Immunodépression congénitale ou acquise (décision en concertation avec les médecins concernés). Ceci était le cas pour le patient 22 de l'étude (voir annexe E) justifiant la prescription d'un antibiotique pour le traitement d'un abcès dentaire.
- Patients atteints de cardiopathies à haut risque d'endocardite infectieuse.¹

Pour les 52% de patients restants, 5 n'ont pas reçu le traitement de première intention. Il s'agit par exemple de la prescription probabiliste d'une monodose de sulfaméthoxazole 800mg / triméthoprime 160 mg dans le cadre d'une suspicion d'infection urinaire masculine. Dans ce cas-là, les deux recommandations consultées (Antibiocliv et Vidal Recos) suggèrent la prescription de fluoroquinolones en attendant les résultats de l'antibiogramme.

L'ordonnance délivrée avec un dosage inapproprié a été traitée ci-dessus. Pour rappel, elle concerne un surdosage en rapport à la valeur de la fonction rénale altérée du patient.

Les deux derniers patients ont pris leur antibiotique avec une posologie plus forte que celle recommandée. Les deux ordonnances concernent le domaine bucco-dentaire. Pour exemple, pour l'un des patients, l'indication était une antibioprofylaxie pour l'avulsion des dents de sagesse chez une personne saine sans comorbidités. Il a été prescrit la prise d'amoxicilline à 2g par jour pendant 6 jours alors que l'ANSM recommande une prise d'un gramme une heure avant l'intervention. Le deuxième patient concerné est le numéro 22, cité précédemment. Dans ce cas-là, malgré le choix approprié de l'amoxicilline-acide clavulanique en deuxième choix de traitement (suite au fait que l'amoxicilline en première intention n'ait pas été suffisant), la durée de traitement prescrite était un jour trop long (8 jours) par rapport aux recommandations de l'ANSM (7 jours).

1. Prothèse valvulaire mécanique ou bioprothèse ou matériel étranger pour une chirurgie valvulaire conservatrice (anneau prothétique); antécédent d'endocardite infectieuse; cardiopathie congénitale cyanogène non opérée ou dérivation chirurgicale pulmonaire-systémique, opérée mais présentant un shunt résiduel, opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée, sans fuite résiduelle, seulement dans les 6 mois suivant la mise en place, opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée avec shunt résiduel.

4.2.3 Conformité des ordonnances requérant les résultats infectiologiques

Cette partie concerne les 37,5% d'ordonnances mises en évidence dans la figure 4.2. Ce sont les ordonnances pour lesquelles les résultats des prélèvements biologiques sont nécessaires, afin de valider leur conformité auprès des recommandations. Dans un premier temps, le choix a été fait d'évaluer par domaine, le pourcentage d'ordonnances nécessitant les résultats d'infectiologie pour leur interprétation ainsi que le type de prélèvement requis. Le tableau 4.1 en résume les informations. Le détail exhaustif est présenté dans l'annexe E.

Domaine	Ordonnances	Type analyses
Voies aériennes inférieures	16.70%	Expectorations + BK + aspirations
Uro-génital	50.00%	ECBU + antibiogramme
Bucco-dentaire	0.00%	Non-concerné
Voies aériennes supérieures	71.43%	TROD angine + TAG COVID-19
Digestif	100.00%	Coproculture
Cutané	50.00%	Prélèvement cutané sur abcès

TABLE 4.1 – Proportion des ordonnances et type d'analyses demandées en fonction du domaine infectiologique

Tous les domaines sont concernées mis à part celui bucco-dentaire pour lequel les recommandations de l'ANSM ne demandent pas de prélèvement biologique pour le traitement des indications relevées chez les patients de l'échantillon. Tous les examens ont été réalisés au sein du laboratoire d'analyses médicales CBM mis à part les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) angine et les TAG COVID-19 qui ont été mis à disposition dans les cabinets médicaux et les officines.

La consultation des résultats d'infectiologie du laboratoire CBM a permis d'évaluer la conformité des ordonnances. Afin d'illustrer leur répartition, le même type de diagramme à forme de camembert est réalisé.

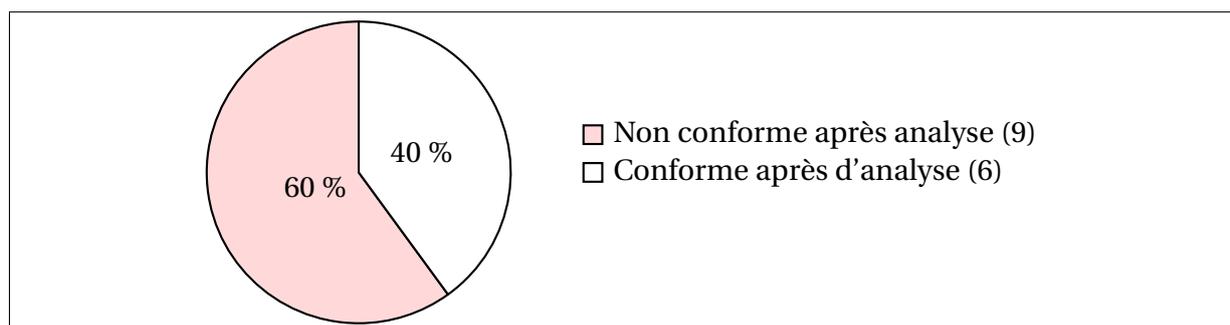


FIGURE 4.4 – Résultats après analyse bactériologique : répartition de la conformité des ordonnances Parmi les 9 ordonnances classées non-conformes, 3 n'ont pas fait l'objet d'un prélèvement. Elles ont été conclues non-conformes selon les critères définies dans le chapitre Matériels et Méthodes.

Tous domaines confondus, le diagramme met en valeur le fait que l'apport des analyses bactériologiques permet de rejeter 60% des ordonnances nécessitant un prélèvement. Il est important de mettre en rapport ces résultats avec le tableau 4.1.

Sphère uro-génitale 50% des ordonnances rédigées pour des pathologies de la sphère uro-génitale nécessitent un prélèvement. L'autre moitié n'est pas concernée car il s'agit de

prescriptions probabilistes. Comme défini plus haut, elles ont fait l'objet d'une analyse dans la temporalité de la prescription, donc selon les recommandations formulées exclusivement pour les prescriptions probabilistes. Parmi les ordonnances pour lesquelles les résultats d'infectiologie sont requis, 2/3 d'entre elles sont non-conformes. Ce chiffre émane du tableau présenté dans l'annexe E, d'après les prescriptions d'uro-génitales figurant dans celui-ci. Il s'agit par exemple d'une patiente pour laquelle il lui est prescrit un sachet de fosfomycine tous les 15 jours depuis 2 ans, suite au diagnostic d'une bactériurie asymptomatique. À ce jour, la SPILF recommande le traitement avant une procédure urologique invasive programmée ou chez les femmes à partir du 4^e mois de grossesse.

Parmi toutes les ordonnances de la sphère uro-génitale (requérant ou pas les résultats d'infectiologie), 58,33% sont non-conformes.

Sphère des voies aériennes inférieures

L'apport des analyses infectiologiques a été nécessaire pour 16,70% des ordonnances. En effet, il s'agit d'un patient pour lequel les prélèvements (expectorations, BK, aspirations) avaient pour but d'éliminer la présence d'un pathogène (bactérien, virologique, parasitologique ou mycologique) avant instauration d'un traitement par azithromycine chez un patient BPCO exacerbateur fréquent, selon un protocole validé par la Société Française de Pneumologie de Langue Française.

Au total dans le domaine des pathologies des voies aériennes inférieures, 83,30% des ordonnances sont non-conformes dû principalement au fait qu'un traitement antibiotique a été introduit sur des pathologies telles que des bronchites aiguës ne le nécessitant pas.

Sphère des voies aériennes supérieures

71,43% des ordonnances requiert une analyse infectiologique. En effet, dans l'échantillon, ces prescriptions concernaient le diagnostic d'angine ou d'infection à la COVID-19. Ces prélèvements peuvent être réalisés dans un cabinet médical ou au sein de la pharmacie d'officine contrairement à tous les autres domaines. Pourtant, au sein de l'échantillon, aucune ordonnance n'a bénéficié d'une prescription conditionnelle sous la réserve d'un TROD angine positif. Ceci est expliqué par le fait que pour deux ordonnances, la prescription d'antibiotiques a fait suite à la confirmation d'une angine bactérienne par le Streptotest réalisé directement dans des cabinets médicaux. Pour le cas des deux autres ordonnances, le premier patient n'a pas souhaité réaliser l'examen. Le deuxième s'est présenté à la pharmacie avec une prescription de clarithromycine 250mg pendant 5 jours pour un diagnostic d'angine. Celui-ci a fait l'objet, sur la base du volontariat du patient, d'un TROD angine. Malgré un résultat qui s'est avéré négatif, le médecin généraliste a confirmé la prescription. Pour rappel, l'HAS ne recommande aucune antibiothérapie en cas d'infection à la COVID-19.

Au total, pour l'atteinte des voies aériennes supérieures, le tableau 4.2 montre que 57,14% des ordonnances sont non-conformes. Dans plus de 70% des cas (annexe E), nous venons de voir que la non-conformité des ordonnances est majoritairement basé sur le résultat des tests rapides d'orientation diagnostique.

Sphère cutanée : les prélèvements dans le domaine cutané font défaut. Parmi les 3 ordonnances rejetées, 2 patients auraient dû nécessiter d'un prélèvement biologique selon l'HAS, par rapport au traitement de leur abcès cutané. La troisième prescription a été rejetée en rapport au choix de traitement, ne relevant pas de celui de première intention, selon Antibioclic et l'HAS. Ainsi, au total, 75% des prescriptions dermatologiques sont considérées non-conformes.

Domaine	Pourcentage de non-conformité
Voies aériennes inférieures	83.30 %
Uro-génital	58.33 %
Bucco-dentaire	100.00 %
Voies aériennes supérieures	57.14 %
Digestif	0.00 %
Cutané	75.00 %

TABLE 4.2 – Pourcentage de non-conformité des ordonnances selon le domaine infectiologique traité

Le domaine digestif contenait qu'une seule ordonnance, et celle-ci est conforme.

4.3 Résultats concernant la pollution environnementale

La présence des antibiotiques dans l'environnement (sols, eaux, nappes phréatiques) et les produits d'origine animale sont à l'origine d'une toxicité des écosystèmes et d'une pression de sélection favorisant l'apparition et la diffusion de l'antibiorésistance. Pour permettre le contrôle de cette pollution, une solution proposée par le gouvernement français est celle de la DAU par le pharmacien d'officine. L'étude menée a permis d'évaluer cette hypothèse au sein de la cohorte de patients, par le suivi de leur observance du traitement.

4.3.1 Évaluation de la délivrance des antibiotiques à l'unité

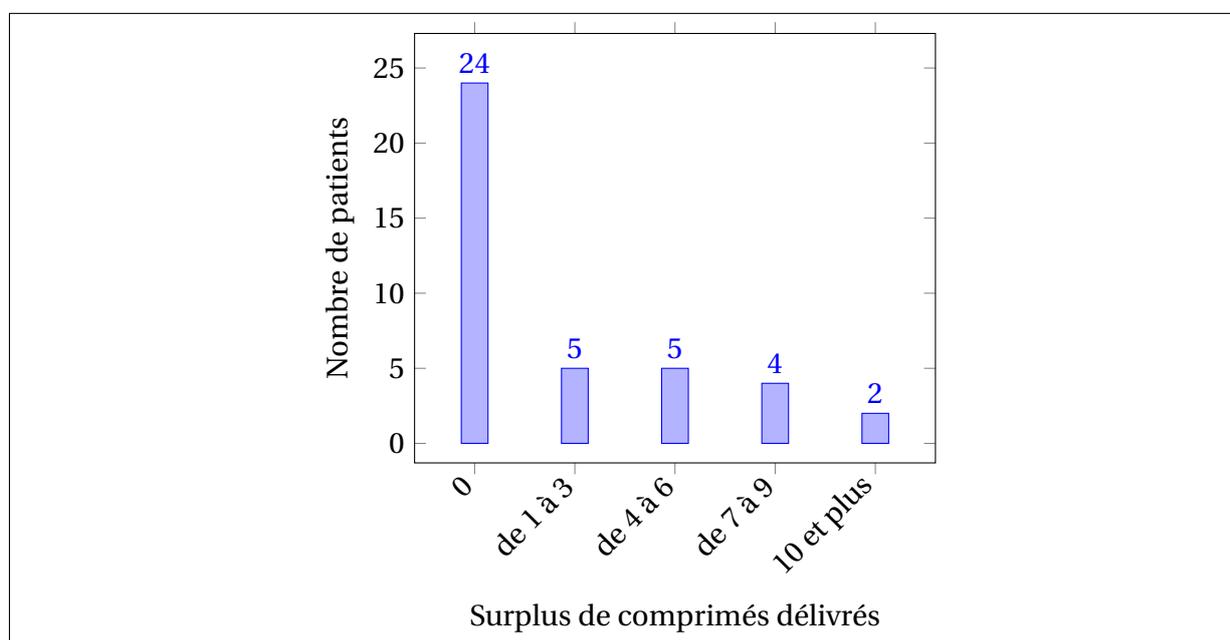


FIGURE 4.5 – Évaluation du surplus d'antibiotiques délivrés

Dans cette figure, la répartition du nombre de comprimés délivrés en surplus a été regroupée par tranches de trois comprimés

En moyenne, le nombre de comprimés délivrés en plus que ce que nécessitait la prescription est de 2,45 comprimés par patient. La majorité des patients (62,5%) n'ont pas eu de surplus d'antibiotiques délivrés. Cependant, 27,5%, soit presque un tiers des patients de l'échantillon, ont eu au moins 4 comprimés ou plus de délivrés en trop, dont 2 patients avec 10 comprimés ou plus.

4.3.2 Résultats de l'évaluation de l'inobservance

Au moment du remplissage du questionnaire			
Question	Taux de réponse	Justifications	
L'ordonnance vous semble t-elle simple à suivre ?	Oui	100,00 %	
		92,50 %	
	Non	7,50 %	Prescription concomitante de budésonide en inhalation
			Sortie d'hospitalisation avec changement du traitement chronique
		Colostomie : non-connaissance de la compatibilité avec la prescription antibiotique	
Avez-vous déjà arrêté un traitement par antibiotiques avant la fin du traitement ?	Oui	100,00 %	
		12,50 %	Douleur tendineuse suite à la prise de levofloxacine Urticaire suite à la prise de métronidazole Vomissements suite à la prise de pivmécillinam Peur d'apparition d'une mycose
	Non	82,50 %	Sensation de guérison
Au moment de l'analyse de la délivrance			
Avez-vous déjà pris ce médicament ces six derniers mois ?	Oui	100,00 %	
	Non	82,50 %	Autres cas : antibiothérapie à l'initiative du médecin (1 cas de prescription de ciprofloxacine à moins de 6 mois d'écart) 1 cas d'automédication par de la fosfomycine pour une suspicion de cystite
Avez-vous pris d'autres traitements antibiotiques ces six derniers mois ?	Oui	100,00 %	
	Non	27,50 %	
	Ne sait pas (comparaison avec historique)	57,50 %	
		15,00 %	
Au moment de l'entretien téléphonique			
Avez-vous pu prendre votre traitement jusqu'à la fin de la prescription ?	Oui	82,50 %	
			Aucune amélioration perçue
	Non	17,50 %	Arrêt de la prescription par le médecin
			Changement de prescription (x2) dont 1 grâce aux analyses bactériologiques
			Mauvais diagnostic (pas nécessité antibiotique confirmée par analyse bactériologique)
		Automédication selon symptômes	
		Arrêt précoce par le patient suite à sensation améliorations symptômes	

TABLE 4.3 – Évaluation de l'inobservance à trois temporalités différentes de l'étude

L'évaluation de la pollution environnementale a été renseignée par les questions 8 et 12 du questionnaire, l'analyse de la délivrance avec la consultation de l'historique du patient par le logiciel de travail de la pharmacie. Pour finir, elle faisait l'objet de deux questions lors de l'entretien téléphonique à une semaine après la fin du traitement de chaque patient.

Au sein de l'échantillon, 12,5% des patients ont répondu avoir déjà arrêté d'eux-mêmes un traitement par antibiotiques avant la fin de la prescription, à cause d'un effet indésirable du médicament pour la majorité d'entre eux. Concernant le bon suivi de l'ordonnance antibiotique durant l'étude, 17,50% des patients ont déclaré l'avoir arrêté précocement. Pour 4 patients, cela relevait d'un choix après avis médical (par exemple : analyse bactériologique invalidant la nécessité d'une prescription antibiotique ou choix du médecin spécialiste d'arrêter un traitement d'antibioprophylaxie mis sur le long terme). Par contre, pour 3 patients, l'arrêt précoce de l'antibiotique a été réalisé de manière autonome, sans avis médical, par un jugement subjectif de l'évolution de leur pathologie. Ce constat rejoint celui fait par la déclaration d'un cas d'automédication par de la fosfomycine à la question : "Avez-vous déjà pris ce médicament ces six derniers mois?".

La reconnaissance du médicament antibiotique semble être contrastée dans les déclarations des patients. En effet, à la question : "L'ordonnance vous semble-t-elle simple à suivre?", aucune réponse n'a été formulée dans le sens de la méconnaissance du traitement antibiotique. Pourtant, à la demande "Avez-vous déjà pris d'autres traitements antibiotiques ces six derniers mois?", 15% des patients sont incapables de répondre. Cela laisse conclure à une difficulté des patients à identifier correctement leurs antécédents de prise d'antibiotiques, pouvant avoir pour conséquences un mauvais usage de ces derniers.

Partie 5

Discussion des résultats

Si rien n'est fait, l'antibiorésistance pourrait être responsable de plus de 10 millions de morts en 2050 dans le monde [17]. Face à cette menace, les pouvoirs publics ont émis des recommandations afin d'engager une lutte pluriprofessionnelle contre l'antibiorésistance. L'objectif de ce travail a consisté à évaluer la place du pharmacien d'officine selon les axes d'orientation définis par la Stratégie Nationale 2022-2025. Pour rappel, il s'agit de :

- Renforcer l'utilisation d'outils existants d'aide à la prescription par les professionnels de santé pour promouvoir les bonnes pratiques (encourager le recours aux tests rapides d'orientation diagnostique angine et les prescriptions conditionnelles).
- Limiter la pollution environnementale lors de l'utilisation des antibiotiques (DAU).

Après avoir analysé les résultats de l'étude et les limites de ces axes d'orientation, nous évoquerons les leviers sur lesquels le pharmacien d'officine peut s'appuyer dans la volonté d'atteindre les objectifs de santé publique.

5.1 Promotion des bonnes pratiques

Au total, 40 patients ont été inclus dans cette étude. Sur les 40 ordonnances analysées, seules 11 (27,5%) sont conformes. Parmi celles ne nécessitant pas de prélèvement biologique, 48% ont été déclarées non-conformes du fait d'une prescription injustifiée. Ce taux monte à 60% si l'on analyse les ordonnances relevant des résultats de prélèvements biologiques.

Le constat du non-suivi des recommandations de prescriptions est sans appel. Pour expliquer ces résultats, nous émettons 2 hypothèses. La première est la méconnaissance des recommandations par les prescripteurs. Les recommandations évoluant régulièrement, il peut être difficile pour les prescripteurs d'être informé des nouvelles mises à jour. La deuxième hypothèse repose sur la liberté de prescription par le médecin. En effet, selon l'article R.4127-8 du code de la santé publique, dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions. Il peut donc considérer l'inappropriation des recommandations quant à la prise en charge de ses patients. En effet celles-ci restent une aide à la prescription et non, une obligation.

L'analyse des ordonnances du point de vue de la stratégie thérapeutique est donc difficile dans le cadre de cette étude du fait d'un biais d'information majeur. En effet, le diagnostic émanant de chaque prescription est basé sur la déclaration seule des patients. Toutefois, ce travail est révélateur, du quotidien de ce professionnel puisqu'aujourd'hui, le pharmacien ne dispose d'aucune information clinico-biologique émanant d'un professionnel de santé (diagnostic posé, antécédents, résultats de biologie...). Alors que nous avons pu constater grâce à cette étude que ces informations sont primordiales dans la réalisation de l'analyse

des prescriptions antibiotiques, la mise en place de cette activité au comptoir semble donc difficilement envisageable à court terme avec les moyens disponibles.

Pour illustrer ce propos, nous pouvons traiter l'exemple du TROD angine. Dans son rapport publié le 2 novembre 2022 [37], Santé Publique France alerte sur le fait que la prescription d'antibiotiques en 2021 a de nouveau augmenté de 5% par rapport à l'année 2020, au retour des infections hivernales courantes. Elle rappelle l'intérêt de la réalisation des TROD Angine et de la délivrance des antibiotiques sous prescription conditionnelle¹. Le pharmacien peut limiter l'instauration d'un traitement antibiotique, lorsque le résultat du TROD est négatif, c'est-à-dire dans le cas d'une angine virale. Mais ne disposant pas des moyens nécessaires pour contrôler tous les aspects d'une prescription antibiotique (antécédents du patient, résultats du prélèvement), sa place dans l'évaluation de la stratégie thérapeutique reste très limitée. Mais le bon usage des antibiotiques ne se limite pas au seul choix de la stratégie thérapeutique. Il concerne également le bon usage des antibiotiques par le patient.

5.2 Limitation de la pollution environnementale

L'observance des patients est capitale dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance. Or, nous avons constaté durant l'étude que 3 patients ont arrêté précocement leur antibiotique, suite à un ressenti personnel de l'évolution de leur pathologie. L'arrêt d'un traitement anticipé, ou la prise d'un traitement de façon inappropriée, notamment par l'automédication, sont des pratiques à risque de favoriser l'antibiorésistance et la diffusion de celle-ci au sein des autres écosystèmes. Une des mesures proposées pour limiter la pollution environnementale est de délivrer les antibiotiques à l'unité.

La DAU a l'avantage majeur de pouvoir libérer au patient la quantité strictement nécessaire à son traitement, ce qui en fait un moyen de lutte efficace contre le risque d'automédication.

Durant l'étude, nous avons démontré qu'en moyenne, chaque patient avait plus de 2 comprimés délivrés en trop. Un seul cas d'automédication avec de la fosfomycine a été déclaré.

Néanmoins, le nombre de patients inclus dans cette étude était assez faible. De plus, la durée de l'étude était courte (10 mois), ce qui ne permet pas d'évaluer l'automédication sur le long terme.

L'objectif de la DAU est également d'améliorer l'observance des patients. L'hypothèse émise est une simplification de la prise et du mode de suivi du traitement. L'indication simple serait de terminer l'ensemble des comprimés délivrés en gage d'une observance réussie.

Cependant, la DAU peut être difficile à mettre en place à l'officine. Le Dr. PARAPONARIS a mené une étude de la DAU dans deux officines de ville de l'agglomération marseillaise [7]. Il a montré que la DAU soulève des questionnements autant du côté des patients, que des pharmaciens.

1. Décret n° 2021-1631 du 13 décembre 2021 relatif aux modalités d'utilisation d'une ordonnance de dispensation conditionnelle de médicaments mentionnée à l'article L. 5121-12-1-1 du code de la santé publique

En effet, seuls 17,3% des patients pensent que ce mode de délivrance facilite l'observance du traitement. Parmi les raisons évoquées, la balance bénéfiques / risques de cette mesure chez les personnes fragiles ou âgées chez qui la prise des traitements est déjà source de difficultés.

Du point de vue des pharmaciens, la DAU complique la gestion de l'officine. Elle est source d'erreur de stock et nécessite une majoration des temps de rangement et de la mobilisation d'un pharmacien lors de la délivrance. De plus, il s'agit d'une activité chronophage. En effet, pour chaque délivrance, le pharmacien² dispense le nombre exact d'unités prescrites dans un conditionnement assurant le transport et la conservation sur laquelle il appose une étiquette devant reprendre l'ensemble des informations suivantes :

- nom de la spécialité pharmaceutique, le dosage et la forme pharmaceutique
- la mention du destinataire (« nourrisson », enfant » ou « adulte »)
- la ou les dénominations communes lorsque le médicament contient au maximum trois substances actives
- les précautions particulières de conservation
- la date de péremption en clair
- le numéro de lot de fabrication
- les nom et prénom du patient
- la posologie, et la durée du traitement
- la date de délivrance
- le nombre d'unités délivrées au patient

Cette activité est donc à l'origine d'une augmentation des files d'attentes et un ralentissement de l'activité.

En conclusion, pour des raisons pratiques, il est compliqué pour le pharmacien d'officine de dispenser les antibiotiques à l'unité, à l'heure actuelle. Cependant, la limitation de la pollution environnementale peut passer par la sensibilisation et l'éducation thérapeutique des patients à leurs traitements antibiotiques. De part la proximité et le contact régulier avec leurs patients, les pharmaciens peuvent lors de la dispensation d'un antibiotique, délivrer des conseils simples de bon usage et des informations pour les aider à comprendre les conséquences d'un mésusage de cette classe thérapeutique. Les programmes d'éducation thérapeutique existent déjà depuis quelques années pour le traitement de certaines maladies chroniques (comme le diabète de type 2) et permettent une amélioration de l'adhésion et de l'observance au traitement, la réduction de la iatrogénie médicamenteuse et une augmentation de la qualité de vie des patients [7].

2. Décret n° 2022-100 du 31 janvier 2022 relatif à la délivrance à l'unité de certains médicaments en pharmacie d'officine

5.3 Conclusion générale

La formulation des axes de travail dans la Stratégie Nationale de lutte contre l'antibiorésistance 2022-2025 comporte des limites pour le pharmacien d'officine.

Premièrement, son implication dans la stratégie thérapeutique nécessiterait d'avantage de moyens afin qu'il puisse accéder aux données biologiques et aux antécédents du patient, pour une analyse pharmaceutique de qualité.

Deuxièmement, la limitation de la pollution environnementale par la DAU est une mesure chronophage, difficile à mettre en place dans des officines déjà surchargées.

Pourtant face à ces freins, il existe des leviers pour permettre au pharmacien de lutter efficacement contre l'antibiorésistance. Le premier levier est l'accès au dossier clinico-biologique de chaque patient par le pharmacien d'officine. Du fait de la transition numérique actuelle, il est tout à fait envisageable que le pharmacien puisse avoir accès à ce dossier. A titre d'exemple, la crise sanitaire liée à l'épidémie de la COVID-19 a permis la mise en place d'un serveur commun (SIDEP) afin de centraliser les résultats des dépistages. Afin d'accélérer cette transition numérique, depuis janvier 2022, l'Assurance Maladie et le Ministère de la Santé et des Solidarités, mettent à disposition un carnet de santé numérique nommé "Mon espace santé" [38]. L'objectif de cet espace est de grouper le dossier médical complet de chaque patient : prescriptions, consultations, résultats d'analyses biologiques et d'imagerie médicale, carnet de vaccination, antécédents d'allergie, directives anticipées. Il est essentiel que le pharmacien ait accès à cet espace.

Le deuxième levier est la participation du pharmacien d'officine à la vaccination. Depuis novembre 2022, le pharmacien d'officine peut vacciner toutes les personnes âgées de 16 ans et plus contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, le papillomavirus humain, hépatite A, hépatite B, méningocoques de type A, B, C, Y et W, le pneumocoque et la rage³. De par cette autorisation, le pharmacien permet en plus du désengorgement des cabinets médicaux, de communiquer un message clair et primordial vis à vis de la santé publique et de lutter contre la défiance vis à vis de la vaccination de plus en plus présente. Ce rôle est d'ailleurs inscrit dans la Stratégie nationale 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'Antibiorésistance comme suit : "Renforcer l'adhésion à la vaccination des personnes cibles et des professionnels de la santé et du médico-social au moyen de campagnes d'information et de sensibilisation". En effet, P. BUCHY et ses co-auteurs démontrent dans une publication parue dans l'"International Journal of Infectious Disease" [39] l'intérêt de la vaccination. Elle permet de diminuer l'antibiorésistance en diminuant le recours aux antibiotiques et en prévenant le risque d'infections antibiorésistantes.

Le contexte actuel en pharmacie est difficile. En plus de la gestion de la crise de la COVID-19, les pharmaciens d'officine font face à la pénurie de nombreux médicaments, notamment les antibiotiques. La forte tension d'approvisionnement d'amoxicilline et d'amoxicilline-acide clavulanique rendant très difficile la prise en charge de pathologies pédiatriques bénignes a poussé à la formulation de propositions d'urgence par le Groupe de Pathologie Infectieuse

3. Arrêté du 21 avril 2022 fixant la liste des vaccins que les pharmaciens d'officine sont autorisés à administrer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique et la liste des personnes pouvant en bénéficier

de la Société Française de Pédiatrie, de l'Association Française de Pédiatrie ambulatoire et de la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française [40]. Il s'agit de :

- Limiter strictement les prescriptions aux indications des recommandations officielles chez l'enfant comme chez l'adulte.
- Raccourcissement des durées de traitement à 5 jours pour toutes les pathologies fréquentes (otite moyenne aiguë purulente, angine bactérienne, sinusite aiguë, pneumonie).
- Lorsque les formes pédiatriques des antibiotiques ne sont pas disponibles, ce sont les formes adultes qui doivent être prescrites en adaptant approximativement les doses au poids et à l'âge de l'enfant, et en économisant au maximum les ressources à disposition.

La confrontation à ces pénuries nous rappelle malheureusement le bien précieux que sont les antibiotiques, et la nécessité absolue de pouvoir les préserver.

Pour conclure, à ce jour, la place du pharmacien d'officine lors de la délivrance des antibiotiques se trouve davantage au niveau du bon usage des antibiotiques que sur la stratégie thérapeutique. En effet, lors de la délivrance d'antibiotiques au comptoir, le rôle du pharmacien d'officine est de conseiller le patient et d'insister sur le respect de la prescription. Au vu de l'évolution du métier de pharmacien ces dernières années, il est fort probable que son rôle évolue prochainement et que de nouvelles missions pour la lutte contre l'antibiorésistance lui soient confiées.

Bibliographie

- [1] Santé Publique FRANCE. *Résistance aux antibiotiques*. fr. institutionnel. Mars 2022. URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques> (visité le 12/11/2022).
- [2] Organisation Mondiale de la SANTÉ. *Résistance aux antibiotiques*. fr. institutionnel. Juill. 2020. URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (visité le 12/11/2022).
- [3] Camille CHAGNEAU, Sabine CHAPUY-REGAUD et Christophe PASQUIER. *Enseignement coordonné interdisciplinaire Maladies infectieuses et hygiène (physiologie, physiopathologie, sémiologie, biologie clinique, médicaments et stratégies thérapeutiques)*. fr. 2022. (Visité le 14/10/2022).
- [4] Anne-Sophie MOREL. « Fosfomycine et lincomycine sur Staphylococcus aureus et non aureus. Proposition de diamètres critiques. Concentrations minimales bactéricides de la lincomycine ». fr. Pharmacie. Faculté de pharmacie Marseille : Université d'Aix-Marseille, mai 2017. URL : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01529358> (visité le 05/12/2022).
- [5] Maxime LENCLÉN. « Effets de concentrations subinhibitrices d'antibiotiques sur les bactéries ». fr. Thèse de doct. Nancy : Université de Lorraine, juill. 2018. URL : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297568/document> (visité le 16/11/2022).
- [6] Asher BRAUNER et al. « Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment ». eng. In : *Nature Reviews. Microbiology* 14.5 (avr. 2016), p. 320-330. ISSN : 1740-1534. DOI : 10.1038/nrmicro.2016.34.
- [7] Théo PARAPONARIS. « Dispensation à l'unité des antibiotiques à l'officine et bon usage ». Français. Pharmacie. Faculté de pharmacie Marseille : Université d'Aix-Marseille, oct. 2021. URL : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03544141/document> (visité le 05/10/2022).
- [8] Sophie GUÉNARD. « Fonction et dysfonction des systèmes d'efflux actif chez les souches cliniques de pseudomonas aeruginosa ». fr. Sciences de la Vie et de la Santé. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Besançon : Université de Franche-Comté, oct. 2013. URL : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01360640/document> (visité le 15/10/2022).
- [9] Oana DUMITRESCU et al. « Résistance aux antibiotiques chez Staphylococcus aureus - Les points-clés en 2010 ». fr. In : *médecine/sciences* 26.11 (nov. 2010). Number: 11 Publisher: Éditions EDK, Groupe EDP Sciences, p. 943-949. ISSN : 0767-0974, 1958-5381. DOI : 10.1051/medsci/20102611943. URL : <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2010/10/medsci20102611p943/medsci20102611p943.html> (visité le 05/12/2022).
- [10] Organisation Mondiale de la SANTÉ. *L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques*. fr. institutionnel. Fév. 2017. URL : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (visité le 13/10/2022).

- [11] Rafael MAHIEU et Vincent DUBÉE. « Nouveaux antibiotiques ». fr. In : *Réanimation Les Essentiels en Médecine Intensive - Réanimation*. Elsevier Masson SAS. T. 208. Publié sous l'égide du Collège des Enseignants de Médecine Intensive-Réanimation Comité de Rédaction : Georges Offenstadt† (coordonnateur), Pierre-Edouard Bollaert, Éric Maury, Alain Mercat, Jean-Paul Mira, René Robert, Fabienne Saulnier, Michel Wolff, Fabrice Zéni. Elsevier Masson SAS, fév. 2020. URL : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques> (visité le 10/10/2022).
- [12] Rémy GAUZIT. *Les nouveaux antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes*. fr. institutionnel. Section: Santé. Juill. 2021. URL : <https://www.vidal.fr/actualites/27387-les-nouveaux-antibiotiques-ciblant-les-bacteries-multiresistantes.html> (visité le 13/10/2022).
- [13] Tiago Cravo Oliveira HASHIGUCHI et al. *Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One Health Response*. Anglais. Mars 2022. URL : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf> (visité le 05/10/2022).
- [14] Santé Publique FRANCE. *Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2020*. fr. institutionnel. Nov. 2021. URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2020> (visité le 13/12/2022).
- [15] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de SANTÉ. *Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015*. Français. Rapport d'expertise. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, fév. 2016, p. 14. URL : <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information> (visité le 05/10/2022).
- [16] Philippe CAVALIÉ et al. *Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2010 - 2020*. Français. Nov. 2021. URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2010-2020> (visité le 05/10/2022).
- [17] Organisation Mondiale de la SANTÉ. *Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens*. fr. institutionnel. Avr. 2019. URL : <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis> (visité le 13/12/2022).
- [18] Mehdi TOUAT et al. « Costs and Outcomes of 1-year post-discharge care trajectories of patients admitted with infection due to antibiotic-resistant bacteria ». eng. In : *The Journal of Infection* 82.3 (mars 2021), p. 339-345. ISSN : 1532-2742. DOI : 10.1016/j.jinf.2021.02.001.
- [19] Catarina MAGALHAES et al. « To give or not to give antibiotics is not the only question ». en. In : *The Lancet Infectious Diseases* 21.7 (juill. 2021). Publisher: Elsevier, e191-e201. ISSN : 1473-3099. DOI : 10.1016/S1473-3099(20)30602-2. URL : <https://www.sciencedirect.com/s.docadis.univ-tlse3.fr/science/article/pii/S1473309920306022> (visité le 17/10/2022).

- [20] Institut National de la SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE. *Programme prioritaire de recherche - Antibiorésistance*. Français. Sept. 2019. URL : <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2020-01/inserm-pprantibioresistance.pdf> (visité le 05/10/2022).
- [21] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du TRAVAIL. *Antibiorésistance et environnement - État et causes possibles de la contamination des milieux en France*. fr. Rapport d'expertise collective 2016-SA-0252. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail, nov. 2020, p. 298. URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0252Ra.pdf> (visité le 17/10/2020).
- [22] Violette DA CUNHA et al. « Streptococcus agalactiae clones infecting humans were selected and fixed through the extensive use of tetracycline ». eng. In : *Nature Communications* 5 (août 2014), p. 4544. ISSN : 2041-1723. DOI : 10.1038/ncomms5544.
- [23] Jaime RAMIREZ et al. « Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota ». eng. In : *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10 (2020), p. 10. ISSN : 2235-2988. DOI : 10.3389/fcimb.2020.572912.
- [24] Ilana Lauren BRITO. « Examining horizontal gene transfer in microbial communities ». en. In : *Nature Reviews Microbiology* 19.7 (juill. 2021), p. 442-453. ISSN : 1740-1526, 1740-1534. DOI : 10.1038/s41579-021-00534-7. URL : <http://www.nature.com/articles/s41579-021-00534-7> (visité le 17/10/2022).
- [25] Béatrice ANGER et al. « Antibiorésistance des bactéries zoonotiques et commensales isolées chez les animaux producteurs d'aliments et leurs denrées - Bilan 2014-2020 ». fr. In : *ANSES* (oct. 2021), p. 55. URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-AntibioresistanceBacteries2020.pdf>.
- [26] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du TRAVAIL. *Antibiorésistance en santé animale*. fr. Nov. 2022. URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/Press2022DPA02.pdf> (visité le 13/12/2022).
- [27] Géraldine CAZEAU et al. « Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales - Bilan 2021 ». fr. In : *ANSES* (nov. 2022), p. 48. URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2021.pdf>.
- [28] Corinne PROST. *Synthèses conjoncturelles*. fr. Juill. 2022. URL : https://www.franceagrimer.fr/content/download/69214/document/NCO-VIA-Consommation_viandes_France_en_2021.pdf (visité le 13/12/2022).
- [29] FRANCEAGRIMER. *Viande porcine - Fiche filière*. fr. Jan. 2022. URL : <https://www.franceagrimer.fr/fam/content/download/68229/document/FICHE%20FILIERE%20PORCINE%202022.pdf?version=4> (visité le 13/12/2022).
- [30] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du TRAVAIL. *Antibiotiques : « l'antibiorésistance est une pandémie silencieuse »*. fr. institutionnel. Nov. 2022. URL : <https://www.anses.fr/fr/antibiotiques-antibioresistance-pandemie-silencieuse> (visité le 24/11/2022).
- [31] Haute Autorité de SANTÉ. *Antibiorésistance: de la recherche à l'action, tous mobilisés pour lutter contre l'antibiorésistance*. fr. Nov. 2021. URL : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier_de_presse_antibioresistance.pdf (visité le 13/12/2022).

- [32] Organisation Mondiale de la SANTÉ. « *Une seule santé* ». fr. institutionnel. Sept. 2017. URL : <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/one-health> (visité le 15/11/2022).
- [33] Ministère des SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. *Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance santé humaine*. fr. Jan. 2022. URL : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf (visité le 18/10/2022).
- [34] Haute Autorité de SANTÉ. *Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC)*. fr. Juill. 2021. URL : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide__mrc.pdf (visité le 12/11/2022).
- [35] Base de données publique des MÉDICAMENTS. *Résumé des caractéristiques du produit - LEVOFLOXACINE TEVA 500 mg, comprimé pelliculé sécable*. fr. institutionnel. Juill. 2021. URL : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62059557&typedoc=R#RcpPosoAdmin> (visité le 12/11/2022).
- [36] Agence française de sécurité sanitaire des produits de SANTÉ. *Recommandations de Bonne Pratique - Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire*. fr. Juill. 2011. URL : <https://ansm.sante.fr/actualites/prescription-des-antibiotiques-en-odontologie-et-stomatologie> (visité le 12/11/2022).
- [37] Santé Publique FRANCE. *La France encore trop consommatrice d'antibiotiques*. fr. institutionnel. Nov. 2022. URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/la-france-encore-trop-consommatrice-d-antibiotiques> (visité le 12/11/2022).
- [38] Assurance MALADIE. *Mon espace santé, un nouveau service numérique personnel et sécurisé*. fr. institutionnel. Sept. 2022. URL : <https://www.ameli.fr/assure/sante/mon-espace-sante> (visité le 15/11/2022).
- [39] Philippe BUCHY et al. « Impact of vaccines on antimicrobial resistance ». en. In : *International Journal of Infectious Diseases* 90 (jan. 2020), p. 188-196. ISSN : 12019712. DOI : 10.1016/j.ijid.2019.10.005. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971219303972> (visité le 16/11/2022).
- [40] Ministère de la SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION. *Tensions d'approvisionnement en amoxicilline: recommandations*. fr. Déc. 2022. URL : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/_corruss_dgs_urgent_no2022_82_reply_relatif_a_amoxicilline_recommandations.pdf (visité le 20/12/2022).

Appendices

A Tableaux de la Commission Européenne

L 387/16

FR

Journal officiel de l'Union européenne

19.11.2020

Pour la surveillance spécifique des bactéries *E. coli* productrices de BLSE, d'AmpC ou de CP, les États membres utilisent les méthodes visées au point 5.

Les antibiogrammes sont effectués par les laboratoires visés à l'article 3, paragraphe 2. L'analyse est effectuée par microdilution en bouillon conformément à la méthode de référence ISO 20776-1:2019.

Tableau 2

Panel de substances antimicrobiennes à inclure dans la surveillance de la RAM, seuils de résistance selon le comité européen des antibiogrammes (EUCAST) et plages de concentration à analyser chez *Salmonella* spp. et chez les bactéries commensales indicatrices *E. coli* (premier panel)

Agent antimicrobien	Classe d'antimicrobien	Espèce	Seuils d'interprétation de la RAM (mg/l)		Plage de concentrations (mg/l) (nombre de cupules entre parenthèses)
			Seuil épidémiologique (ECOFF)	Concentration clinique critique	
Amikacine	Aminoglycoside	<i>Salmonella</i>	> 4 *	> 16	4-128 (6)
		<i>E. coli</i>	> 8	> 16	
Ampicilline	Pénicilline	<i>Salmonella</i>	> 8	> 8	1-32 (6)
		<i>E. coli</i>	> 8	> 8	
Azithromycine	Macrolide	<i>Salmonella</i>	ND	ND	2-64 (6)
		<i>E. coli</i>	ND	ND	
Céfotaxime	Céphalosporine	<i>Salmonella</i>	> 0,5	> 2	0,25-4 (5)
		<i>E. coli</i>	> 0,25	> 2	
Ceftazidime	Céphalosporine	<i>Salmonella</i>	> 2	> 4	0,25-8 (6)
		<i>E. coli</i>	> 0,5	> 4	
Chloramphénicol	Phénicol	<i>Salmonella</i>	> 16	> 8	8-64 (4)
		<i>E. coli</i>	> 16	> 8	
Ciprofloxacine	Fluoroquinolone	<i>Salmonella</i>	> 0,06	> 0,06	0,015-8 (10)
		<i>E. coli</i>	> 0,06	> 0,5	
Colistine	Polymyxine	<i>Salmonella</i>	ND	> 2	1-16 (5)
		<i>E. coli</i>	> 2	> 2	
Gentamicine	Aminoglycoside	<i>Salmonella</i>	> 2	> 4	0,5-16 (6)
		<i>E. coli</i>	> 2	> 4	
Méropénème	Carbapénème	<i>Salmonella</i>	> 0,125	> 8	0,03-16 (10)
		<i>E. coli</i>	> 0,125	> 8	
Acide nalidixique	Quinolone	<i>Salmonella</i>	> 8	ND	4-64 (5)
		<i>E. coli</i>	> 8	ND	
Sulfaméthoxazole	Antagoniste du métabolisme des folates	<i>Salmonella</i>	ND	ND	8-512 (7)
		<i>E. coli</i>	> 64	ND	
Tétracycline	Tétracycline	<i>Salmonella</i>	> 8	ND	2-32 (5)
		<i>E. coli</i>	> 8	ND	
Tigécycline	Glycylcycline	<i>Salmonella</i>	ND	ND	0,25-8 (6)
		<i>E. coli</i>	> 0,5	> 0,5	
Triméthoprime	Antagoniste du métabolisme des folates	<i>Salmonella</i>	> 2	> 4	0,25-16 (7)
		<i>E. coli</i>	> 2	> 4	

ND: non disponible.

* seuil expérimental de l'EUCAST

Tableau 3

Panel de substances antimicrobiennes à inclure dans la surveillance de la RAM, seuils d'interprétation de la résistance selon l'EUCAST et plages de concentration à analyser chez *C. jejuni* et *C. coli*

Agent antimicrobien	Classe d'antimicrobien	Espèce	Seuils d'interprétation de la RAM (mg/l)		Plage de concentrations (mg/l) (nombre de cupules entre parenthèses)
			Seuil épidémiologique (ECOFF)	Concentration clinique critique	
Chloramphénicol	Phénicol	<i>C. jejuni</i>	> 16	ND	2-64 (6)
		<i>C. coli</i>	> 16	ND	
Ciprofloxacine	Fluoroquinolone	<i>C. jejuni</i>	> 0,5	> 0,5	0,12-32 (9)
		<i>C. coli</i>	> 0,5	> 0,5	
Ertapénème	Carbapénème	<i>C. jejuni</i>	ND	ND	0,125-4 (6)
		<i>C. coli</i>	ND	ND	
Érythromycine	Macrolide	<i>C. jejuni</i>	> 4	> 4	1-512 (10)
		<i>C. coli</i>	> 8	> 8	
Gentamicine	Aminoglycoside	<i>C. jejuni</i>	> 2	ND	0,25-16 (7)
		<i>C. coli</i>	> 2	ND	
Tétracycline	Tétracycline	<i>C. jejuni</i>	> 1	> 2	0,5-64 (8)
		<i>C. coli</i>	> 2	> 2	

ND: non disponible

Tableau 4

Panel de substances antimicrobiennes à inclure dans la surveillance de la RAM, seuils de résistance selon l'EUCAST et plages de concentration à analyser chez *E. faecalis* et *E. faecium*

Agent antimicrobien	Classe d'antimicrobien	Espèce	Seuils d'interprétation de la RAM (mg/l)		Plage de concentrations (mg/l) (nombre de cupules entre parenthèses)
			Seuil épidémiologique (ECOFF)	Concentration clinique critique	
Ampicilline	Pénicilline	<i>E. faecalis</i>	> 4	> 8	0,5-64 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 4	> 8	
Chloramphénicol	Phénicol	<i>E. faecalis</i>	> 32	ND	4-128 (6)
		<i>E. faecium</i>	> 32	ND	
Ciprofloxacine	Fluoroquinolone	<i>E. faecalis</i>	> 4	> 4	0,12-16 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 4	> 4	
Daptomycine	Lipopeptide	<i>E. faecalis</i>	> 4	ND	0,25-32 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 8	ND	
Érythromycine	Macrolide	<i>E. faecalis</i>	> 4	ND	1-128 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 4	ND	
Gentamicine	Aminoglycoside	<i>E. faecalis</i>	> 64	ND	8-1024 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 32	ND	
Linézolide	Oxazolidinone	<i>E. faecalis</i>	> 4	> 4	0,5-64 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 4	> 4	

Agent antimicrobien	Classe d'antimicrobien	Espèce	Seuils d'interprétation de la RAM (mg/l)		Plage de concentrations (mg/l) (nombre de cupules entre parenthèses)
			Seuil épidémiologique (ECOFF)	Concentration clinique critique	
Quinupristine/ Dalfopristine	Streptogramine	<i>E. faecalis</i>	ND	ND	0,5-64 (8)
		<i>E. faecium</i>	ND	> 4	
Téicoplanine	Glycopeptide	<i>E. faecalis</i>	> 2	> 2	0,5-64 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 2	> 2	
Tétracycline	Tétracycline	<i>E. faecalis</i>	> 4	ND	1-128 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 4	ND	
Tigécycline	Glycylcycline	<i>E. faecalis</i>	> 0,25	> 0,25	0,03-4 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 0,25	> 0,25	
Vancomycine	Glycopeptide	<i>E. faecalis</i>	> 4	> 4	1-128 (8)
		<i>E. faecium</i>	> 4	> 4	

ND: non disponible

5. Surveillance spécifique des *E. coli* productrices de BLSE, d'AmpC ou de CP

5.1. Méthodes de détection des *E. coli* productrices de BLSE, d'AmpC ou de CP présumées

Aux fins de l'estimation de la proportion d'échantillons présumés contenir des *E. coli* productrices de BLSE, d'AmpC ou de CP parmi les échantillons de contenu cœcal et de viandes fraîches prélevés conformément au point 1 d), les laboratoires visés à l'article 3, paragraphe 2, appliquent les méthodes de détection détaillées dans les protocoles du laboratoire de référence de l'Union européenne pour la résistance aux antimicrobiens (LRUE-RAM) (*).

Tous les isolats d'*E. coli* productrices de BLSE, d'AmpC ou de CP présumées identifiés par les méthodes visées ci-dessus sont analysés au moyen du premier et du deuxième panels de substances antimicrobiennes conformément aux tableaux 2 et 5 respectivement.

Tableau 5

Panel de substances antimicrobiennes, seuils épidémiologiques (ECOFF) et concentrations critiques de résistance clinique selon l'EUCAST et plages de concentration à utiliser uniquement pour l'analyse des isolats de bactéries *Salmonella* spp. et *E. coli* commensales indicatrices résistantes au céfotaxime, à la ceftazidime ou au méropénème (deuxième panel)

Agent antimicrobien	Classe d'antimicrobien	Espèce	Seuils d'interprétation de la RAM (mg/l)		Plage de concentrations (mg/l) (nombre de cupules entre parenthèses)
			Seuil épidémiologique (ECOFF)	Concentration clinique critique	
Céfépime	Céphalosporine	<i>Salmonella</i>	ND	> 4	0,06-32 (10)
		<i>E. coli</i>	> 0,125	> 4	
Céfotaxime	Céphalosporine	<i>Salmonella</i>	> 0,5	> 2	0,25-64 (9)
		<i>E. coli</i>	> 0,25	> 2	
Céfota- xime + acide cla- vulanique	Association céphalosporine/ inhibiteur de la β - lactamase	<i>Salmonella</i>	ND	ND	0,06-64 (11)
		<i>E. coli</i>	> 0,25	ND	
Céfoxitine	Céphamycine	<i>Salmonella</i>	> 8	ND	0,5-64 (8)
		<i>E. coli</i>	> 8	ND	

(*) <https://www.eurl-ar.eu/protocols.aspx>

Agent antimicrobien	Classe d'antimicrobien	Espèce	Seuils d'interprétation de la RAM (mg/l)		Plage de concentrations (mg/l) (nombre de cupules entre parenthèses)
			Seuil épidémiologique (ECOEF)	Concentration clinique critique	
Ceftazidime	Céphalosporine	<i>Salmonella</i>	> 2	> 4	0,25-128 (10)
		<i>E. coli</i>	> 0,5	> 4	
Ceftazidime + acide clavulanique	Association céphalosporine/inhibiteur de la β -lactamase	<i>Salmonella</i>	ND	ND	0,125-128 (11)
		<i>E. coli</i>	> 0,5	ND	
Ertapénème	Carbapénème	<i>Salmonella</i>	ND	> 0,5	0,015-2 (8)
		<i>E. coli</i>	ND	> 0,5	
Imipénème	Carbapénème	<i>Salmonella</i>	> 1	> 4	0,12-16 (8)
		<i>E. coli</i>	> 0,5	> 4	
Méropénème	Carbapénème	<i>Salmonella</i>	> 0,125	> 8	0,03-16 (10)
		<i>E. coli</i>	> 0,125	> 8	
Témocilline	Pénicilline	<i>Salmonella</i>	> ND	ND	0,5-128 (9)
		<i>E. coli</i>	> 16	ND	

ND: non disponible

5.2. Méthode quantitative applicable à l'évaluation de la proportion d'*E. coli* productrices de BLSE ou d'AmpC

Les États membres peuvent décider d'évaluer la proportion d'*E. coli* productrices de BLSE ou d'AmpC sur l'ensemble des isolats d'*E. coli* présents dans un échantillon. Dans ce cas, ils dénombrent les *E. coli* productrices de BLSE ou d'AmpC et le total des *E. coli* au moyen de méthodes de dilution suivies d'un ensemencement de milieux sélectifs et non sélectifs, conformément aux protocoles du LRUE-RAM ⁽⁵⁾.

6. Méthode de substitution

Les États membres peuvent décider d'autoriser le recours au séquençage du génome entier (SGE) comme méthode de substitution à la microdilution en bouillon employant les panels de substances antimicrobiennes des tableaux 2 et 5 lors des activités de surveillance spécifique des *E. coli* productrices de BLSE, d'AmpC ou de CP visées au point 5. Ils peuvent également autoriser le SGE en tant que méthode de substitution à la microdilution en bouillon employant le panel de substances antimicrobiennes du tableau 5 en cas d'analyses supplémentaires effectuées conformément au point 4.2 sur des isolats d'*E. coli* et de *Salmonella* présentant une résistance au céfotaxime, à la ceftazidime ou au méropénème.

Les laboratoires qui effectuent le SGE à titre de méthode de substitution appliquent les protocoles du LRUE-RAM ⁽⁶⁾.

7. Contrôle de qualité, conservation des isolats et tests de confirmation

Les États membres veillent à ce que les laboratoires visés à l'article 3, paragraphe 2, participent à un système d'assurance de la qualité comprenant des tests d'aptitude mis en place au niveau national ou au niveau de l'Union, afin de cibler l'identification des espèces, le sous-typage et les antibiogrammes des bactéries collectées aux fins de la surveillance harmonisée de la RAM.

Les isolats résistants sont conservés par les laboratoires à une température de – 80 °C pendant cinq ans au minimum. D'autres températures de conservation peuvent être choisies pour autant qu'elles garantissent la viabilité et l'absence d'altération des propriétés des souches.

Lorsque l'EFSA et le LRUE-RAM le jugent scientifiquement pertinent, les laboratoires visés à l'article 3, paragraphe 2, envoient au LRUE-RAM tout isolat analysé conformément aux points 4, 5 et 6 en vue d'un test de confirmation.

⁽⁵⁾ <https://www.eurl-ar.eu/protocols.aspx>

⁽⁶⁾ <https://www.eurl-ar.eu/protocols.aspx>

B Fiche de consentement à signer

CONSENTEMENT

Les informations recueillies via le laboratoire CBM sont enregistrées dans un fichier informatisé par Anne-Laure VILLEMUR (annelaure.villemur@gmail.com) pour une analyse à des fins scientifiques dans le cadre de sa thèse d'exercice pour le diplôme de Docteur en Pharmacie.

Les données de santé concernées sont celles citées ci-dessous :

- identité (nom, prénom, date de naissance)
- débit de filtration glomérulaire
- résultats infectiologiques (selon votre cas : Examen Cytologique et Bactériologique des Urines, coproculture, expectorations bronchiques, prélèvement cutané) avec les antibiogrammes correspondants

La base légale du traitement est basé sur le consentement écrit des personnes concernées.

Les données collectées seront seulement communiquées à sa directrice de thèse : Dr. Sarah BAKLOUTI.

Concernant leur diffusion, les données seront totalement anonymisées et une synthèse globale des données sera présentée publiquement.

Les données sont conservées pendant la durée de la rédaction de la thèse sur un support USB et sur un poste informatique avec un mot de passe verrouillant l'accès au fichier seulement à la responsable de la collecte : Anne-Laure VILLEMUR. Les données ne feront pas l'objet d'un transfert hors de l'Union Européenne (pas de stockage sur cloud). L'intégralité des informations sera détruite lors de la publication de la thèse.

Vous pouvez à tout moment accéder aux données vous concernant (droit à la portabilité), les rectifier, demander leur effacement, exercer votre droit à la limitation ou vous opposer au traitement de vos données.

Consultez le site cnil.fr pour plus d'informations sur vos droits.

Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement de vos données dans ce dispositif, vous pouvez contacter la délégué à la protection des données du laboratoire : Emilie SENEGAS

Adresse électronique : dpo@inovie.fr

Adresse postale : 235 rue Hélène Boucher – CS 50014

Coordonnées téléphoniques : 04-67-64-99-88

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits « Informatique et Libertés » ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL.

CONSENTEMENT

Je soussigné(e) :

[Nom] :

[Prénom] :

consent à l'exploitation de certaines de mes données biologiques dans le cadre réglementaire explicité ci-dessus.

Date : / /

Signature :

C Accords de confidentialité

Je soussigné, Monsieur ou Madame (1) VILLEMUR Anne-Laure

Agissant à titre personnel, en tant qu'étudiante en 6e année de pharmacie au sein de la faculté de Santé (Département Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse CEDEX 9) de l'Université Paul Sabatier, établissement universitaire situé 118 route de Narbonne, 31062 TOULOUSE CEDEX 9, dans le cadre de la réalisation d'une thèse ayant pour titre « Intégration des données biologiques dans l'activité du pharmacien d'officine comme un outil de lutte contre l'antibiorésistance »

m'engage par la présente à :

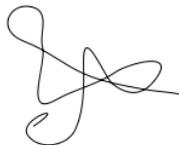
- respecter la confidentialité de l'ensemble des informations médicales des patients du laboratoire Inovie CBM auxquelles je pourrais avoir accès dans le cadre de l'encadrement du projet de thèse, de sa rédaction jusqu'à sa diffusion ;
- mettre en œuvre toutes les démarches nécessaires afin qu'aucune des données à caractère personnel ou médical des patients du Laboratoire Inovie CBM ne soit publiée de manière identifiante au sein de la thèse suscitée.

Cet engagement est conclu pour l'ensemble des sites du Laboratoire Inovie CBM.

Fait à Toulouse, le 07/09/2022

Valable jusqu'au

Signature :



A retourner à :

Laboratoire CBM – Service Qualité

22, avenue De Lattre Tassigny

BP 314

31604 Muret cedex

(1) Rayer la mention inutile

Je soussigné, Madame (1) Peggy GANDIA.....

Agissant en qualité de professeur titulaire de l'Université Paul Sabatier, établissement universitaire situé 118 route de Narbonne, 31062 TOULOUSE CEDEX 9, et plus particulièrement de la Faculté de Santé, Département Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse CEDEX 9,

Et en tant que responsable de thèse pour Madame Anne-Laure VILLEMUR, étudiante en 6^e année de pharmacie au sein de la faculté de Santé de l'Université Paul Sabatier suscitée,

m'engage par la présente à :

- respecter la confidentialité de l'ensemble des informations médicales des patients du laboratoire Inovie CBM auxquelles je pourrais avoir accès dans le cadre de l'encadrement du projet de thèse de Madame Anne-Laure VILLEMUR ;
- mettre en place toute mesure utile auprès de l'Université Paul Sabatier, pour garantir la confidentialité des données médicales et à caractère personnel des patients du Laboratoire Inovie CBM (publication biffée, soutenance à huis clos, etc.) ;
- accompagner Madame Anne-Laure VILLEMUR dans toutes les démarches nécessaires afin qu'aucune des données à caractère personnel ou médical des patients du Laboratoire Inovie CBM ne soit publiée de manière identifiante au sein de sa thèse.

Cet engagement est conclu pour l'ensemble des sites du Laboratoire Inovie CBM.

Fait à Toulouse..., le 08/09/2022.....

Valable jusqu'au 31/12/2022

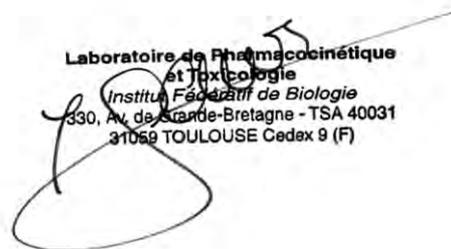
Signature / cachet Université :

A retourner à :

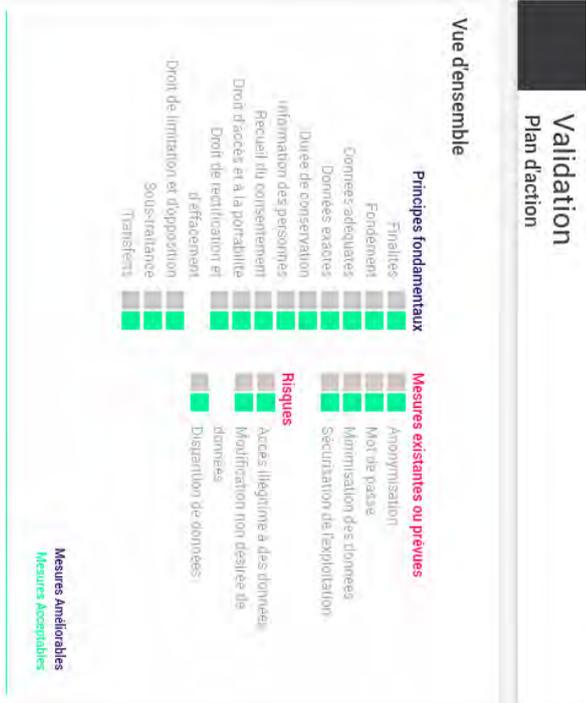
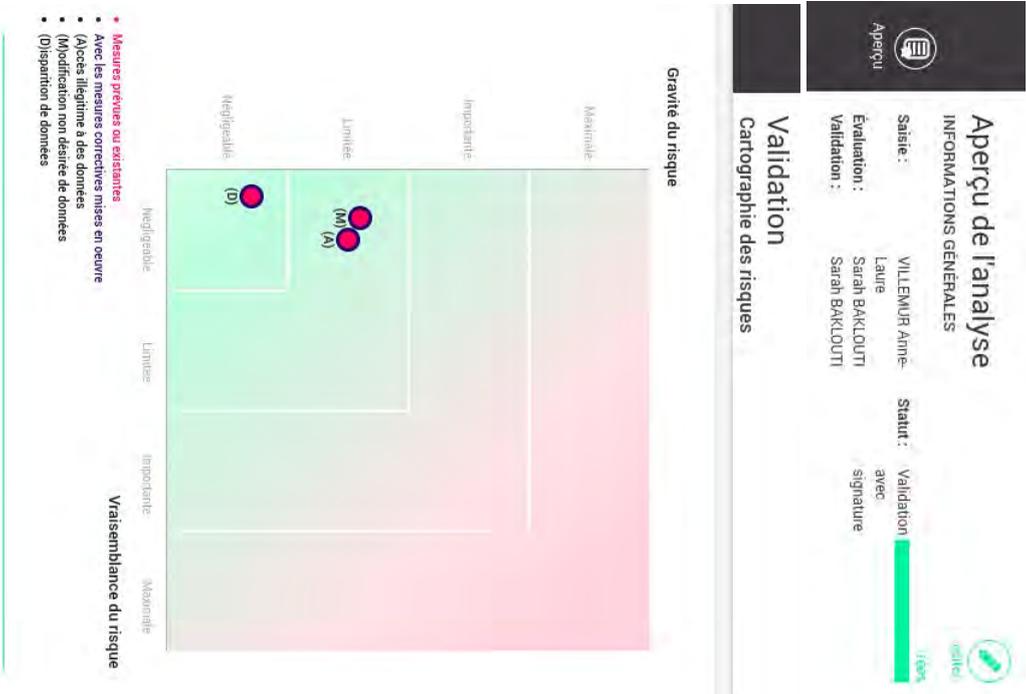
Laboratoire CBM – Service Qualité
22, avenue De Lattre Tassigny
BP 314

31604 Muret cedex

(1) Rayer la mention inutile



D Analyse d'Impact à la Protection des Données



Principes fondamentaux
 Aucun plan d'action enregistré.

Mesures existantes ou prévues
 Aucun plan d'action enregistré.

Risques
 Aucun plan d'action enregistré.

Validation

Avis du DPD et des personnes concernées

Nom du DPD

NA

Statut du DPD

Le traitement pourrait être mis en oeuvre.

Opinion du DPD

Non applicable

Recherche de lavis des personnes concernées

Lavis des personnes concernées a été demandé.

Noms des personnes concernées
cf consentement

Statuts des personnes concernées

Le traitement pourrait être mis en oeuvre.

Opinions des personnes concernées
consentement signés par les patients et conservés par le directeur de thèse

Contexte

Vue d'ensemble

Quel est le traitement qui fait l'objet de l'étude ?

Il s'agit d'une thèse d'exercice pour obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.

Le premier objectif est de mettre en évidence le mauvais suivi des recommandations actuelles lors des prescriptions d'antibiotiques à visée humaine.

Pour cela, un recueil exhaustif des prescriptions et des résultats biologiques de cinquante patients recrutés vont être analysés.

Quelles sont les responsabilités liées au traitement ?

Le responsable de ce traitement est Anne-Laure VILLEMUR, actuelle étudiante en 6ème année de pharmacie, filière officine.

Quels sont les référentiels applicables ?

Les référentiels applicables au traitement seront les codes de conduite (art. 40 du RGPD) et les certifications en matière de protection des données (art. 42 du RGPD).

Évaluation : Acceptable

Commentaire d'évaluation :

Points clés : Accès à des données limitées, anonymisation des données, consentement des patients

Contexte

Données, processus et supports

Quelles sont les données traitées ?

Les données collectées seront les analyses biologiques des patients recrutés dans la thèse. Il s'agira plus précisément de la valeur du débit de la fonction glomérulaire et des résultats infectiologiques (Examen CytoBactériologique des Urines, Coproculture, Expectations bronchiques, etc.) avec les antibiogrammes correspondants.

Pourront accéder à ces données, Anne-Laure VILLEMUR et son directeur de thèse: Sarah BAKLOUTI.

La durée de conservation de ces données sera jusqu'à la soutenance de la thèse.

Comment le cycle de vie des données se déroule-t-il (description fonctionnelle) ?

2 fichiers excels seront fournis à CBM:

- le premier contiendra la date de naissance, le nom et le prénom de chaque patient. Pour chaque patient, un numéro sera attribué.

Ce fichier sera sauvegardé sur une clé USB vierge, et un mot de passe sera nécessaire pour l'ouverture de ce fichier. Seul ce mot de passe sera connu par Anne-Laure VILLEMUR.

- le deuxième fichier contiendra le numéro attribué au patient, avec la liste des résultats des analyses demandées. Une fois complété, ce deuxième fichier restera sur la clé USB, qui me sera retransmis en main propre.

La destruction de ces données sera effectuée par la suppression de ce dit fichier, lors du dépôt de la thèse.

Quels sont les supports des données ?

Les données seront récupérées sur un poste informatique et sauvegardées via un fichier Excel sur une clé USB. Ces supports seront détruits lors de la publication de la thèse.

Évaluation : Acceptable

Commentaire d'évaluation :
anonymisation des données conforme

Principes fondamentaux

Proportionnalité et nécessité

Les finalités du traitement sont-elles déterminées, explicites et légitimes ?

Ces données ont pour but une analyse à des fins de recherche scientifique dans le cadre d'une thèse d'exercice pour le diplôme de Docteur en Pharmacie.

Évaluation : Acceptable

Quel(s) est(sont) les fondement(s) qui rend(ent) votre traitement licite ?

Le traitement des données fera suite à une signature d'un consentement écrit pour chaque patient analyse.

Évaluation : Acceptable

Les données collectées sont-elles adéquates, pertinentes et limitées à ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées (minimisation des données) ?

Le recueil du débit de filtration glomérulaire est primordial afin de vérifier que les prescriptions d'antibiotiques prennent bien en compte les capacités d'élimination rénale du médicament par le patient.

Le recueil des résultats des analyses infectiologiques est quant à lui indispensable afin d'analyser l'accord des prescriptions avec les recommandations sanitaires actuelles.

Évaluation : Acceptable

Les données sont-elles exactes et tenues à jour ?

Les données obtenues par le laboratoire CBM sont certifiées par le service qualité du laboratoire.

Évaluation : Acceptable

Quelle est la durée de conservation des données ?

La conservation des données est nécessaire jusqu'à la publication de la thèse afin de pouvoir retrouver des résultats si l'analyse statistique qui en fera l'objet le nécessite.

Évaluation : Acceptable

Comment les personnes concernées peuvent-elles exercer leurs droits de rectification et droit à l'effacement (droit à l'oubli) ?

La même démarche que pour l'exercice du droit à la portabilité sera mise en oeuvre.

Évaluation : Acceptable

Comment les personnes concernées peuvent-elles exercer leurs droits de limitation et droit d'opposition ?

Pour le droit d'opposition, la personne aura le droit de refuser de signer la fiche de consentement présentée par Anne-Laure VILLEMUR. Dans ce cas, aucune donnée ne sera demandée.

Pour le droit de limitation, la personne devra faire sa demande par écrit en mentionnant les données qu'elle accepte d'être analysées, sur présentation d'une pièce d'identité.

Évaluation : Acceptable

Les obligations des sous-traitants sont-elles clairement définies et contractualisées ?

Il n'y aura pas de sous-traitants.

Évaluation : Acceptable

En cas de transfert de données en dehors de l'Union européenne, les données sont-elles protégées de manière équivalente ?

Les données ne seront pas traitées en dehors de l'Union européenne.

Évaluation : Acceptable



Risques

Mesures existantes ou prévues

Anonymisation

2 fichiers excel's seront fournis à GBM.

- le premier contiendra la date de naissance, les trois premières lettres du nom de famille et les trois premières lettres du prénom de chaque patient. Pour chaque patient, un numéro sera attribué.

Ce fichier sera sauvegardé sur une clé USB vierge, et un mot de passe sera nécessaire pour l'ouverture de ce fichier. Seul ce mot de passe sera connu par Anne-Laure VILLEMUR.

- le deuxième fichier contiendra le numéro attribué au patient, l'âge de chaque personne avec la liste des résultats des analyses demandées. Une fois complété, ce deuxième fichier restera sur la clé USB, qui me sera remis en main propre.

Lors de l'analyse statistique des données, seulement le deuxième fichier sera utilisé et la rédaction de la thèse se fera uniquement sur la base de celle-ci.

Évaluation : Acceptable

Mot de passe

Pour garantir la sécurité du fichier 1 présent sur la clé USB, ce fichier sera verrouillé par un mot de passe qui sera seulement connu par Anne-Laure VILLEMUR

Évaluation : Acceptable

Minimisation des données

Le fichier 2 ne comportera que la date de naissance des personnes concernées et les résultats des analyses.

Évaluation : Acceptable

Sécurisation de l'exploitation

Le duplicata des données sera réalisé sur l'ordinateur personnel d'Anne-Laure VILLEMUR afin de vérifier qu'aucune modification des fichiers PDF verrouillés par un mot de passe aient pu être modifiés sur la clé USB.

Évaluation : Acceptable

Risques

Accès illégitime à des données

Quels pourraient être les principaux **impacts** sur les personnes concernées si le risque se produisait ?

Atteinte à la dignité, Défaut de confiance

Quelles sont les principales **menaces** qui pourraient permettre la réalisation du risque ?

Accès à des fins criminelles

Quelles **sources** de risques pourraient-elles en être à l'origine ?

Téléchargement du fichier, Diffusion du mot de passe

Quelles sont les **mesures initiales**, parmi celles identifiées, qui contribuent à traiter le risque ?

Anonymisation, Mot de passe, Minimisation des données

Comment estimez-vous la **gravité du risque**, notamment en fonction des impacts potentiels et des mesures prévues ?

Limitée, Les données étudiées reflètent des paramètres infectieux valables seulement au temps T et deviennent factices à posteriori. L'impact sur les personnes concernées en devient alors limité.

Comment estimez-vous la **vraisemblance du risque**, notamment au regard des menaces, des sources de risques et des mesures prévues ?

Négligeable. En s'assurant de la mise à disposition du fichier en présence seule d'Anne-Laure VILLEMUR (seule sachante du mot de passe) et du maintien de la collecte des données sur un support de clef USB, le risque d'accès paraît négligeable.

Évaluation : Acceptable

Risques

Modification non désirées de données

Quels pourraient être les principaux **impacts** sur les personnes concernées si le risque se produisait ?

Atteinte à la dignité, Défaut de confiance

Quelles sont les principales **menaces** qui pourraient permettre la réalisation du risque ?

Obtention de meilleures statistiques

Quelles **sources** de risques pourraient-elles en être à l'origine ?

Accès aux données

Quelles sont les **mesures**, parmi celles identifiées, qui contribuent à traiter le risque ?

Mot de passe, Anonymisation, Minimisation des données, Sécurisation de l'exploitation

Comment estimez-vous la **gravité du risque**, notamment en fonction des impacts potentiels et des mesures prévues ?

Limitée, La gravité du risque porte surtout sur la rédaction d'une thèse sur une analyse falsifiée. Les résultats obtenus seraient rendus inutilisables et n'apporteraient aucune plus-value à la communauté scientifique.

Comment estimez-vous la **vraisemblance du risque**, notamment au regard des menaces, des sources de risques et des mesures prévues ?

Négligeable. Avec l'ensemble des mesures prévues, la vraisemblance du risque me semble négligeable.

Évaluation : Acceptable

Risques

Disparition de données

Quels pourraient être les principaux impacts sur les personnes concernées si le risque se produisait ?

Défaut de confiance

Quelles sont les principales menaces qui pourraient permettre la réalisation du risque ?

Obtention de meilleures statistiques

Quelles sources de risques pourraient-elles en être à l'origine ?

Défaut de manipulation humaine, Accès aux données, Diffusion du mot de passe

Quelles sont les mesures, parmi celles identifiées, qui contribuent à traiter le risque ?

Sécurisation de l'exploitation, Mot de passe

Comment estimez-vous la gravité du risque, notamment en fonction des impacts potentiels et des mesures prévues ?

Négligeable, La gravité du risque concerne dans un premier temps la gestion de la conservation des données qui est suffisamment contrôlée par les mesures explicites ci-dessus.

Comment estimez-vous la vraisemblance du risque, notamment au regard des menaces, des sources de risques et des mesures prévues ?

Négligeable, Le risque me semble négligeable au vu des critères explicites ci-dessus.

Évaluation : Acceptable

Risques

Vue d'ensemble des risques

Impacts potentiels

Atteinte à la dignité

Défaut de confiance

Menaces

Accès à des fins criminelles

Obtention de meilleures sta...

Sources

Téléchargement du fichier

Diffusion du mot de passe

Accès aux données

Défaut de manipulation huma...

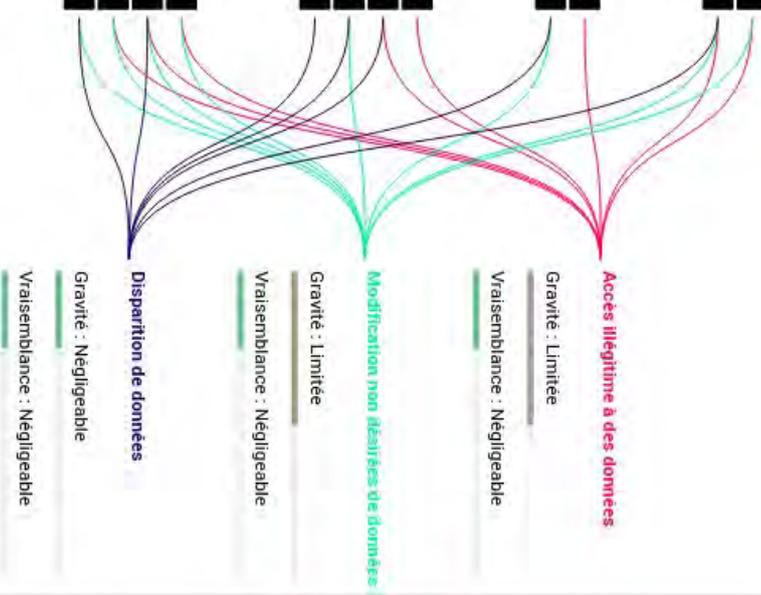
Mesures

Anonymisation

Mot de passe

Minimisation des données

Sécurisation de l'exploitat...



Accès illégitime à des données

Gravité : Limitée

Vraisemblance : Négligeable

Modification non maîtrisée de données

Gravité : Limitée

Vraisemblance : Négligeable

Disparition de données

Gravité : Négligeable

Vraisemblance : Négligeable

E Données concernant l'analyse pharmaceutique

Numero patient	Indication	Prélèvement biologique effectué	Médicament prescrit	Dosage prescrit	Quantité prescrite
1	Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (VEAMS stade 1)	Bilan pneumopathie intersticielle négatif	Anoxicilline / acide clavulanique	1g / 125mg	2-2-2 pendant 7 jours
2	Bronchite aiguë	RAS	Anoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours
3	BPCO exacerbateur fréquent	Expectorations / aspirations / BK négatives	Azithromycine	250mg	3 / semaine pendant 6 mois
4	Bronchite aiguë	RAS	Anoxicilline / acide clavulanique	500mg / 62.5mg	1-0-1 pendant 5 jours
5	Bronchite aiguë	RAS	Anoxicilline / acide clavulanique	500mg / 62.5mg	2-2-2 pendant 8 jours
6	Bronchite aiguë	RAS	Ciprofloxacine	500mg	1-0-1 pendant 8 jours
7	Prescription probabiliste oxyrane sur prescrite	RAS	Levofloxacine	500mg	0-0-1 pendant 15 jours
8	Bactériemie asymptomatique	ECBU positif avec flore polymicrobienne	Fosfomycine	3g	1-0-0 tous les 15 jours
9	Cystite aiguë à risque de complication	ECBU positif à Escherichia coli	Sulfaméthoxazole / Triméthoprine	800mg / 160mg	1-0-1 pendant 10 jours
10	Prescription probabiliste infection urinaire masculine	ECBU positif Klebsiella pneumoniae	Sulfaméthoxazole / Triméthoprine	800mg / 160mg	3-0-0 en monodose
11	Prescription probabiliste cystite à risque de complication	ECBU acétile	Cefixime	200mg	1-0-1 pendant 8 jours
12	Pyélonéphrite aiguë sans risque de gravité	ECBU positif Saphylococcus saprophyticus	Sulfaméthoxazole / Triméthoprine	800mg / 160mg	1-0-1 pendant 10 jours
13	Infection urinaire récidivante	ECBU positif	Sulfaméthoxazole / Triméthoprine	800mg / 160mg	1-0-1 pendant 10 jours
14	Injection urinaire récidivante non-découverte	ECBU le 08/09/2022 : faucoécarye sans bactériemie et le 13/09/2022 : négatif	Cefpodoxone + fosfomycine	100mg / 3g	2-0-2 / semaine + 1 / semaine (pendant 3 mois)
15	Prescription probabiliste cystite aiguë simple	ECBU : Klebsiella pneumoniae R. Anoxicilline + Nindofuramide	Fosfomycine	3g	Prise unique
16	Injection urinaire masculine documentée	ECBU positif E.coli	Ciprofloxacine	500mg	1-0-1 pendant 14 jours
17	Prescription probabiliste pyélonéphrite aiguë avec facteurs de risque	ECBU	Levofloxacine	500mg	0-0-1 pendant 2 jours en attendant résultats antibiogramme
18	Prescription probabiliste cystite aiguë simple	ECBU	Fosfomycine	3g	Prise unique
19	Abcès dentaire	RAS	Anoxicilline	1g	1-0-1 pendant 7 jours
20	Abcès dentaire	RAS	Anoxicilline	500mg	2-0-2 pendant 6 jours
21	Abcès dentaire	RAS	Anoxicilline / acide clavulanique	1g/125mg	1-1-1 pendant 6 jours
22	Abcès dentaire chez immunodéprimés sans ou première ligne de traitement avec amoxicilline	RAS	Anoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours
23	Avulsion dents sagesse	RAS	Anoxicilline	1g	1-1-1 pendant 6 jours
24	Abcès dentaire	RAS	Spiramycine / metronidazole	1.5MU/250mg	1-1-1 pendant 6 jours
25	Avulsion dentaire	RAS	Anoxicilline	1g	1-1-1 pendant 6 jours
26	Abcès dentaire	RAS	Anoxicilline / acide clavulanique	1g/125mg	1-0-1 pendant 7 jours
27	Cellulite	RAS	Anoxicilline / acide clavulanique	1g/125mg	1-1-1 pendant 7 jours
28	Abcès dentaire	RAS	Anoxicilline / acide clavulanique	1g/125mg	1-1-1 pendant 6 jours
29	Angine virale	TROD angine pharyngée négatif	Clarithromycine	250mg	1-0-1 pendant 5 jours
30	Rhinopharyngite	RAS	Cefpodoxime	100mg	2-0-2 pendant 5 jours
31	Angine bactérienne	TROD angine médiocrn positif	Anoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours
32	Angine virale	Aucun TROD réalisé	Anoxicilline	500mg	2-2-2 pendant 6 jours
33	Sinusite nasale	RAS	Anoxicilline	1g	1-1-1 pendant 7 jours
34	COVID positif	PCR	Azithromycine	250mg	2/10 puis 1/1 pendant 4 jours
35	Angine bactérienne	TROD angine médiocrn positif	Anoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours
36	Syndrome dysentérique (diarrhée glairo-sanguine fébrile)	Aeromonas sp et toxine B sans GDH	Métronidazole + Ciprofloxacine	500mg / 500mg	1-1-1 pendant 10 jours / 1-0-1 pendant 3 jours
37	Anthropophy axe oxysepté	RAS	Fenclifine V	1M UI	1-0-1 pendant 9 mois
38	Abcès cutané suite à une piqûre d'insecte (plaie avec érythème ou induration > 5cm)	RAS	Anoxicilline	1g	1-1-1 pendant 10 jours
39	Dermatophytenémie bactérienne non-découverte membre inférieur droit chez immunodéprimé	Prélèvement cutané : flore polymicrobienne	Anoxicilline / acide clavulanique	1g/125mg	1-1-1 pendant 7 jours
40	Plaie avec érythème + induration > 5cm	RAS	Prishamycine	500mg	2-0-2 pendant 3 jours

Recommandations A

Numéro patient	Médicament	Dosage	Quantité	Prelèvement biologique nécessaire pour validation ordonnance	Source	Date MAJ
1	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	Antibiotic	19/11/14
2	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	Antibiotic	03/11/17
3	Azithromycine	250mg	3/semaine	OUI	Analyse post-hoc étude COLUMBUS	08/06/19
4	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	Antibiotic	03/11/17
5	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	Antibiotic	03/11/17
6	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	Antibiotic	03/11/17
7	Levofloxacine	250mg	1/jour pendant 14 jours	NON	Antibiotic	18/06/19
8	Aucun antibiotique	RAS	RAS	OUI	Antibiotic	28/09/18
9	Amoxicilline	1g	1-1-1 pendant 7 jours	OUI	Antibiotic	03/11/21
10	Levofloxacine	500mg	0-0-1 en attendant résultat antibiogramme	NON	Antibiotic	18/06/19
11	Nitrofurantone	100mg	1-1-1 pendant 7 jours	NON	Antibiotic	03/09/21
12	Sulfaméthoxazole / Triméthoprim	800 / 160mg	1-1-1 pendant 10 jours	OUI	Antibiotic	24/09/21
13	Nitrofurantone (prise en charge comme les facteurs de risque)	100mg	1-1-1 pendant 7 jours	OUI	Antibiotic	03/09/21
14	Pas antibiophylaxie (< 1 épisode / mois)	RAS	RAS	OUI	Antibiotic	26/10/21
15	Fosfomycine	3g	Monodose	NON	Antibiotic	03/09/21
16	Ciprofloxacine	500mg	1-0-1 pendant 14 jours	OUI	Antibiotic	18/06/19
17	Levofloxacine	500mg	1/1 en attendant résultats antibiogramme	NON	Antibiotic	04/02/22
18	Fosfomycine	3g	Monodose	NON	Antibiotic	03/09/21
19	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
20	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
21	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
22	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
23	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
24	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
25	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
26	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
27	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
28	Pas source	Pas source	Pas source	NON	Pas source	Pas source
29	Aucun antibiotique	RAS	RAS	OUI	Antibiotic	03/11/17
30	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	Antibiotic	03/11/17
31	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours	OUI	Antibiotic	24/09/21
32	Aucun antibiotique	RAS	RAS	OUI	Antibiotic	03/11/17
33	Amoxicilline	1g	1-1-1 pendant 7 jours	NON	Antibiotic	08/10/21
34	Aucun antibiotique	RAS	RAS	OUI	Antibiotic	21/01/22
35	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours	OUI	Antibiotic	24/09/21
36	Etidaxométine (pour Clostridium difficile)	200mg	1-0-1 pendant 10 jours / 1-0-1 pendant 3 jours	OUI	Antibiotic	16/09/22
37	Pénicilline V	1 M UI	1-0-1 très prolongée voire définitive (effet seulement suspensif)	NON	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (SFD)	2001
38	Amoxicilline / acide clavulanique	1g/125mg	1-1-1 pendant 7 jours	OUI	Antibiotic	13/03/18
39	Amoxicilline	1g	1-1-1 pendant 7 jours	NON	Antibiotic	10/12/21
40	Amoxicilline / acide clavulanique	1g/125mg	1-1-1 pendant 7 jours	OUI	Antibiotic	13/03/18

Recommandations B						
Numero patient	Médicament	Dosage	Quantité	Pfèvement biologique nécessaire pour validation ordonnance	Source	Date MAJ
1	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	VIDAL REGOS	18/10/22
2	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	VIDAL REGOS	21/07/22
3	Azithromycine	250mg	3 / semaine	OUI	SPLE	21/02/21
4	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	VIDAL REGOS	21/07/22
5	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	VIDAL REGOS	21/07/22
6	Antibiotique si mise en évidence surinfection (sinusite)	RAS	RAS	NON	VIDAL REGOS	20/09/22
7	Fluoroquinolones	RAS	2 à 4 semaines	NON	VIDAL REGOS	20/09/22
8	Aucun antibiotique	RAS	RAS	OUI	SPLE	11/12/15
9	Amoxicilline	1g	1-1-1 pendant 7 jours	OUI	VIDAL REGOS	20/09/22
10	Fluoroquinolones	RAS	En attendant antibiogramme	NON	VIDAL REGOS	20/09/22
11	Nitrofurantoinne	100mg	7 jours	NON	VIDAL REGOS	20/09/22
12	Sulfaméthoxazole / triméthoprimine	800 / 160mg	10 jours	OUI	VIDAL REGOS	20/09/22
13	Fosfomycine	3g	Monodose	OUI	VIDAL REGOS	20/09/22
14	Pas antibiophylaxie (< 1 épisode / mois)	RAS	RAS	OUI	VIDAL REGOS	20/09/22
15	Fosfomycine	3g	Monodose	NON	VIDAL REGOS	20/09/22
16	Fluoroquinolones	RAS	2 à 4 semaines	OUI	VIDAL REGOS	20/09/22
17	Fluoroquinolones	RAS	En attendant antibiogramme	NON	VIDAL REGOS	20/09/22
18	Fosfomycine	3g	Monodose	NON	VIDAL REGOS	20/09/22
19	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	AFSSAPS	20/9/11
20	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	AFSSAPS	20/9/11
21	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	AFSSAPS	20/9/11
22	Amoxicilline / acide clavulanique	1g / 125mg	1-1-1 pendant 7 jours	NON	AFSSAPS	20/9/11
23	Amoxicilline	1g	2g prise unique 1h avant	NON	AFSSAPS	20/9/11
24	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	AFSSAPS	20/9/11
25	Amoxicilline	1g	2g prise unique 1h avant	NON	AFSSAPS	20/9/11
26	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	AFSSAPS	20/9/11
27	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 7 jours	NON	AFSSAPS	20/9/11
28	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	AFSSAPS	20/9/11
29	Aucun antibiotique	RAS	RAS	OUI	HAS - RBP - Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes	27/08/21
30	Aucun antibiotique	RAS	RAS	NON	HAS - RBP - Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes	27/08/21
31	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours	OUI	HAS - RBP - Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes	27/08/21
32	Aucun antibiotique	RAS	RAS	OUI	HAS - RBP - Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes	27/08/21
33	Amoxicilline	1g	1-1-1 pendant 7 jours	NON	VIDAL REGOS	20/09/22
34	Aucun antibiotique	RAS	RAS	OUI	HAS - RBP - Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes	19/05/22
35	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours	OUI	HAS - RBP - Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes	27/08/21
36	En fonction des résultats analyse	En fonction des résultats analyse	En fonction des résultats analyse	OUI	VIDAL REGOS	20/09/22
37	Pénicilline V	1M UI	1-0-1 Durée à évaluer en fonction de l'évolution des facteurs de risque de récurrence	NON	HAS - Recommandation de Bonne Pratique « Prise en charge des infections cutanées »	27/02/19
38	Pristinamycine	500mg	2-2-2 pdt 5 jours	OUI	HAS - Recommandation de Bonne Pratique « Prise en charge des infections cutanées »	27/02/19
39	Amoxicilline	1g	1-1-1 pendant 7 jours	NON	HAS - Recommandation de Bonne Pratique « Prise en charge des infections cutanées »	27/02/19
40	Pristinamycine	500mg	2-2-2 pdt 5 jours	OUI	HAS - Recommandation de Bonne Pratique « Prise en charge des infections cutanées »	27/02/19

Numéro patient	Date de la dernière prise de sang	DFG	Stade insuffisance rénale	RCP		GPR		Résultats de la conformité
				Adaptation de poso ?	Date mise à jour	Adaptation de poso ?	Date mise à jour	
1	20/04/22	95	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
2	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
3	31/05/22	88	IR légère	NON	09/02/21	NON	27/03/17	Conforme
4	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
5	07/01/21	81	IR légère	NON	05/08/20	NON	12/04/17	Non conforme
6	05/20/21	91,7	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
7	16/05/22	48,8	IR modérée	OUI	01/08/21	OUI	31/03/17	Non conforme
8	01/20/22	50	IR modérée	NON	29/07/20	NON	03/05/17	Non conforme
9	07/07/22	96	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
10	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
11	13/09/22	96	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
12	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Conforme
13	22/02/22	97,3	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
14	19/06/21	102,7	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
15	14/04/21	107,3	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Conforme
16	15/09/22	95	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Conforme
17	17/10/22	78	IR légère	NON	01/06/21	NON	31/03/17	Conforme
18	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Conforme
19	01/20/22	82	IR légère	NON	08/06/21	NON	12/04/17	Non conforme
20	19/04/22	53	IR modérée	NON	08/06/21	NON	12/04/17	Non conforme
21	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
22	18/11/21	111	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
23	28/07/22	95	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
24	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
25	11/08/22	69	IR légère	NON	08/09/22	NON	29/03/17	Non conforme
26	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
27	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
28	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
29	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
30	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non conforme
31	2019	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Non-réalisé	Conforme
32	30/03/21	83,6	IR légère	NON	08/06/21	NON	12/04/17	Non conforme
33	07/10/22	63	IR légère	NON	08/06/21	NON	12/04/17	Conforme
34	30/05/17	93,5	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
35	11/08/22	105	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Conforme
36	18/02/22	92	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Conforme
37	05/07/22	54	IR modérée	NON	07/03/19	NON	25/04/17	Conforme
38	12/09/22	90	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme
39	04/05/22	70	IR légère	NON	05/08/20	NON	12/04/17	Non conforme
40	14/09/21	95,9	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non-concerné	Non conforme

F Données concernant la délivrance à l'unité

Numero patient	Médicament prescrit	Dosage prescrit	Quantité prescrite	Nombre de comprimés devant être délivrés	Nombre de comprimés délivrés	Nombre de comprimés résiduels
1	Amoxicilline / acide clavulanique	1g / 125mg	2-2-2 pendant 7 jours	42	48	6
2	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours	12	12	0
3	Azithromycine	250mg	3 / semaine pendant 6 mois	12	12	0
4	Amoxicilline / acide clavulanique	500mg / 62,5mg	1-0-1 pendant 5 jours	10	24	14
5	Amoxicilline / acide clavulanique	500mg / 62,5mg	2-2-2 pendant 8 jours	48	48	0
6	Ciprofloxacine	500mg	1-0-1 pendant 8 jours	16	24	8
7	Levofloxacine	500mg	0-0-1 pendant 15 jours	15	15	0
8	Fosfomycine	3g	1-0-0 tous les 15 jours	2	2	0
9	Sulfaméthoxazole / Triméthoprim	800mg / 160mg	1-0-1 pendant 10 jours	20	20	0
10	Sulfaméthoxazole / Triméthoprim	800mg / 160mg	3-0-0 en monodose	3	10	7
11	Cefixime	200mg	1-0-1 pendant 8 jours	16	16	0
12	Sulfaméthoxazole / Triméthoprim	800mg / 160mg	1-0-1 pendant 10 jours	20	20	0
13	Sulfaméthoxazole / Triméthoprim	800mg / 160mg	1-0-1 pendant 10 jours	20	20	0
14	Cefpodoxime + fosfomycine	100mg + 3g	2-0-2 / semaine + 1 / semaine (pendant 3 mois)	16	20	4
15	Fosfomycine	3g	Prise unique	1	1	0
16	Ciprofloxacine	500mg	1-0-1 pendant 14 jours	28	36	8
17	Levofloxacine	500mg	0-0-1 pendant 2 jours en attendant résultats antibiogramme	2	5	3
18	Fosfomycine	3g	Prise unique	1	1	0
19	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 7 jours	14	14	0
20	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 7 jours	14	14	0
21	Amoxicilline	500mg	2-0-2 pendant 6 jours	24	24	0
22	Amoxicilline / acide clavulanique	500mg/62,5mg	2-2-2 pendant 8 jours	48	48	0
23	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours	12	12	0
24	Amoxicilline	1g	1-1-1 pendant 6 jours	18	18	0
25	Spiramycine / metronidazole	1,5MU/250mg	1-1-1 pendant 7 jours	14	20	2
26	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours	14	14	0
27	Amoxicilline / acide clavulanique	500/62,5mg	2-2-2 pendant 7 jours	42	48	6
28	Amoxicilline / acide clavulanique	1g/125mg	1-1-1 pendant 6 jours	18	24	6
29	Clarithromycine	250mg	2-0-2 pendant 5 jours	10	10	0
30	Cefpodoxime	100mg	1-0-1 pendant 5 jours	20	20	0
31	Amoxicilline	1g	2-0-2 pendant 6 jours	12	14	2
32	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 6 jours	18	18	0
33	Amoxicilline	1g	1-1-1 pendant 6 jours	18	18	0
34	Azithromycine	250mg	1-1-1 pendant 7 jours	21	24	3
35	Amoxicilline	1g	2 J0 puis 1/jour pendant 4 jours	6	6	0
36	Metronidazole / Ciprofloxacine	500mg / 500mg	1-0-1 pendant 6 jours	12	12	0
37	Penicilline V	1M UI	1-1-1 pendant 10 jours / 1-0-1 pendant 3 jours	36	44	8
38	Amoxicilline	1g	1-0-1 pendant 3 mois	60	60	0
39	Amoxicilline / acide clavulanique	500/62,5mg	1-1-1 pendant 10 jours	30	36	6
40	Prisitanmycine	500mg	2-2-2 pendant 7 jours	42	48	6
			2-0-2 pendant 5 jours	20	32	12

G Serment de Galien

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

AUTEUR : Anne-Laure VILLEMUR

TITRE : Bon usage des antibiotiques; quelle place pour le pharmacien d'officine?

Étude d'une cohorte de patients en Occitanie.

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Docteur Sarah BAKLOUTI

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 12 janvier 2023

RÉSUMÉ

L'antibiorésistance est une menace importante pour la santé humaine mais également pour tous les écosystèmes de la planète qu'il s'agisse des animaux ou de l'environnement. A ce jour, les avancées scientifiques ne sont plus suffisamment rapides pour pallier le développement de nouvelles résistances, et certaines infections considérées jusqu'à présent comme banales pourraient redevenir mortelles, fautes d'antibiotiques efficaces. Pour lutter contre l'antibiorésistance, différentes organisations nationales ou internationales ont émis des recommandations de bon usage des antibiotiques. Dans ce contexte, les pouvoirs publics français ont proposé des axes d'orientation de travail impliquant le pharmacien d'officine. L'objectif de ce travail a consisté à évaluer le rôle du pharmacien d'officine pour le bon usage des antibiotiques en accord avec les axes de travail proposés. Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude observationnelle dans laquelle nous avons inclus 40 patients de la région Occitanie. Pour chaque patient, une analyse globale de la prescription d'antibiotiques a été réalisée, incluant une évaluation (i) de la stratégie thérapeutique et (ii) du bon usage des antibiotiques par les patients. En l'état, le contrôle du choix de la stratégie thérapeutique n'est pas réalisable par le pharmacien d'officine. En effet, cette activité est chronophage et requiert bien souvent des informations difficilement accessibles pour le pharmacien d'officine, telles que les données de biologie médicale. Au contraire, le pharmacien se positionne comme un acteur incontournable de communication et d'éducation thérapeutique pour le bon usage des antibiotiques. En conclusion, tous les professionnels de santé doivent impérativement être impliqués dans la lutte contre l'antibiorésistance pour promouvoir le bon usage des antibiotiques.

ABSTRACT

Antibiotic resistance is a major threat to human health, but also to all ecosystems on the planet, whether it concerns animals or the environment. To date, scientific advances are not fast enough to compensate for the development of new resistances, and some infections considered common until now could become deadly again, due to the lack of effective antibiotics. To fight against antibiotic resistance, national and international organizations have issued recommendations for the proper use of antibiotics. In this context, the French public authorities have proposed guidelines involving the pharmacist. The objective of this work was to evaluate the role of the pharmacist in the proper use of antibiotics in accordance with the proposed guidelines. In this context, we conducted an observational study in which we included 40 patients from the Occitanie region. For each patient, an overall analysis of antibiotic prescribing was performed, including an evaluation of (i) the therapeutic strategy and (ii) the proper use of antibiotics by the patients. To date, the control of the choice of therapeutic strategy is not feasible by the pharmacist. Indeed, this activity is time-consuming and often requires information that is difficult to access for the pharmacist, such as medical biology data. Conversely, the pharmacist is a key player in communication and therapeutic education for the proper use of antibiotics. In conclusion, all healthcare professionals must be involved in the fight against antibiotic resistance in order to promote the proper use of antibiotics.

MOTS-CLÉS pharmacien, antibiorésistance, stratégie thérapeutique, bon usage des antibiotiques.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE Faculté des Sciences Pharmaceutiques
UPS

35 Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 09