

ANNÉE 2020

N° 09

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Anaïs Lumineau

Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2020

***Place du pharmacien d'officine dans la lutte contre
l'antibiorésistance.***

**Président : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de
Pharmacologie**

**Membres du jury : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie
Mr Jean-François HUON, Docteur en Pharmacie, Assistant
Hospitalo-Universitaire, Enseignant en Santé Publique**

**Mme Stéphanie SORIN, Docteur en Pharmacie, Pharmacien
d'officine à la Pharmacie Saint Jean à Le Loroux-Bottereau**

Remerciements

A Madame Caroff, pour votre encadrement au cours de ce travail de thèse. Merci pour tous vos précieux conseils, votre réactivité et pour tout le temps que vous y avez consacré. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

A Madame Bobin-Dubigeon, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Merci pour vos enseignements de grande qualité que j'ai adoré et pour toute cette énergie que vous y mettez. Merci également pour votre écoute et vos conseils.

A Madame Sorin, pour votre accompagnement auprès des étudiants pendant ces années de fin d'étude. Merci pour votre bonne humeur, votre sens de l'écoute et vos super conseils pour nous préparer à notre futur exercice.

A Monsieur Huon, pour votre sympathie avec les étudiants et pour avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

A Monsieur Boudard et toute l'équipe de la pharmacie Canclaux pour votre joie de vivre et pour ce stage où je prends plaisir à aller tous les jours!

A toutes les équipes officinales avec qui j'ai travaillé : Pharmacie Olona, Pharmacie Mangin, Pharmacie Brouillet-Lumineau qui m'ont fait confiance et grâce à qui j'ai pu apprendre beaucoup de choses.

A ma famille qui m'a toujours soutenue dans tout ce que j'entreprenais, qui a toujours été fière de moi, et avec qui je passe des superbes moments.

A ma belle-famille, ma deuxième famille.

A mes amis de la faculté, merci pour ces années inoubliables!

A Ivane, pour cette amitié en or depuis cette sacrée PACES.

A Léopold, pour ces quatre belles années et tous ces jolis projets ensemble.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	3
Liste des abréviations.....	5
Liste des figures	7
Introduction	8
I. Bases de l'antibiothérapie	9
A. Quelques définitions.....	9
B. Notions sur les antibiotiques	9
1. Les principales familles d'antibiotiques utilisées en ville et leurs indications.....	9
2. Modalités d'administration des antibiotiques	16
3. Effets indésirables des antibiotiques.....	17
4. Principales interactions médicamenteuses avec les antibiotiques.....	19
5. Pathologies contre-indiquant l'utilisation de certains antibiotiques.....	21
6. Antibiotiques et profils des patients.....	22
II. Bases de l'antibiorésistance	24
A. Définitions	24
B. Mécanismes	25
1. Résistances enzymatiques	25
2. Résistances par modification de la cible	27
3. Résistances par imperméabilité.....	28
4. Résistances par efflux	28
5. Les biofilms.....	29
C. Emergence et diffusion des résistances en pratique	30
A. Impact de l'antibiothérapie	30
B. Impact des voyages	34
C. Manuportage.....	35
D. Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.....	35
E. Rôle de l'environnement.....	36
D. Conséquences de l'antibiorésistance	37
1. Données épidémiologiques sur l'antibiorésistance.....	37
2. Un besoin crucial de nouveaux antibiotiques	38
E. Une prise de conscience dans le monde entier	40
1. En France.....	40
2. A l'international.....	43
III. Place du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance	44
A. Moyens de prévention des infections.....	44
1. Missions sur la vaccination	44
2. Promotion de l'hygiène	46
3. Pharmacien et rôles dans la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST).....	49
B. Utilisation des TROD.....	50
C. Informer et éduquer les patients.....	55
1. Sur le phénomène global de l'antibiorésistance	55
2. Sur l'aspect environnemental	56
3. Sur l'automédication.....	58

4. <i>Lors d'une infection virale</i>	58
D. Conseils lors de la dispensation d'antibiotiques.....	61
E. Analyse pharmaceutique des prescriptions.....	62
F. Déclaration des effets indésirables.....	63
G. Respecter la législation.....	64
H. Conseils aux voyageurs.....	65
I. Importance de la formation continue.....	66
IV. Analyse de prescriptions	67
A. Matériel et méthodes.....	67
B. Etude des prescriptions.....	68
1. <i>Infections urinaires</i>	68
2. <i>Oto-rhino-laryngologie</i>	70
3. <i>Sphère cutanée</i>	77
4. <i>Odontologie</i>	80
5. <i>Sphère oculaire</i>	82
6. <i>Autres prescriptions</i>	85
C. Bilan de l'analyse de prescriptions.....	87
Conclusion	92
Bibliographie	93

Liste des abréviations

ABRI : *Acinetobacter baumannii* multirésistant

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BLSE : β -lactamases à Spectre Etendu

BMR : Bactéries Multi Résistantes

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

C3G : Céphalosporines de Troisième Génération

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

DPC : Développement Professionnel Continu

E-BLSE : Entérobactérie productrice de β -lactamase à Spectre Etendu

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénémase

ERC : Entérobactérie Résistante aux Carbapénèmes

ERG : Entérocoque Résistant à la Vancomycine

FAO : Food and Agriculture Organization (Organisation des Nations unies pour l'Alimentation et l'Agriculture)

INR : International Normalized Ratio

IVT : Injection IntraVitréenne

MNU : Médicament Non Utilisé

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PLP : Protéine de Liaison aux Pénicillines

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SHA : Soluté Hydro-Alcoolique

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

Liste des figures

Figure 1 : Répartition par classe de la consommation d'antibiotiques en ville en France en 2018	9
Figure 2 : Schéma de classification des bêta-lactamases	25
Figure 3 : Mécanisme d'action et spectre d'activité des enzymes produites par les entérobactéries vis-à-vis des bêta-lactamines.....	26
Figure 4 : Consommation d'antibiotiques en santé humaine en ville en 2016	30
Figure 5 : Résistance aux C3G chez <i>E. coli</i> en 2017	30
Figure 6 : Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte	31
Figure 7 : Liste des antibiotiques critiques de l'ANSM	33
Figure 8 : Nombre d'E-BLSE et d'ERC pour 1000 voyageurs dans le monde entre 2010 et 2015 signalés dans des hôpitaux Canadiens	34
Figure 9 : Dissémination des antibiotiques dans l'environnement	36
Figure 10 : Répartition par décennies des découvertes de classes d'antibiotiques	38
Figure 11 : Liste des agents pathogènes prioritaires pour le développement de nouveaux antibiotiques de l'OMS.....	39
Figure 12 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ pour 1000 habitants	40
Figure 13 : Consommation d'antibiotiques en ville en France de 2009 à 2018 (DDJ).....	40
Figure 14 : feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance	41
Figure 15 : Hygiène des mains	47
Figure 16 : Les gestes pour prévenir les risques microbiologiques dans la cuisine	48
Figure 17 : Déroulement du TDR de l'angine	51
Figure 18 : Lettre au médecin traitant après réalisation du TDR de l'angine	53
Figure 19 : Conséquences individuelles de l'antibiorésistance en médecine humaine et animale	55
Figure 20 : Comment distinguer un médicament d'un autre produit de santé ?.....	57
Figure 21 : Document transmis par les médecins pour les infections virales	59
Figure 22 : Document remis en cas d'infection par le pharmacien d'officine en Ecosse	60
Figure 23 : Arbre décisionnel de prise en charge de la cystite simple	69
Figure 24 : Arbre décisionnel de la prise en charge des cystites récidivantes	69
Figure 25 : Arbre décisionnel sur la prise en charge de l'angine	71
Figure 26 : Antibiothérapies dans la prise en charge de la sinusite de l'adulte	75
Figure 27 : Recommandations de 2019 sur la prise en charge de l'impétigo	79
Figure 28 : Répartition de l'âge des patients en %.....	87
Figure 29 : Indications des prescriptions dans le cadre de l'étude, en %.....	88
Figure 30 : Pathologies les plus fréquentes pour lesquelles les antibiotiques sont prescrits en France en 2015	88

Introduction

Si le développement des antibiotiques depuis le milieu du XX^e siècle a permis de réduire la mortalité due aux maladies infectieuses, l'antibiorésistance provoque le phénomène inverse. Elle causerait en France 12 500 décès chaque année, et pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde. C'est une réelle menace de santé publique. En effet, elle pourrait remettre en question la capacité à soigner les infections, même les plus communes.

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus dispensés à l'officine, toutes classes pharmacologiques confondues. Ils sont donc omniprésents dans l'activité quotidienne du pharmacien. En 2013, ils représentaient la troisième classe des médicaments les plus vendus en ville, derrière les analgésiques et les psychotropes.¹ Or cette utilisation banale n'est pas sans conséquence : certains antibiotiques sont désormais qualifiés par l'Agence Nationale de Santé du médicament (ANSM) comme étant critiques. Dans cette liste il y a notamment l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines et les fluoroquinolones, antibiotiques très fréquemment dispensés à l'officine.²

La surconsommation des antibiotiques fait partie des causes majeures pouvant engendrer des résistances. Il a été montré que les résistances aux antibiotiques sont plus fréquentes dans les pays où la consommation d'antibiotiques est la plus élevée. En France, en 2018, 93% des antibiotiques sont utilisés en médecine de ville, donc dispensés par les Pharmaciens d'officine, les 7% restants concernent les établissements de santé.⁹⁵ La consommation d'antibiotiques en ville s'inscrit à la hausse sur 10 ans, avec toutefois une légère diminution en 2017 par rapport en 2016. Au cours des dernières années, la consommation d'antibiotiques destinés à la médecine humaine est devenue supérieure à celle de médecine vétérinaire.³

Devant ce contexte alarmant, une lutte se met en place pour responsabiliser vis-à-vis de de l'utilisation des antibiotiques, afin de préserver leur efficacité le plus longtemps possible. A l'échelle mondiale, cela devient une réelle priorité. Depuis 2015, L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation des Nations unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) se sont engagées dans le plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Des plans de lutte contre l'antibiorésistance ont également été proposés à l'échelle de l'Union européenne et de la France.⁴

Outre la surconsommation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, il existe d'autres éléments vecteurs de l'antibiorésistance. Dernièrement, le rôle de l'environnement est mis en avant. Toutes ces causes seront développées lors de cette thèse, puis nous étudierons les différents moyens pour combattre ces phénomènes de résistance en se focalisant sur le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine.

Dans mon expérience officinale personnelle, j'ai été à de nombreuses reprises perplexe devant des prescriptions d'antibiotiques, parfois non nécessaires, d'autres ne respectant pas les recommandations... Devant les messages alarmants sur l'antibiorésistance et ma vocation officinale, est venue l'idée de cette thèse. Afin d'illustrer ce travail sur l'antibiorésistance, nous avons choisi dans la dernière partie de faire une analyse des prescriptions d'antibiotiques sur une période d'une semaine dans une officine sablaise.

I. Bases de l'antibiothérapie

A. Quelques définitions

Un antibiotique est une substance d'origine naturelle ou synthétique utilisée contre les infections causées par les bactéries.⁵ Il est considéré comme bactéricide si il tue les bactéries, ou bactériostatique si il inhibe leur croissance sans les tuer. Toutefois, cette définition très « binaire » peut être discutée car beaucoup d'antibiotiques sont bactériostatiques à faible concentration, mais bactéricides si on augmente les doses.⁶

On considère classiquement qu'un antibiotique bactériostatique nécessitera l'action conjointe du système immunitaire pour éradiquer la bactérie, par opposition aux antibiotiques bactéricides que l'on préférera donc en situation d'immunodépression.

L'antibiothérapie est une thérapeutique utilisant un ou plusieurs médicaments anti-infectieux de la classe des antibiotiques. Elle peut être probabiliste (réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des microorganismes responsables de l'infection) ou documentée par des données bactériologiques.⁷

B. Notions sur les antibiotiques

1. Les principales familles d'antibiotiques utilisées en ville et leurs indications

Seules les molécules les plus fréquemment dispensées à l'officine (Figure 1) seront détaillées dans cette partie.

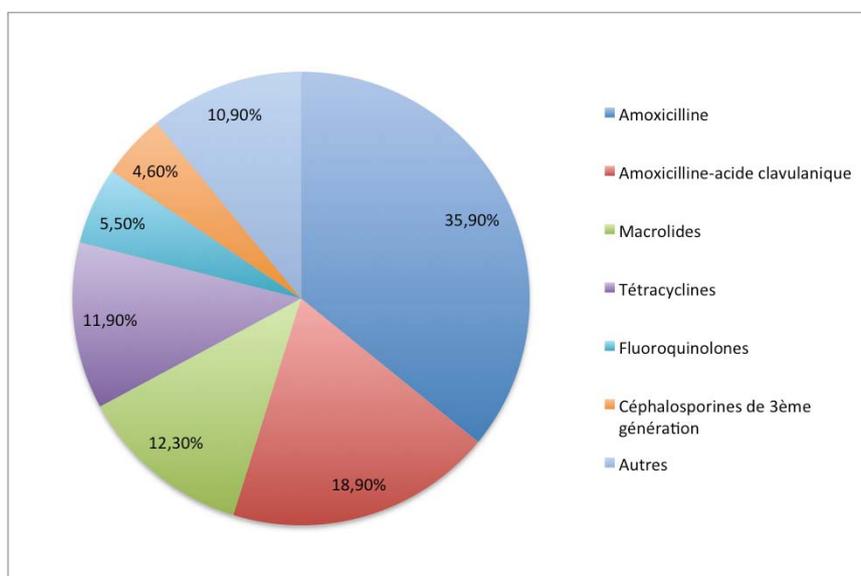


Figure 1 : Répartition par classe de la consommation d'antibiotiques en ville en France en 2018⁹⁵

a. Les β -lactamines

La famille des β -lactamines est celle qui est la plus fréquemment retrouvée à l'officine. En 2013, l'amoxicilline était le médicament générique le plus vendu en quantité dans les officines françaises, l'association amoxicilline-acide clavulanique était à la 8^{ème} place, le cefpodoxime à la 21^{ème} place. Cependant, la répartition des antibiotiques a évolué depuis 2013, date du dernier rapport sur l'analyse des ventes de médicaments en France de l'ANSM. En effet, entre 2016 et 2017, il a été observé une diminution de prescription des antibiotiques particulièrement générateurs de résistance, la cefpodoxime en fait partie.³

Toutes ventes confondues (princeps et génériques), l'amoxicilline représentait la 5^{ème} molécule la plus vendue en France en 2013.¹

Les β -lactamines comprennent plusieurs sous-familles, dont celle des pénicillines et des céphalosporines. Elles agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par une action sur les enzymes de synthèse du peptidoglycane, composant principal de la paroi bactérienne.⁷

i. L'amoxicilline

L'amoxicilline est une pénicilline du groupe A, au spectre dit élargi par rapport à d'autres pénicillines. En pratique officinale, les indications de l'amoxicilline sont :

Les infections de la sphère ORL :

- L'angine à streptocoque (après réalisation d'un TDR et un score de Mac Isaac ≥ 2), à une posologie de 2g par jour pendant 6 jours chez l'adulte. La prise en charge de l'angine sera détaillée dans la partie III. B.⁸
- La sinusite maxillaire aiguë purulente, non compliquée avec suspicion d'une infection bactérienne. 2 critères sur les 3 suivants doivent être inclus afin d'initier une antibiothérapie par amoxicilline à 3g par jour pendant 7 jours :
 - o Persistance des douleurs malgré un traitement symptomatique sur au moins 48 heures
 - o Douleur unilatérale et/ou qui augmente quand la tête est penchée en avant et/ou pulsatile et/ou augmentée en fin de journée et la nuit
 - o Augmentation de la rhinorrhée et caractère continu de la purulence, surtout si ces signes sont unilatéraux.⁹
- L'otite moyenne aiguë purulente :
 - o Chez l'enfant de moins de deux ans à une posologie de 80 ou 90mg/kg/j pendant 8 à 10 jours.
 - o Chez l'enfant de plus de 2 ans avec des symptômes bruyants à une posologie de 80 ou 90mg/kg/j pendant 5 jours.¹⁰
 - o Chez l'adulte, après visualisation des tympans à la posologie de 3g par jour pendant 5 jours.¹¹

En pratique bucco-dentaire :

- En tant qu'antibioprophylaxie avant un acte pouvant être invasif chez les sujets à risque uniquement. Elle est instaurée afin de limiter le risque d'endocardite infectieuse ou pour limiter le risque d'infection locale et son extension éventuelle. L'administration se fait en une prise unique, dans l'heure précédant l'acte, de 2g chez l'adulte et 50mg/kg chez l'enfant (sans dépasser la dose adulte).
- Dans la prise en charge d'infections bucco-dentaires comme l'abcès dentaire avec cellulite, la parodontite, etc à une posologie de 2g par jour en 2 prises pendant 7 jours.¹²

Les infections respiratoires :

- Les exacerbations de Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) en cas de franche purulence verdâtre des crachats et/ou d'une dyspnée d'effort. La posologie sera 1g 3 fois par jour pendant 7 à 14 jours (10 jours en moyenne).¹³
- Les pneumonies aiguës communautaires sans signe de gravité et sans facteur de risque. Le score CRB 65 permet de déterminer si l'hospitalisation est nécessaire : il évalue la Confusion (présente ou non), la Respiration (fréquence ≥ 30 /minute), la pression artérielle (Blood pressure : Pression Artérielle Systolique (PAS) < 90 mm/Hg ou Pression Artérielle Diastolique (PAD) ≤ 60 mm/Hg), et l'âge ≥ 65 ans. L'amoxicilline sera utilisée à une posologie de 500mg à 1g 3 fois par jour pendant 7 à 14 jours. Ce traitement est probabiliste, une réévaluation du traitement est réalisée 48 à 72h plus tard afin de poursuivre l'amoxicilline ou de changer d'antibiotique.¹⁴

Les infections urinaires : uniquement si la souche est sensible sur l'antibiogramme. Les infections urinaires sont majoritairement dues à *E. coli* et 40% des souches sont résistantes à l'amoxicilline.

- La cystite aiguë à risque de complications : au moins un facteur de risque doit être présent. Parmi eux, il y a la grossesse, toute anomalie de l'arbre urinaire, l'insuffisance rénale sévère, l'immunodépression grave, un âge > 75 ans ou > 65 ans si le patient présente au moins 3 critères de Fried. Ces critères sont : perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite. L'amoxicilline est utilisée en première intention à la posologie de 1g 3 fois par jour pendant 7 jours, si la souche est sensible à l'antibiogramme.¹⁵
- La bactériurie asymptomatique gravidique : l'amoxicilline peut être utilisée si la souche isolée est sensible à l'antibiogramme. Il s'agit du traitement de première intention, à hauteur de 1g 3 fois par jour pendant une durée recommandée de 7 jours. Un traitement par antibiothérapie permet d'éviter l'évolution d'une colonisation urinaire gravidique vers une pyélonéphrite aiguë. Elle peut être utilisée pendant toute la grossesse.¹⁶
- La pyélonéphrite aiguë de l'adulte, si le germe est sensible à l'antibiogramme. L'amoxicilline sera utilisée à hauteur de 1g 3 fois par jour pendant 7 à 14 jours.¹⁷

Les infections digestives :

L'infection à *Helicobacter pylori* est l'étiologie la plus fréquente des ulcères gastro-duodénaux (97% des cas). Il doit être confirmé par endoscopie oesogastroduodénale avec biopsies. La prise en charge probabiliste comporte deux schémas de traitements : la quadrithérapie dite concomitante, et la quadrithérapie avec bismuth. C'est la première qui comprend l'amoxicilline, associée à un IPP, de la clarithromycine et du métronidazole, à prendre pendant une durée de 14 jours. L'efficacité de l'antibiothérapie doit être évaluée au test respiratoire à l'urée marquée, afin de contrôler l'éradication de *Helicobacter pylori*.¹⁸

La maladie de Lyme : l'amoxicilline peut être utilisée en prise en charge de la borréliose en phase primaire s'il y a présence d'un érythème migrant, et en phase secondaire et tertiaire s'il y a d'autres manifestations cliniques. La posologie est de 3g par jour en 3 prises chez l'adulte et 50mg/kg/jour en 3 prises chez l'enfant, pendant 14 à 28 jours. Une piqûre de tique sans signe clinique ne doit pas aboutir à une antibiothérapie, mais à une surveillance clinique pendant 30 jours après la piqûre.¹⁹

L'érysipèle : l'amoxicilline est utilisée en première intention dans le traitement de l'érysipèle en tant qu'antibiothérapie antistreptococcique. La voie d'administration peut être orale (3 à 4,5mg/j) ou intra-veineuse (50 à 100mg/kg/j).²⁰

ii. L'amoxicilline associé à l'acide clavulanique

L'acide clavulanique est un inhibiteur de β -lactamases : il ne présente pas d'activité antibiotique cliniquement pertinente mais prévient la dégradation de l'amoxicilline. Il agit par inhibition des enzymes β -lactamases produites par les bactéries résistantes, et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline.

On utilise l'association amoxicilline-acide clavulanique pour les infections par des bactéries productrices de pénicillinases comme *Haemophilus influenzae*, staphylocoques, certaines entérobactéries...²¹ Les indications les plus courantes retrouvées à l'officine sont :

Les infections de la sphère ORL :

- Certaines sinusites bactériennes aiguës pendant une durée de 7 jours :
 - o La sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire de l'arc supérieur
 - o Les sinusites frontale, éthmoïdale, sphénoïdale⁹
- L'otite moyenne aiguë en cas de syndrome otite-conjonctivite (ce qui oriente vers une infection à *Haemophilus influenzae*) ou d'échec d'un traitement par l'amoxicilline. La durée de traitement est de 5 jours chez l'adulte. Chez l'enfant la posologie est de 80 à 90mg/kg par jour pendant 8 à 10 jours.^{11 10}

Les infections respiratoires :

- Les exacerbations de BPCO tout comme l'amoxicilline mais avec une dyspnée plus sévère, pouvant survenir au moindre effort voire au repos. Le traitement est indiqué pendant 7 à 14 jours, avec une durée moyenne de 10 jours.¹³
- La pneumonie aiguë communautaire du sujet âgé pendant 8 à 14 jours.¹⁴

Les infections urinaires :

- La cystite à risque de complication, selon les résultats de l'antibiogramme, à une posologie de pendant 7 jours.²²
- La pyélonéphrite aiguë de l'adulte, si le germe est sensible à l'antibiogramme. L'amoxicilline/acide clavulanique sera utilisée à hauteur de 1g 3 fois par jour pendant 7 à 14 jours.¹⁷

Les infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite, dermohypodermite bactériennes de l'enfant, formes graves de l'impétigo chez l'enfant. En ce qui concerne les infections dentaires, l'association amoxicilline-acide clavulanique constitue le traitement de deuxième intention.¹² La durée de traitement est classiquement de 7 jours.²³

Les autres indications moins fréquentes à l'officine : L'amoxicilline-acide clavulanique est également indiqué dans les infections ostéo-articulaires, en particulier l'ostéomyélite.

L'amoxicilline-acide clavulanique est souvent un antibiotique de seconde intention. En effet, en raison de son impact sur le microbiote et de son action anti-anaérobie, c'est un antibiotique particulièrement générateur de résistances bactériennes.²

La dose standard chez l'adulte est de 1000mg/125mg 3 fois par jour. Il existe une dose plus faible pouvant être utilisée dans les infections de la peau et des tissus mous et les sinusites non sévères à hauteur de 1000mg/125mg 2 fois par jour.²⁴

iii. Les céphalosporines

Les céphalosporines sont classiquement divisées en plusieurs générations. Elles diffèrent par leur spectre. Ce sont les céphalosporines de troisième génération (C3G) qui sont les plus utilisées. On distingue les C3G injectables (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) des C3G orales (céfixime, céfotiam-hexétil, cefpodoxime-proxétil), qui sont les plus retrouvées à l'officine.

Les C3G sont utilisées en seconde intention en cas d'allergie non croisée aux pénicillines. Elles sont rarement indiquées en première intention sauf dans les IST à gonocoque où la ceftriaxone (500 mg en IM) constitue le traitement de première intention. De plus, elles sont indiquées dans le traitement probabiliste des pyélonéphrites.

Tout comme l'association amoxicilline-acide clavulanique, les C3G font partie des antibiotiques « critiques » générateurs de résistances bactériennes. Par conséquent, leur utilisation est rarement recommandée en première intention, afin de préserver leur efficacité pour traiter les infections sévères en milieu hospitalier, et notamment les méningites.²

b. Les macrolides et apparentés

Les macrolides et leurs apparentés inhibent la synthèse protéique en se fixant sur l'ARN ribosomal au niveau de la sous-unité 50S, ce qui empêche la traduction, donc la synthèse des protéines. Les macrolides vrais sont l'érythromycine, l'azithromycine, la clarithromycine, la josamycine, la roxithromycine, la spiramycine. Les apparentés sont la clindamycine et la pristinamycine. Ces médicaments sont utilisés majoritairement dans le traitement des infections ORL, alternative à la pénicilline en cas de contre-indication, notamment les allergies⁷, bronchopulmonaires (infections par germes atypiques), des IST à *Chlamydia trachomatis* (l'azithromycine en dose unique de 1g constitue le traitement de première intention), et dans l'ulcère à *Helicobacter pylori* (la clarithromycine est utilisée dans la quadrithérapie concomitante).

c. Les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui inhibent les topo-isomérases bactériennes, enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, ce qui entraîne une lyse bactérienne. Les molécules de cette famille sont la loméfloxacin, la norfloxacin,, l'ofloxacin, la ciprofloxacin, la lévofloxacin et la moxifloxacin.⁷

L'ofloxacin et la lévofloxacin sont largement utilisées en traitement probabiliste des pyélonéphrites non compliquées et des prostatites. Les fluoroquinolones sont également utilisées en seconde ligne de traitement dans les pneumopathies, exacerbations de BPCO...²⁵

d. Les tétracyclines

Les tétracyclines agissent en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome afin d'empêcher la fixation de nouveaux aminoacyl-ARNt, et ainsi se produit une interruption de la synthèse protéique. Les molécules de cette classe sont la doxycycline, la lymécycline, la métacycline, la minocycline, la tigécycline. Elles possèdent un spectre large et sont actives sur la plupart des bactéries, notamment les bactéries intracellulaires comme *Chlamydia*, *Propionibacterium acnes*... Ces antibiotiques sont régulièrement retrouvés à l'officine dans le traitement de la composante inflammatoire de l'acné, en seconde intention dans le traitement des IST, dans la prise en charge de l'ulcère à *H. pylori* et la maladie de Lyme.⁷ La doxycycline est également utilisée en tant que chimioprophylaxie antipaludique pour le voyageur en zone d'endémie.

e. La fosfomycine-trométamol

La fosfomycine agit précocement sur la synthèse du peptidoglycane. Elle se présente sous forme de granulés pour solution buvable en sachet. C'est le traitement de première intention des cystites non compliquées. La posologie facilite l'observance car il s'agit d'un sachet de 3g en une prise unique. L'administration du médicament doit être faite de préférence à distance des repas (à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas) pour une absorption optimale de la fosfomycine. Ce médicament est éliminé sous forme active dans les urines. Ainsi, une prise le soir au coucher et en buvant peu d'eau au moment de la prise du médicament augmente le temps de contact de la fosfomycine avec les bactéries situées dans l'arbre urinaire.²⁶

f. Les imidazolés

La pharmacodynamie des imidazolés n'est pas complètement élucidée mais leur groupement nitré est réduit en produits cytotoxiques par les agents pathogènes au niveau intracellulaire, ce qui entraîne une altération de l'ADN.²⁷ Le métronidazole, l'ornidazole, le secnidazole et le tinidazole en font partie. Ils sont utilisés dans la prise en charge des infections à bactéries anaérobies ainsi qu'à certains protozoaires. A l'officine, on les retrouve fréquemment dans les prescriptions de chirurgiens dentistes. En effet, le métronidazole, associé à la spiramycine est indiqué dans la prise en charge des infections stomatologiques qui peuvent être aiguës, chroniques ou récidivantes (abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, péricoronarites, gingivites, stomatites, parodontites, parotidites, sous-maxillites).²⁸ En monothérapie les imidazolés sont utilisés pour la prise en charge de la vaginose bactérienne ainsi que certaines parasitoses comme les amibiases ou les trichomonases.²⁹

g. Le sulfaméthoxazole-triméthoprime

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont administrés ensemble pour leur action synergique en tant qu'anti-métabolites, également appelé cotrimoxazole. La dose individuelle de chaque antibiotique est alors diminuée dans les associations comme celle-ci. Il est majoritairement utilisé pour la prévention et le traitement de la pneumocystose, notamment chez les patients immunodéprimés.³⁰

h. Les antibiotiques locaux

i. Au niveau cutané

L'acide fusidique inhibe la synthèse protéique en bloquant le facteur d'élongation qui apporte l'énergie nécessaire à la synthèse protéique. A l'officine il est le plus souvent utilisé dans le traitement des infections cutanées (impétigos et dermatoses impétiginisées), sous forme de pommade ou de crème.³¹

La mupirocine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant réversiblement et spécifiquement à l'isoleucyl t-RNA synthétase. De par l'originalité de son mécanisme d'action, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres classes d'antibiotiques. Elle est indiquée dans le traitement des infections staphylococciques et streptococciques cutanées comme les impétigos.³²

ii. Au niveau ORL

Il existe des antibiotiques sous forme de gouttes, solutions et suspensions auriculaires. L'indication la plus fréquente est l'otite externe. Il y a également les otorrhées purulentes, notamment sur aérateurs trans-tympaniques. En revanche, elles n'ont aucune indication dans la prise en charge d'une otite moyenne aiguë.³³

Les antibiotiques retrouvés sont la néomycine, la polymyxine B, l'ofloxacine, la rifamycine, l'oxytétracycline, la ciprofloxacine, la framycétine. Ils peuvent être associés ou non avec des corticoïdes, des anesthésiques locaux voire un antifongique.

Le pharmacien d'officine doit être vigilant sur le risque d'ototoxicité en cas de perforation tympanique. L'administration des médicaments par voie auriculaire qualifiés d'ototoxiques doit avoir lieu après un examen du tympan par un médecin au préalable.

iii. Au niveau oculaire

Les antibiotiques utilisés par voie oculaire se présentent sous différentes formes galéniques : collyres, pommades et gels ophtalmiques. Ils sont indiqués en tant que traitement local des pathologies infectieuses en ophtalmologie telles que les conjonctivites, kératites, ulcères cornéens, blépharites, orgelets...

Les antibiotiques retrouvés sont la tobramycine, la rifamycine, l'ofloxacine, la norfloxacine, l'azithromycine, la néomycine, l'oxytétracycline, la polymyxine B, l'acide fusidique. Tout comme les antibiotiques locaux auriculaires, ils peuvent être associés à des corticoïdes.

2. Modalités d'administration des antibiotiques

i. Durée du traitement

La durée du traitement antibiotique doit être la plus courte possible. En effet, cela permet de prévenir l'émergence de mutants résistants. Dans la plupart des cas, la durée d'une antibiothérapie documentée est de 7 jours.⁵⁸ En fonction des cas, cette durée peut être plus longue. C'est le cas des infections sévères ou profondes telles que les infections ostéo-articulaires, les endocardites, etc... où le traitement pourra durer jusqu'à plusieurs semaines. A l'inverse, il existe des traitements à courte durée également appelés traitements minute, pour l'urétrite gonococcique ou la cystite par exemple.²¹

En pratique, en 2016 la durée moyenne de prescription des antibiotiques en ville se situait à 9,2 jours, et la médiane à 6 jours.³⁴

ii. Voie d'administration

La voie orale est à privilégier dans la plupart des cas⁵⁸, c'est-à-dire lors d'infections bénignes ou en tant que relais à la voie parentérale. La voie parentérale est adaptée aux situations d'urgence, elle est donc préférée lors des traitements des infections graves. Il existe d'autres voies locales comme la voie oculaire, intra-auriculaire, vaginale, par nébulisation... Ces dernières peuvent être utilisées seules ou en complément d'une antibiothérapie par voie systémique selon le type d'infection.

A l'officine, la très grande majorité des antibiotiques dispensés sont administrés par voie orale. La famille des fluoroquinolones est la seule possédant une biodisponibilité de 100% par voie orale.

iii. Monothérapie ou association

La monothérapie suffit dans la plupart des infections. Il peut être utile d'associer plusieurs molécules antibiotiques dans des cas particuliers :

- Lors d'une infection non documentée ou polymicrobienne, il peut être utile d'élargir le spectre antimicrobien.
- Afin d'éviter la survenue de mutations chromosomiques induisant la sélection de mutants résistants, dans la prise en charge de l'infection tuberculeuse par exemple.
- Lorsque l'on cherche à obtenir un effet synergique pour renforcer le pouvoir bactéricide des antibiotiques.³⁵

Cependant, l'association d'antibiotiques contribue à augmenter la pression de sélection au niveau de la flore commensale. La toxicité des molécules peut également être potentialisée. Ainsi, des recommandations de prescription sont établies et les associations d'antibiotiques sont limitées à certaines indications comme par exemple la prise en charge de la tuberculose ou l'ulcère à *H. pylori*.²¹

3. Effets indésirables des antibiotiques

Comme tous les médicaments, les antibiotiques peuvent provoquer des effets indésirables chez les patients. Les effets indésirables les plus graves seront décrits dans cette partie.

A. Réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques

Cela correspond à une réponse immunologique excessive suite à une prise de l'antibiotique, avec différentes présentations cliniques, majoritairement au niveau cutané. Les réactions cutanées survenant suite à une prise médicamenteuse sont fréquentes mais trop souvent diagnostiquées à tort comme des allergies. En effet, la cause est réellement allergique dans seulement 10% des cas.³⁶ Une réaction d'hypersensibilité peut être allergique ou non allergique selon son mécanisme. Les antibiotiques les plus concernés sont les β -lactamines et les sulfamides.

a. Hypersensibilité allergique vraie

L'hypersensibilité allergique fait intervenir l'immunité spécifique. Le patient a développé des anticorps spécifiques de l'antibiotique lors d'un premier contact qui correspond à une prise médicamenteuse antérieure dont le patient ne se souvient pas toujours. L'hypersensibilité allergique de type I de la classification de Gell et Coombs est dite immédiate. Elle survient de la manière suivante : lors d'un second contact avec l'antibiotique, il se produit une dégranulation mastocytaire quelques minutes à moins d'une heure après la prise du médicament. Cela peut se traduire cliniquement de différentes façons : érythème, prurit, urticaire, angioedème jusqu'au choc anaphylactique mettant en jeu le pronostic vital. La survenue d'une réaction anaphylactique contre-indique la réadministration de l'antibiotique. Le problème est que les patients ont tendance à se déclarer allergiques sans diagnostic formel. L'allergie à un antibiotique est confirmée par un bilan allergologique, qui n'est pas toujours réalisé.

Cet effet indésirable concerne surtout les pénicillines. Des réactions croisées peuvent se produire, l'exemple le plus connu est entre les pénicillines et les céphalosporines. Le taux de réactivité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines serait compris entre 1 et 2,5%. Chez les patients allergiques à la pénicilline, il faut éviter les céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération car elles présentent une analogie structurale importante avec les pénicillines.³⁶

b. Hypersensibilité retardée

L'hypersensibilité retardée de type IV est dite retardée, parce qu'elle peut survenir plusieurs heures voire plusieurs semaines après la prise médicamenteuse. Cette hypersensibilité est médiée par les lymphocytes T mais les mécanismes ne sont pas totalement élucidés. Des toxidermies peuvent être observées, qui existent sous de nombreuses formes cliniques : exanthème maculo-papuleux, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème pigmenté fixe, toxidermies bulleuses comme le syndrome de Stevens-Johnson, DRESS syndrome...³⁷ Parmi ces réactions d'hypersensibilité retardée, 2% sont sévères.³⁸ Les sulfamides et les pénicillines peuvent causer ces effets indésirables.

B. Photosensibilisation

Les tétracyclines et les fluoroquinolones sont associées à des phénomènes de photosensibilisation. La photosensibilisation se distingue en phototoxicité et photoallergie, qui sont deux mécanismes bien distincts. C'est la phototoxicité qui concerne ces antibiotiques.

La phototoxicité est le fait qu'une substance au niveau cutané soit capable d'absorber des photons, couplé à un rayonnement UV qui va aboutir à un transfert d'énergie sur les molécules d'oxygène et créer ainsi des radicaux libres. Ces derniers vont engendrer des dégâts sur les composants cellulaires et vont provoquer une réponse cutanée phototoxique. Cette réaction est dose-dépendante et peut apparaître dès le premier contact avec le médicament. Si l'antibiotique est pris par voie topique, les effets se concentreront sur la zone d'application contrairement à une prise per os où toutes les zones photo-exposées seront concernées. C'est une réaction inflammatoire immédiate ou retardée similaire à un érythème actinique, plus communément nommé coup de soleil. Lors de l'arrêt du traitement phototoxique, les lésions vont disparaître, ce qui ne contre-indique pas un traitement par cette molécule ultérieurement.

La phototoxicité est à différencier de la photoallergie qui concerne plutôt d'autres médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : c'est un phénomène dû à une prédisposition allergique qui peut toucher toute la population. Ce type de réaction n'est pas localisé uniquement au niveau des zones photoexposées. Une première sensibilisation est nécessaire à la photoallergie étant donné le mécanisme immuno-allergique. L'éruption cutanée est eczématiforme ou similaire à une urticaire. Ces lésions sont polymorphes.³⁹

C. Troubles digestifs

Tous les antibiotiques peuvent provoquer des troubles digestifs par déséquilibre du microbiote intestinal. La diarrhée causée par la prise d'antibiotiques, également appelée AAD (Antibiotic-Associated Diarrhoea) est particulièrement marquée lors d'une prise d'antibiotique à large spectre. En effet, ces derniers ont un impact important sur le microbiote intestinal, dont un des rôles est d'empêcher la colonisation par des pathogènes. *Clostridium difficile* en est la cause infectieuse la plus fréquente mais d'autres bactéries peuvent être impliquées, comme *C. perfringens*, *S. aureus*, and *K. oxytoca*.⁴⁰ Une infection par *C. difficile* suite à une antibiothérapie peut se manifester par une diarrhée simple sans colite avérée ou bien par une colite pseudomembraneuse. Cette dernière est une forme plus sévère pouvant être fatale.

D. Troubles ostéo-tendineux

Des tendinopathies peuvent se produire suite à l'utilisation de fluoroquinolones. Les manifestations cliniques vont de la douleur aiguë ou chronique jusqu'à la rupture tendineuse. Elles peuvent se produire après une seule prise comme jusqu'à 6 mois après le traitement. Il est recommandé d'avertir les patients sous fluoroquinolones quelle que soit la voie d'administration de ce risque d'atteinte tendineuse pour arrêter le traitement dès les premiers signes. Cet effet indésirable contre-indique les futures prescriptions de fluoroquinolones.⁴¹

E. Troubles cardio-vasculaires

Certains antibiotiques appartenant notamment à la famille des macrolides et des fluoroquinolones sont susceptibles de provoquer des torsades de pointes. Il s'agit d'une tachycardie ventriculaire potentiellement létale associée à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme.⁴³

4. Principales interactions médicamenteuses avec les antibiotiques

Les antibiotiques peuvent interagir avec d'autres médicaments de deux manières : les interactions d'ordre pharmacocinétique et les interactions d'ordre pharmacodynamique. Ces interactions sont explicitées dans le Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Ces associations peuvent être formellement contre-indiquées, déconseillées, peuvent relever d'une précaution d'emploi ou doivent être à prendre en compte. Chaque interaction est ainsi à étudier précisément au cas par cas. Une adaptation posologique peut être recommandée, le plus souvent lors des précautions d'emploi. Les interactions mentionnées sont contre-indiquées ou déconseillées.

A. Interactions d'ordre pharmacocinétique

Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement divers cytochromes, enzymes qui interviennent dans le métabolisme de nombreux médicaments. Il en résulte ainsi une diminution du métabolisme du médicament, ce qui se traduit par une accumulation. Cette accumulation peut avoir des conséquences en clinique avec une exacerbation des effets indésirables. Ce risque est particulièrement élevé pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Les antibiotiques inhibiteurs du CYP3A4 appartiennent à la famille des macrolides sauf la spiramycine qui n'est pas concernée. Leur association avec des médicaments substrats du 3A4 sera donc à éviter. Parmi eux, il y a :

- L'ergotamine, alcaloïde vasoconstricteur avec lequel il y a alors un risque de nécrose des extrémités.
- Les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus au risque de potentialiser leur néphrotoxicité.
- Certaines statines comme la simvastatine ou l'atorvastatine dans une moindre mesure en raison du risque musculaire pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse.
- Certains médicaments donnant des torsades de pointe.
- Médicaments dépresseurs du centre respiratoire comme l'oxycodone.
- Certains cytotoxiques : bortézomib, docétaxel, inhibiteurs des tyrosines kinases.
- La colchicine en raison du risque d'augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Le triméthoprim est un médicament inhibiteur du CYP2C8, l'association avec le paclitaxel est déconseillée car ce dernier est métabolisé par le CYP2C8.⁴²

L'élimination des médicaments est aussi une étape concernée par les interactions médicamenteuses avec les antibiotiques :

- Les pénicillines qui inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate ce qui contribue à une augmentation de sa toxicité. Il en est de même pour la ciprofloxacine.
- L'élimination hépatique avec par exemple les antibiotiques de la famille des macrolides sauf spiramycine qui inhibent l'élimination hépatique de la dihydroergotamine et de l'ergotamine, ces associations sont contre-indiquées en raison de la potentialisation des effets indésirables de ces alcaloïdes dérivés de l'ergot.

B. Interactions d'ordre pharmacodynamique

Certains antibiotiques notamment appartenant à la famille des macrolides et des fluoroquinolones sont susceptibles de provoquer des torsades de pointes. L'association de ces antibiotiques avec les autres médicaments impliqués dans cet effet indésirable sera à éviter. Les autres médicaments torsadogènes sont les médicaments hypokaliémiants, bradycardisants, certains neuroleptiques, certains antiparasitaires, la méthadone, certains antidépresseurs, les anti-histaminiques de première génération...⁴³

Certains antibiotiques peuvent provoquer un effet antabuse quand ils sont associés à l'alcool. Les antibiotiques concernés appartiennent à la classe des imidazolés. L'association avec l'alcool est déconseillée dans le Thesaurus de l'ANSM. L'exemple le plus connu est le métronidazole. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé mais l'hypothèse principale repose sur l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase conduisant à une accumulation d'acétaldéhyde responsable des effets. Les symptômes de l'effet antabuse sont une sensation d'inconfort avec chaleur, rougeurs, vomissements, hypotension et tachycardie.⁴⁴ Dans le RCP il est indiqué qu'il est préférable d'attendre le temps nécessaire à l'élimination totale du médicament avant de consommer de l'alcool (soit 5 à 7 demi-vies).

Les cyclines et les rétinoïdes ne doivent pas être associés en raison du risque d'hypertension intracrânienne. Il s'agit d'une contre-indication.

5. Pathologies contre-indiquant l'utilisation de certains antibiotiques

Les pathologies contre-indiquant l'utilisation de certains antibiotiques sont les suivantes :

- Allergie à l'antibiotique
- (Allergie à la lidocaïne pour les formes intra-musculaires renfermant cet anesthésique local.)
- Mononucléose infectieuse pour l'amoxicilline et l'ampicilline en raison d'éruptions cutanées survenues suite à la prise de ces antibiotiques chez les patients atteints de MNI.⁴⁵
- Déficit en G6-phosphate déshydrogénase pour les sulfamides et quinolones en raison d'un risque d'hémolyse
- Antécédents de tendinopathie pour les fluoroquinolones
- Allongement de l'espace QT à l'ECG, pour la moxifloxacin²¹

6. Antibiotiques et profils des patients

i. Le nourrisson

Chez le nourrisson il faut utiliser prioritairement les β -lactamines et les macrolides, et éviter les cyclines, les sulfamides et les fluoroquinolones.

ii. L'enfant

Les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez les enfants et adolescents en période de croissance, en raison d'un risque d'atteinte des cartilages de conjugaison. Ces effets ont été observés chez l'animal.²⁵

Les antibiotiques de la famille des cyclines sont contre-indiqués en-dessous l'âge de 8 ans en raison du risque de décoloration des dents. En effet, il existe un risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.⁴⁶

Ces contre-indications peuvent être levées en cas de maladie grave ou lorsque le pronostic vital est engagé.

iii. La femme enceinte

Pendant la grossesse, des précautions seront à prendre avec certains antibiotiques :

- L'utilisation des cyclines est possible au premier trimestre (doxycycline, lymécycline, minocycline) mais au-delà du premier trimestre il est préférable d'utiliser si possible un autre antibiotique. Le risque étant une coloration des dents de lait du futur enfant en cas d'utilisation pendant une durée d'au moins 15 jours.⁴⁷
- Concernant les fluoroquinolones, aucune toxicité sur les cartilages articulaires n'a été rapportée à ce jour chez des enfants de mères traitées par quinolone/fluoroquinolone pendant la grossesse. Cependant, certaines molécules sont à utiliser en première intention en raison des données disponibles :
 - o En voie orale ou injectable, la ciprofloxacine est celle utilisée en première intention, quel que soit le terme de la grossesse. En seconde intention, l'ofloxacine ou la lévofloxacine peuvent également être utilisées.
 - o Par voie oculaire ou auriculaire, la ciprofloxacine, l'ofloxacine ou la norfloxacine peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse.⁴⁸
- Quelques cas de surdité ont été rapportés chez des enfants exposés *in utero* aux aminosides par voie injectable dans le cadre de traitements prolongés. Les aminosides disponibles à l'officine sous formes locales (collyres, solutions auriculaires) peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse en raison des faibles quantités administrées par ces voies.⁴⁹
- La rifampicine et le sulfaméthoxazole sont déconseillés pendant le 1^{er} trimestre.³⁸

iv. L'insuffisant rénal et/ou l'insuffisant hépatique

Une adaptation posologique peut être nécessaire en fonction de la fonction rénale et/ou hépatique du patient et de la voie d'élimination du médicament.

v. Le sujet âgé

Le risque de rupture de tendon induite par les fluoroquinolones est plus élevé chez le sujet âgé. Bien que ce ne soit pas une contre-indication, il est nécessaire de prendre des précautions lors d'une prescription de fluoroquinolones chez un sujet âgé.

II. Bases de l'antibiorésistance

A. Définitions

L'antibiorésistance peut être définie par la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique. Une bactérie peut être sensible, résistante ou de sensibilité intermédiaire à l'activité d'un antibiotique. Cette sensibilité est évaluée *in vitro* en mesurant la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

Les bactéries multi-résistantes (BMR), sont des bactéries qui conjuguent de multiples mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, ce qui limite les possibilités thérapeutiques en cas d'infection. Par exemple, le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABRI) et les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (E-BLSE) sont des BMR.

Les BMR sont à distinguer des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) qui sont des bactéries commensales du tube digestif dont les mécanismes de résistance peuvent conduire à des impasses thérapeutiques. De plus, les mécanismes de résistance sont plasmidiques et donc transférables entre les bactéries. Les entérocoques résistant à la vancomycine (ERG) et les entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) en font partie.⁵⁰ Les BHRe sont encore au stade « émergentes » en France mais représentent un problème majeur de santé publique.

Ce phénomène de résistance bactérienne peut être naturel ou constitutif, c'est-à-dire que certaines bactéries dites sauvages ne sont naturellement pas sensibles à certains antibiotiques. Au contraire, on parle d'antibiorésistance acquise lorsque les bactéries étaient à l'origine sensibles à un antibiotique, mais ont développé un mécanisme génétique de résistance contre celui-ci.

Les résistances acquises peuvent survenir soit par un phénomène de mutation, soit par l'acquisition de gènes de résistance par l'intermédiaire d'éléments génétiques mobiles, par transfert horizontal de gènes. Ce dernier mécanisme joue un rôle important dans la dispersion des résistances aux antimicrobiens.

B. Mécanismes

1. Résistances enzymatiques

La production d'enzymes inactivant l'antibiotique est une des stratégies bactériennes les plus efficaces dans l'antibiorésistance. Après cette inactivation enzymatique, le médicament est détruit, ce qui empêche son interaction avec sa cible et ainsi il n'y a pas d'activité pharmacologique donc pas de bactéricidie ou de bactériostase.

Le principal mécanisme de résistance à la famille des β -lactames est causé par l'action des β -lactamases, enzymes qui vont détruire l'antibiotique. Ces enzymes vont scinder la liaison amide du noyau β -lactame, ce qui rend le principe actif inefficace.

Plus d'un millier de β -lactamases différentes ont été décrites, et ce n'est pas terminé étant donné l'adaptation observée dans l'évolution bactérienne. Deux principales classifications ont été établies :

- La classification d'Amblar qui se base sur les séquences d'acides aminés, sépare les β -lactamases en 4 groupes (A, B, C, D)
- La classification de Bush-Jacoby qui se base sur leurs fonctions biochimiques, principalement en fonction de la spécificité du substrat, qui se divise également en 4 groupes.

La Figure 2 illustre ces deux classifications ainsi que des exemples de β -lactamases et leurs caractéristiques.

Cependant ces classifications ne cessent d'évoluer en raison des mutations d'acides aminés pouvant altérer les fonctions biochimiques.

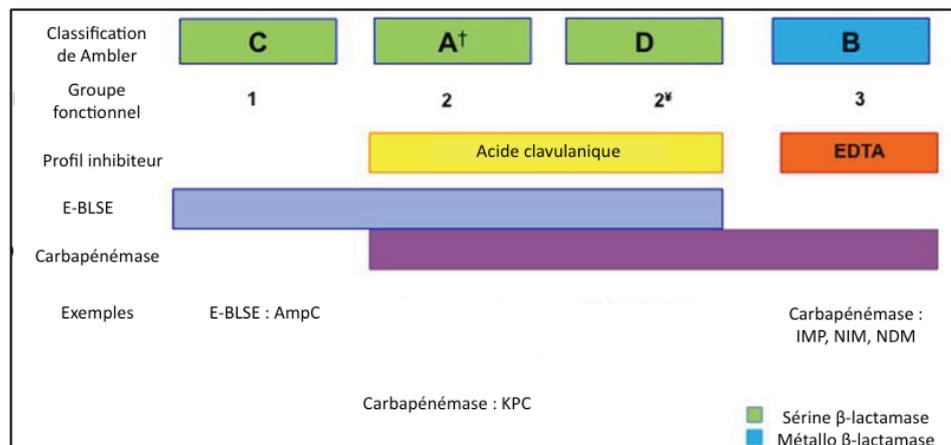


Figure 2 : Schéma de classification des bêta-lactamases⁵¹

Les β -lactamases, en fonction de leur structure vont hydrolyser préférentiellement certains antibiotiques au sein des β -lactames :

- Les pénicillinases TEM-1 et SHV-1 hydrolysent seulement les pénicillines. Leur activité est plus ou moins restaurée par l'acide clavulanique en fonction de la quantité d'enzyme produite.
- Le terme BLSE signifie β -lactamase à spectre étendu. Il est employé pour décrire les β -lactamases qui peuvent hydrolyser les pénicillines mais aussi les C3G. Pour la plupart, elles appartiennent à la classe A de la classification d'Amblar, et donc peuvent généralement être inhibées par l'acide clavulanique. Par exemple, on peut citer TEM-3 et surtout les enzymes de type CTX-M. Un exemple de bactérie résistante par ce mécanisme sont les E-BLSE. Parmi elles, il y a notamment *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Salmonella sp*... Les infections à E-BLSE ont beaucoup augmenté ces dernières années.⁵⁰

- Les enzymes AmpC appartiennent à la classe C de la classification d'Ambler. Elles sont capables d'hydrolyser les C3G mais ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique.
- Les carbapénèmases hydrolysent les carbapénèmes. On retrouve les sérine-carbapénèmases (classe A ou D) et les métallo-carbapénèmases (classe B). KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase) est un exemple de carbapénémase de classe A.⁵¹

La Figure 3 représente les différents types de β -lactamases produites par les entérobactéries, ainsi que les antibiotiques affectés par ces différentes enzymes.

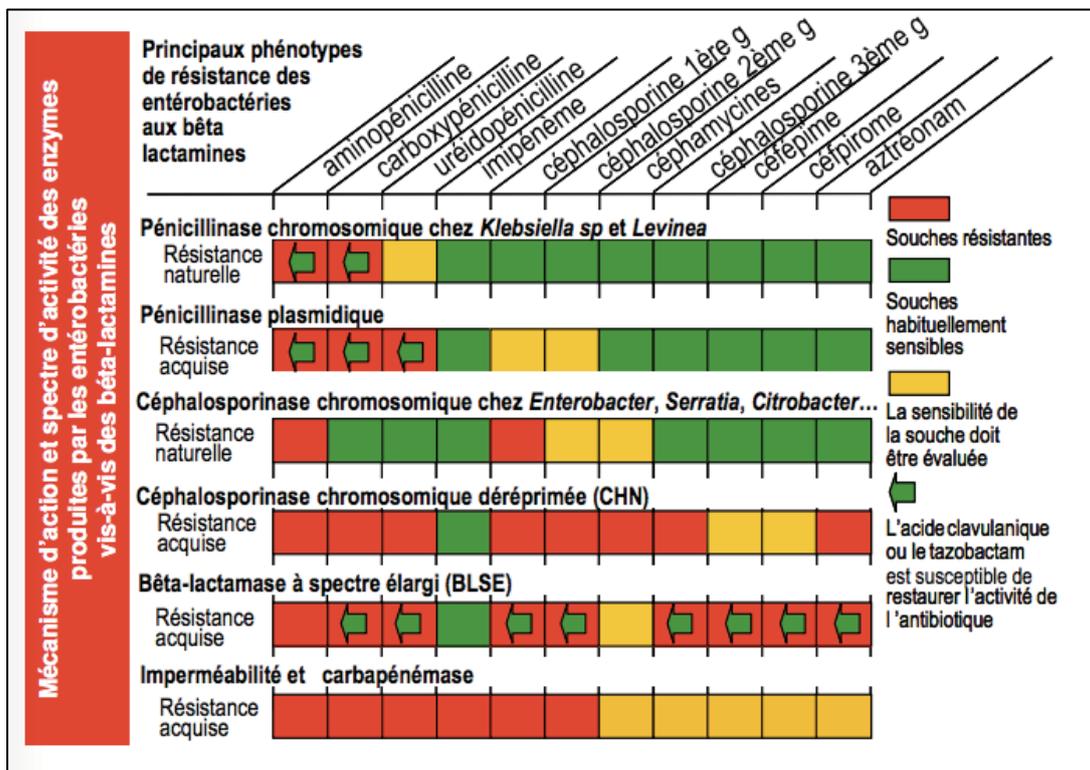


Figure 3 : Mécanisme d'action et spectre d'activité des enzymes produites par les entérobactéries vis-à-vis des bêta-lactamines⁵⁰

2. Résistances par modification de la cible

La modification de la cible des antibiotiques fait partie des mécanismes de résistance les plus courants. Elle touche presque toutes les familles d'antimicrobiens. La cible peut être modifiée de plusieurs manières :

- Mutations dans les gènes codant pour la cible pharmacologique suivie d'altérations enzymatiques du site de liaison
- Remplacement ou contournement de la cible pharmacologique

La conséquence reste la même, c'est-à-dire une diminution de l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

Les bactéries résistent aux fluoroquinolones en modifiant la cible de ces antibiotiques. Cela se produit par l'intermédiaire de mutations sur les gènes codant pour les sous-unités de l'ADN gyrase et topoisomérase IV, enzymes impliquées dans le surenroulement de l'ADN bactérien, cibles des fluoroquinolones (*gyr-A*, *gyr-B*, *parC*, *parE*). Les fluoroquinolones interagissent avec ces deux enzymes vitales pour les bactéries. Il faut une accumulation de mutations pour que l'augmentation de la CMI soit significative.

Les résistances aux fluoroquinolones mettent également en jeu la protéine Qnr. Cette dernière entre en compétition avec l'ADN sur les sites de liaison à l'ADN gyrase et à la topoisomérase IV, ce qui réduit l'interaction de la fluoroquinolone avec ses cibles. Tout comme les mutations codant pour les sous-unités des cibles enzymatiques de cette classe d'antibiotiques, la présence de la protéine Qnr confère une faible résistance aux fluoroquinolones. Cependant, la présence de gènes codant pour Qnr favorise l'émergence de bactéries hautement résistantes.⁵¹

L'acquisition de *mecA* rend la plupart des β -lactames inefficaces contre le SARM. En effet, ce gène code pour une protéine de liaison aux pénicillines (PLP), la PBP2a, qui a une faible affinité pour tous les β -lactames.⁵¹

Les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP) possèdent des gènes mosaïques codant pour la PLP d'un pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines, ce qui diminue l'affinité entre la pénicilline et la PLP.⁵²

La méthylation du ribosome catalysée par une enzyme codée par les gènes *erm* est un des mécanismes de résistance aux macrolides. En raison de ce changement biochimique, la liaison à la cible est altérée.⁵¹

3. Résistances par imperméabilité

Pour qu'un antibiotique soit actif, il faut qu'il pénètre jusqu'à sa cible par diverses structures qui diffèrent selon le type de bactérie (Gram positif ou Gram négatif). Les bactéries ont mis en place des mécanismes de réduction d'absorption de l'antibiotique, ce qui empêche l'antibiotique d'atteindre sa cible.

Ce mécanisme concerne particulièrement les bactéries à Gram négatif. En raison de leur membrane externe hydrophobe, les antibiotiques hydrophiles tels que les β -lactamines, les tétracyclines et les fluoroquinolones doivent passer par des canaux aqueux appelés porines. L'antibiorésistance par l'intermédiaire des porines peut être obtenue via différents processus :

- Un changement du type de porine exprimé
- Un changement d'expression des porines
- Une altération de la fonction des porines

Ces modifications induisent une altération de la fonction des porines et ainsi une diminution de la perméabilité.

Les résistances par altération des porines sont habituellement de faible niveau et nécessitent d'être combinées à d'autres mécanismes afin d'influer significativement sur les CMI.⁵¹

4. Résistances par efflux

Le mécanisme de résistance par efflux consiste à surexprimer des complexes bactériens capables d'excréter les composés toxiques pour la bactérie après leur absorption. Ce sont les pompes d'efflux qui se chargent de faire sortir l'antibiotique de la bactérie.

Les pompes d'efflux ont été caractérisées à la fois chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Ces pompes peuvent être spécifiques d'un substrat antibiotique : la pompe expulsera par exemple uniquement les macrolides, ou alors ne pas avoir de substrat préférentiel, ce qui est fréquemment retrouvé chez les BMR.

Il y a 5 familles majeures de pompes d'efflux, qui diffèrent en fonction de leur structure, leur source d'énergie, le type de substrat qu'elles sont capables d'éliminer :

- MFS : Major Facilitator Superfamily
- SMR : Small Multidrug Resistance family
- RND: Resistance-Nodulation-cell-Division family
- ABC : ATP-binding cassette family
- MATE : Multidrug And Toxic compound Extrusion family

L'antibiorésistance par efflux touche une grande partie des antibiotiques. Il s'agit du mode de résistance principal des tétracyclines : les pompes à efflux Tet, de la famille MFS extrudent des tétracyclines en utilisant des protons comme source d'énergie. Il existe des pompes spécifiques de certaines cyclines. De plus, les pompes d'efflux à substrats multiples comme AcrAB-TolC, une pompe RDV retrouvée chez les Entérobactéries peuvent prendre en charge les tétracyclines.

Les macrolides sont également impactés par les pompes d'efflux, notamment les pompes Mef, retrouvées principalement chez les streptocoques. Cependant, il n'existe pas de résistance croisée entre les macrolides vrais et les apparentés aux macrolides (lincosamides et streptogramines).⁵¹

5. Les biofilms

Un biofilm est une communauté microbienne de surface. Une fois formé, les bactéries au sein du biofilm deviennent capables de survivre dans de nombreuses conditions : agressions physico-chimiques, antibiotiques... La particularité d'un biofilm est que des bactéries normalement sensibles à un antibiotique ne le seront plus si elles sont sous forme de biofilm.

La formation de biofilms contribue à l'antibiorésistance mais de manière particulière, c'est pourquoi elle est plutôt appelée « récalcitrance aux antibiotiques » dans ce contexte.⁵³

C. Emergence et diffusion des résistances en pratique

A. Impact de l'antibiothérapie

En médecine humaine, il existe un lien direct entre consommation d'antibiotiques et l'émergence de résistance. En effet, les pays les plus consommateurs sont ceux où l'on observe le plus fort taux de résistance, comme le montrent les figures 4 et 5.

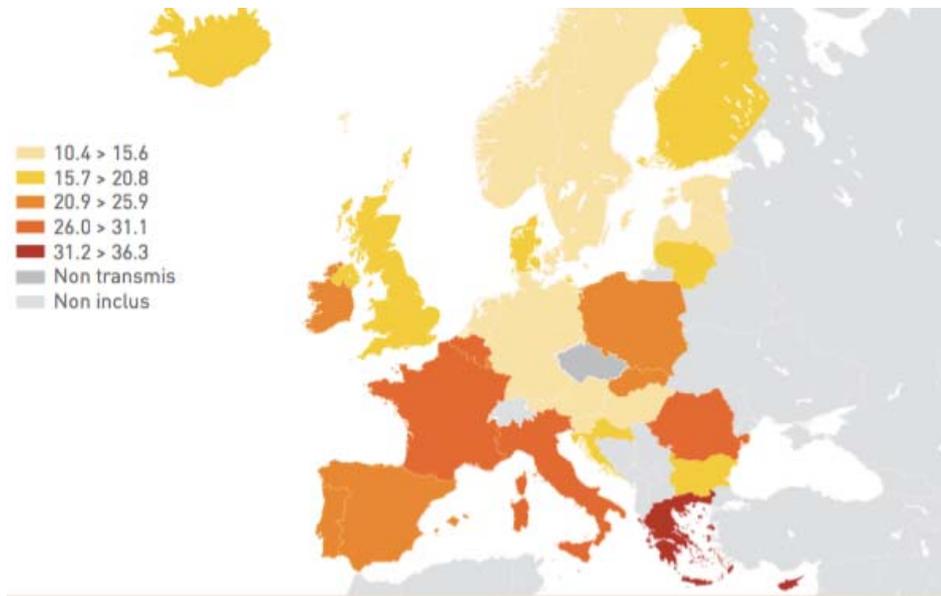


Figure 4 : Consommation d'antibiotiques en santé humaine en ville en 2016³

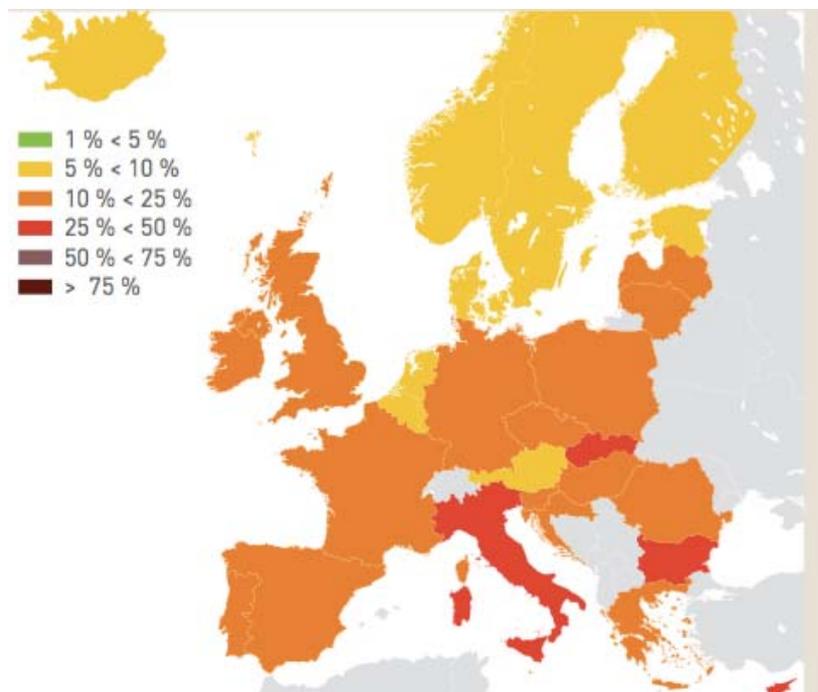


Figure 5 : Résistance aux C3G chez *E. coli* en 2017³

Il y a une surconsommation globale d'antibiotiques. En médecine de ville en France, cette consommation s'inscrit à la hausse sur 10 ans avec une diminution en 2017. En établissements de santé, cette consommation reste stable. A l'échelle de l'Europe, sur 29 pays ayant fourni des données, la France était le 3ème pays le plus consommateur d'antibiotiques en 2016, derrière la Grèce et Chypre d'après le réseau de surveillance de la consommation d'antibiotiques ESAC-Net.³

Le mésusage des antibiotiques contribue à l'augmentation des résistances aux antibiotiques, via la pression de sélection. L'utilisation inadaptée des antibiotiques regroupe :

- L'utilisation des antibiotiques lorsque ce n'est pas nécessaire : typiquement lors d'une infection virale. Plus la fréquence de traitements par antibiothérapie est élevée, plus le risque de faire émerger des bactéries résistantes augmente.
- Les antibiothérapies trop longues. Plus l'antibiothérapie est longue, plus l'impact sera fort et ainsi plus il y a de risques dans l'émergence des résistances. La durée de l'antibiothérapie doit être raccourcie afin de réduire cet impact sur le microbiote, c'est ce que les dernières recommandations préconisent.⁵⁴
- Les antibiothérapies trop courtes ou avec une dose insuffisante, typiquement en cas de mauvaise observance chez le patient.⁵⁵

Le microbiote, communément nommé flore commensale, a un rôle clé dans l'émergence de l'antibiorésistance. En effet, une antibiothérapie n'est pas sélective sur les bactéries responsables de l'infection, elle impactera aussi le microbiote, notamment digestif.

Le microbiote intestinal présente différentes fonctions (Figure 6), dont l'effet barrière et protecteur vis-à-vis de la colonisation par les micro-organismes pathogènes. Ceci protège l'organisme des pathogènes exogènes mais également des microorganismes présents dans l'intestin, potentiellement délétères si leur concentration augmente. Cette protection s'effectue sur plusieurs axes mentionnés sur la Figure 6.

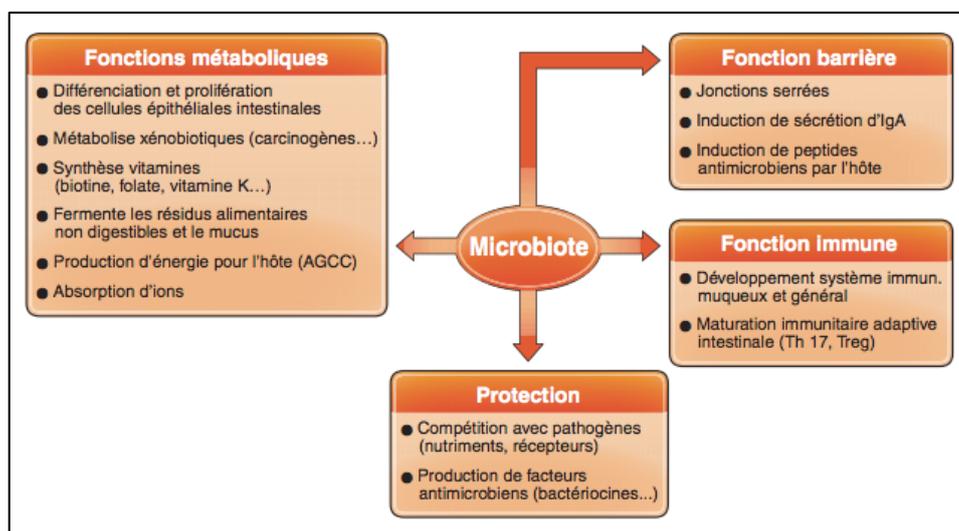


Figure 6 : Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte⁵⁶

L'antibiothérapie impacte le microbiote sur plusieurs points :

- Elle favorise l'implantation d'espèces toxigènes comme *Clostridium difficile*.
- Elle favorise l'échange de matériel génétique entre microorganismes, notamment les gènes de résistances.
- Elle diminue les *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium* et augmente les entérobactéries en sélectionnant les souches résistantes.⁵⁷ C'est la pression de sélection : seuls les microorganismes résistants vont survivre en présence de l'antibiotique, et vont à terme s'incorporer dans le microbiote. Ce mécanisme met en jeu les mutations chromosomiques et les échanges plasmidiques des gènes de résistance, qui vont à terme sélectionner les bactéries résistantes et éliminer les bactéries sensibles.
- Une antibiothérapie a un impact sur le microbiote digestif mais peut aussi avoir un impact sur les flores commensales des voies respiratoires, de la peau, ou du vagin.³⁸

Ces impacts dépendent de certaines propriétés des antibiotiques :

- L'intestin est colonisé en grande majorité par des bactéries anaérobies. Les antibiotiques ayant une action anti-anaérobie vont donc impacter le microbiote intestinal en réduisant les populations de bactéries anaérobies, ce qui permet aux bactéries multirésistantes de s'implanter plus facilement. Ainsi, il est préférable de prescrire un antibiotique au spectre le plus étroit possible afin de préserver certaines bactéries du microbiote.
- La composante pharmacocinétique des antibiotiques est également importante puisqu'une élimination biliaire va plus impacter le microbiote colique que les autres voies d'élimination.⁵⁸

Les antibiotiques ayant un fort impact sur la flore digestive font partie de la liste des antibiotiques critiques de l'ANSM, mentionnés sur la figure 7, en tant qu'« antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes » (catégorie 1). Leur utilisation est à limiter en raison de leur risque sur l'émergence des résistances. Parmi eux il y a notamment l'association amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et les fluoroquinolones. Suite à des mesures prises au niveau national et international, le nombre de prescription de ces antibiotiques particulièrement générateurs de résistances a diminué de 6,3% en France entre 2016 et 2018.^{3 95} Cependant, l'utilisation de l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique doit encore être réduite.⁹⁵ Sur cette liste, figurent également les antibiotiques de dernier recours (catégorie 2) qui ont une utilisation hospitalière, utilisés en dernière ligne, sans autre alternative thérapeutique. Ces antibiotiques sont à préserver du fait de la sensibilité conservée des bactéries envers ces antibiotiques.⁵⁹

Figure 7 : Liste des antibiotiques critiques de l'ANSM ²

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

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

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

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides**
- linézolide, tédizolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

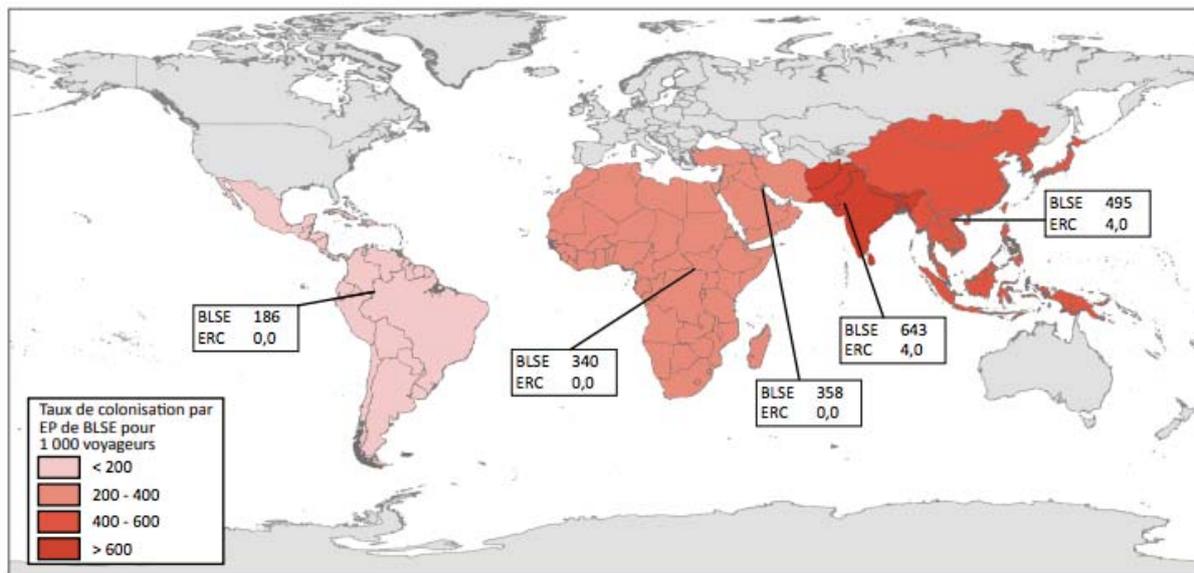
- fosfomycine injectable

***Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

B. Impact des voyages

Les voyages à l'international sont une source importante de diffusion de l'antibiorésistance : c'est l'acquisition d'entérobactéries pharmacorésistantes (E-BLSE et entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)) qui pose notamment problème. En effet, la prévalence des bactéries multirésistantes varie à travers le monde : l'Asie et le sous-continent indien sont les plus à risque, ce qui est illustré sur la Figure 8. Voyager dans certaines régions augmente le risque d'infection ou de colonisation par ces microorganismes. Or il y a une augmentation constante des flux de voyageurs, qui ne cessera de progresser durant les prochaines années. Les facteurs de risque d'acquérir une BHR au cours d'un voyage sont les suivants :

- Avoir recours à des soins médicaux à l'étranger : hospitalisation prolongée, intervention chirurgicale, admission dans une unité de soins intensifs...
- Contracter la diarrhée du voyageur causée par une E-BLSE, surtout si cette infection a été traitée par un antibiotique. Le risque le plus élevé serait lors d'une association d'une antibiothérapie et du loperamide.
- Exposition à des antibiotiques car ces derniers exercent une pression sélective sur les organismes qui colonisent les intestins, ce qui augmente le risque qu'ils soient incorporés au microbiote. La colonisation peut durer plusieurs mois, par conséquent les prescripteurs d'antibiotiques doivent tenir compte des voyages récents dans les 12 derniers mois.⁶⁰



Abréviations : BLSE, bêta-lactamases à spectre étendu; EP, entérobactéries productrices; ERC, entérobactéries résistantes aux carbapénèmes; <, inférieur à; >, supérieur à
Note : Les données de la figure sont tirées de la moyenne pondérée des études publiées. Figure modifiée avec l'autorisation de Schwartz et Morris (7)

Figure 8 : Nombre d'E-BLSE et d'ERC pour 1000 voyageurs dans le monde entre 2010 et 2015 signalés dans des hôpitaux Canadiens⁶⁰

C. Manuportage

Les bactéries résistantes se propagent par contact direct entre les humains et animaux, ou bien par contact indirect par l'intermédiaire des objets, de l'environnement ou de l'alimentation. Pour les professionnels de santé, particulièrement les soignants, les infections nosocomiales par des BMR se transmettent lors des soins par l'intermédiaire des dispositifs médicaux et en cas de blessures et pendant les opérations.⁴

D. Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire

Les antibiotiques sont interdits comme promoteurs de croissance dans les élevages en Europe depuis 2006. Ils sont désormais réservés à l'usage thérapeutique. 95% des antibiotiques en santé animale sont utilisés pour des animaux destinés à la consommation humaine. Suite à de nombreuses mesures, notamment le plan Ecoantibio, entre 2007 et 2017 puis Ecoantibio2 (2017-2021) l'exposition des animaux, toutes espèces confondues, a diminué de 48%.³

L'antibiothérapie en médecine vétérinaire est impliquée dans l'antibiorésistance sur plusieurs axes :

- Une alimentation avec de la viande provenant de ces animaux traités par antibiotiques représente une exposition supplémentaire aux antibiotiques du microbiote humain.
- L'Homme peut également contracter les BMR par contact direct avec l'animal.
- Les déjections des animaux participent à la diffusion des BMR.⁴

E. Rôle de l'environnement

L'aspect environnemental est mis en avant depuis peu dans la propagation et l'amplification de l'antibiorésistance. Les antibiotiques, leurs métabolites et produits de dégradation sont retrouvés dans l'environnement suite aux activités humaines à différentes échelles telles que la production industrielle de médicaments, les rejets hospitaliers, les rejets des stations d'épuration, le lixiviat de décharge, le traitement insuffisant des systèmes d'assainissement, les médicaments non utilisés (MNU)... Ces rejets rejoignent les stations d'épuration qui ne sont pas en mesure d'éliminer totalement les antibiotiques. Ainsi, certains antibiotiques sont détectables, à des concentrations variables dans tous les compartiments de l'environnement, notamment l'eau, qui contribue *in fine* à enrichir les sols en antibiotiques.

Cette persistance est antibiotique-dépendante : certaines molécules seront plus stables que d'autres, ont des propriétés physico-chimiques différentes et vont plus ou moins s'adsorber sur d'autres composants. Les fluoroquinolones, céphalosporines, sulfamides et macrolides sont fréquemment retrouvés dans l'environnement.

Tous les mécanismes de propagation environnementale de l'antibiorésistance ne sont pas élucidés mais sont actuellement étudiés.⁶¹ La Figure 9 schématise la dissémination des antibiotiques dans l'environnement.

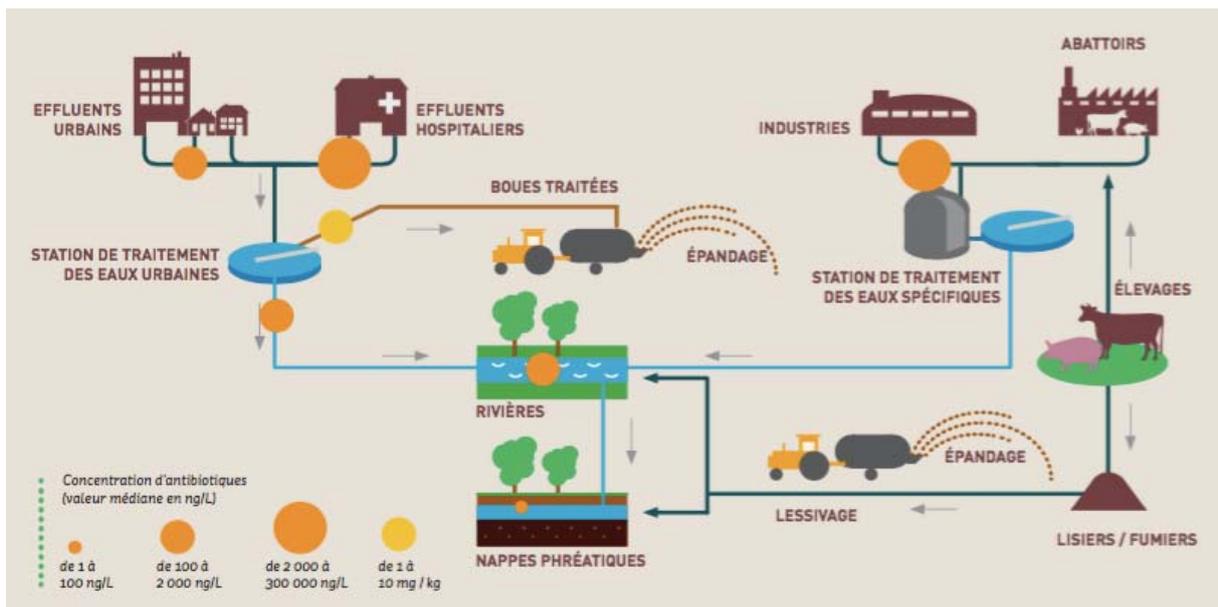


Figure 9 : Dissémination des antibiotiques dans l'environnement³

La diffusion de l'antibiorésistance est complexe puisqu'elle implique à la fois la diffusion des antibiotiques, ses métabolites et ses résidus, mais également les bactéries et les gènes de résistance. Cette contamination de l'environnement par les BMR concerne notamment le milieu aquatique, la faune sauvage et les microplastiques.^{61, 3}

D. Conséquences de l'antibiorésistance

1. Données épidémiologiques sur l'antibiorésistance

A l'échelle européenne et nationale, voici quelques chiffres sur des espèces bactériennes et leurs résistances en ville :

- Depuis 2015, en France, les résistances à la pénicilline et aux macrolides chez *S. pneumoniae* montrent une tendance à la hausse (entre 23 et 26%) alors qu'elles étaient en diminution de 2003 à 2014. Cette diminution entre 2003 et 2014 est probablement en lien avec la vaccination des enfants et la diminution de consommation d'antibiotiques en ville suite à la campagne « Les antibiotiques c'est pas automatique ». La proportion actuelle reste inférieure aux valeurs rapportées au début des années 2000 (environ 50%).⁶² La France se situe parmi les pays européens où les résistances à la pénicilline ou aux macrolides sont les plus élevées. En 2017, la résistance des pneumocoques à la pénicilline ou aux macrolides dépassait 25% dans 6 pays.³
- En 2018, ce sont 381 141 antibiogrammes de prélèvements urinaires d'*Escherichia coli* (*E. coli*) qui ont été recueillis à travers 11 régions françaises. Parmi les prélèvements urinaires issus de patients vivant à leur domicile, la résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) chez *E. coli* a augmenté de 2,3 % en 2012 à 4,2% en 2015, mais diminue de 2016 à 2018 de 3,8 % à 3,2 %. Sur la même période 2012-2018, la résistance aux fluoroquinolones (FQ) chez *E. coli* est relativement stable (10,4% en 2012 et 11,0% en 2018) en France.⁹⁵ En Bourgogne Franche-Comté, la proportion de souches d'*E. coli* résistantes aux C3G (EBLSE) augmente entre 2008 et 2015 (évoluant de 1,3% à 4,8%) et diminue à partir de 2017 (avec un taux de 3,6%), suite à la diminution globale de consommation des C3G observée en France (-40%).

En établissement de santé :

- En 2017, c'est la première fois à l'échelle européenne qu'aucun pays n'a une proportion de résistance aux C3G chez *E. coli* inférieure à 5%. Les pays du Nord rapportent les proportions les plus faibles (6% environ) à l'opposé des pays du Sud (Italie, Chypre, Grèce, Slovaquie, Bulgarie) où les taux sont supérieurs, environnant 15% ou plus.³ En France, la résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) chez *E. coli* a fortement augmenté, de 4,0 % en 2008 à 9,6 % en 2018 parmi les souches isolées d'infections graves. Elle semble néanmoins se stabiliser autour de 10 % au cours des 2 dernières années. Depuis 2016, une baisse encourageante semble s'amorcer avec 67 cas en 2017 et 63 cas en 2018 pour 100 000 journées d'hospitalisation.⁹⁵
- La proportion moyenne européenne de résistance de *K. pneumoniae* aux C3G était de 31,2% en 2017. La Finlande était le seul pays à avoir une proportion inférieure à 5%. La France se situait au 16^{ème} rang croissant de résistance sur 30 pays avec une proportion de 28,8%. Dans les pays du Sud, les proportions sont beaucoup plus élevées allant jusqu'à 70% pour la Grèce.
- En ce qui concerne les BHRé : la proportion rapportée en France reste inférieure à 1% pour les EPC et les ERG, mais le nombre de signalements rapportant une EPC ou un ERG est en constante augmentation. L'ensemble des régions françaises est concernée, des signalements de BHRé ont été émis en 2018 par toutes les régions au niveau des établissements de santé.³

63

2. Un besoin crucial de nouveaux antibiotiques

Au cours des dernières années, il y a eu une réelle diminution du nombre d'antibiotiques mis sur le marché, comme le montre la figure 10. Ce désengagement des industries pharmaceutiques s'explique par :

- Des raisons financières : ce n'est pas assez rentable pour un laboratoire pharmaceutique de réaliser des activités de recherche et développement dans le domaine des antibiotiques car la prescription doit être la plus courte possible, les prescriptions sont limitées et ils ne sont pas à l'abri de l'émergence de l'antibiorésistance.
- Des raisons réglementaires : il n'est pas possible de développer des médicaments qui traitent des infections graves dues à des bactéries résistantes en utilisant des études cliniques traditionnelles à grande échelle en raison du nombre limité de patients chez lesquels de telles infections graves se produisent.
- Des raisons éthiques : certaines infections doivent être traitées rapidement en raison du risque de décès en quelques jours. Des études cliniques contre placebo chez ce type de patients ne peuvent être réalisées pour des raisons éthiques évidentes : des patients ne peuvent pas être laissés sans traitement lorsqu'ils souffrent d'une infection grave.⁶⁴

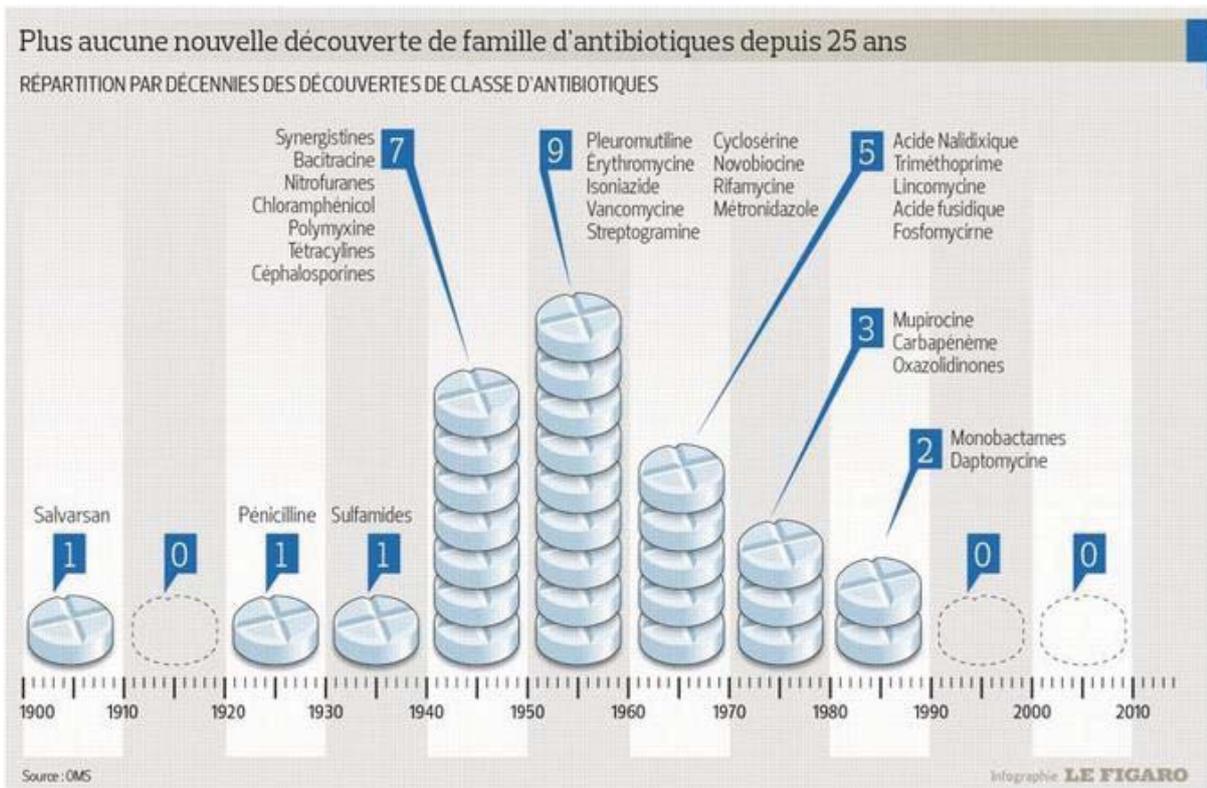


Figure 10 : Répartition par décennies des découvertes de classes d'antibiotiques⁶⁵

En 2017, l'OMS publie une liste d'agents pathogènes prioritaires pour le développement de nouveaux antibiotiques en raison de l'antibiorésistance (figure 11). Cette liste comporte trois catégories selon l'urgence du besoin de nouveaux antibiotiques :

- Bactéries de priorité critique, qui comporte des BMR menaçant les établissements de santé et les patients porteurs de dispositifs médicaux tels que des cathéters sanguins. Ces bactéries peuvent provoquer des pneumonies ou septicémies potentiellement mortelles.
- Bactéries de priorité élevée
- Bactéries de priorité moyenne

Ces deux dernières catégories comportent des bactéries aux résistances de plus en plus fréquentes impliquées dans des infections plus courantes comme les TIAC par les salmonelles par exemple.⁶⁶

Cette liste est un outil fait pour que la recherche-développement réponde aux besoins de la population avant d'épuiser les options thérapeutiques.

<p>Priorité 1: CRITIQUE</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Acinetobacter baumannii</i>, résistance aux carbapénèmes• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, résistance aux carbapénèmes• Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE <p>Priorité 2: ÉLEVÉE</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Enterococcus faecium</i>, résistance à la vancomycine• <i>Staphylococcus aureus</i>, résistance à la méthicilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine• <i>Helicobacter pylori</i>, résistance à la clarithromycine• <i>Campylobacter</i> spp., résistance aux fluoroquinolones• <i>Salmonella</i>, résistance aux fluoroquinolones• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones <p>Priorité 3: MOYENNE</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus pneumoniae</i>, insensible à la pénicilline• <i>Haemophilus influenzae</i>, résistance à l'ampicilline• <i>Shigella</i> spp., résistance aux fluoroquinolones
--

Figure 11 : Liste des agents pathogènes prioritaires pour le développement de nouveaux antibiotiques de l'OMS

E. Une prise de conscience dans le monde entier

Face à cette situation de crise en terme de santé publique, plusieurs actions sont menées à différentes échelles pour limiter les résistances et préserver les antibiotiques.

1. En France

La politique de maîtrise de l'antibiorésistance a commencé dans les années 2000 en France, avec les célèbre campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique ». Cette dernière, lancée en 2002 a permis de sensibiliser à la non-nécessité d'antibiotiques dans la prise en charge des infections virales. Cela a provoqué une diminution de la consommation moyenne d'antibiotiques systémiques, comme le montre la figure 12.

Cependant, cela a ré-augmenté par la suite, notamment en 2009 pendant l'hiver, peut-être en lien avec la grippe H1N1... Il y a ainsi eu une seconde campagne en 2010 « Si on les utilise à tort, les antibiotiques seront moins forts ». Elle ciblait le risque d'apparition de résistances si les antibiotiques sont utilisés de manière inadaptée. Cette seconde campagne aura été moins efficace que la première sur la consommation d'antibiotiques d'après les figures 12 et 13.⁶⁷

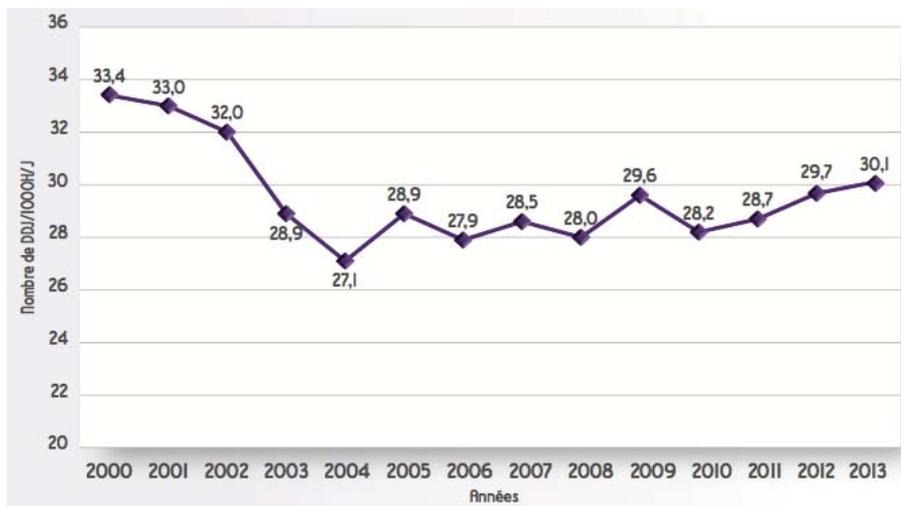


Figure 12 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ pour 1000 habitants⁶⁸

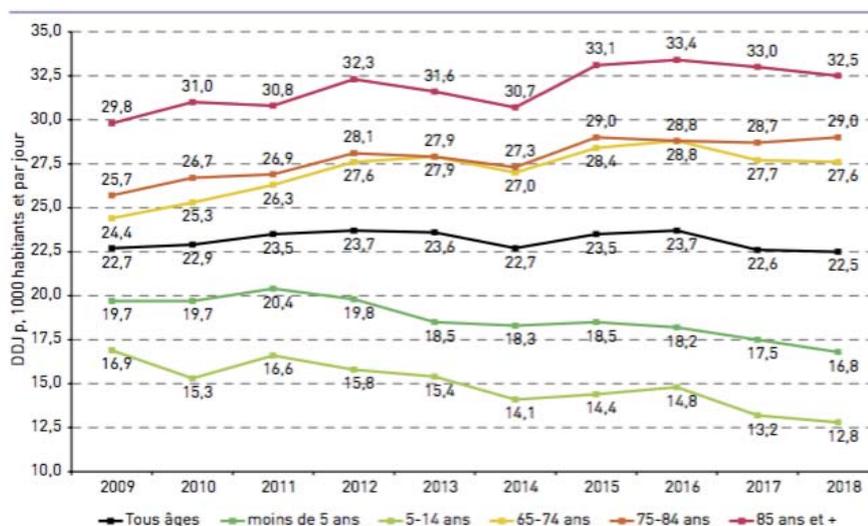


Figure 13 : Consommation d'antibiotiques en ville en France de 2009 à 2018 (DDJ)⁶⁹

Cette politique s'intensifie depuis 2016 avec la mise en place d'une feuille de route interministérielle. Cette dernière est répartie en 13 mesures phares, présentées sur la Figure 14.

Les actions concernant la santé humaine sont en partie intégrées dans le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias), celles concernant la santé animale sont intégrées dans le plan EcoAntibio2.

La stratégie nationale de santé 2018-2022 est également engagée dans la préservation de l'efficacité des antibiotiques, avec quatre objectifs majeurs :

- Sensibiliser la population aux risques de l'antibiorésistance
- Améliorer l'usage des antibiotiques
- Soutenir et approfondir la recherche en matière d'antibiorésistance
- Renforcer la surveillance de l'engagement de la France dans la lutte internationale contre l'antibiorésistance.

De plus, des manifestations de sensibilisation sur l'antibiorésistance et le bon usage des antibiotiques sont organisées. Il s'agit de colloques interministériels ayant lieu tous les ans au mois de novembre. Des outils pédagogiques y sont proposés, avec par exemple le document sur la consommation d'antibiotiques produit par Santé publique France, l'ANSM, l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et l'Assurance maladie.⁷⁰

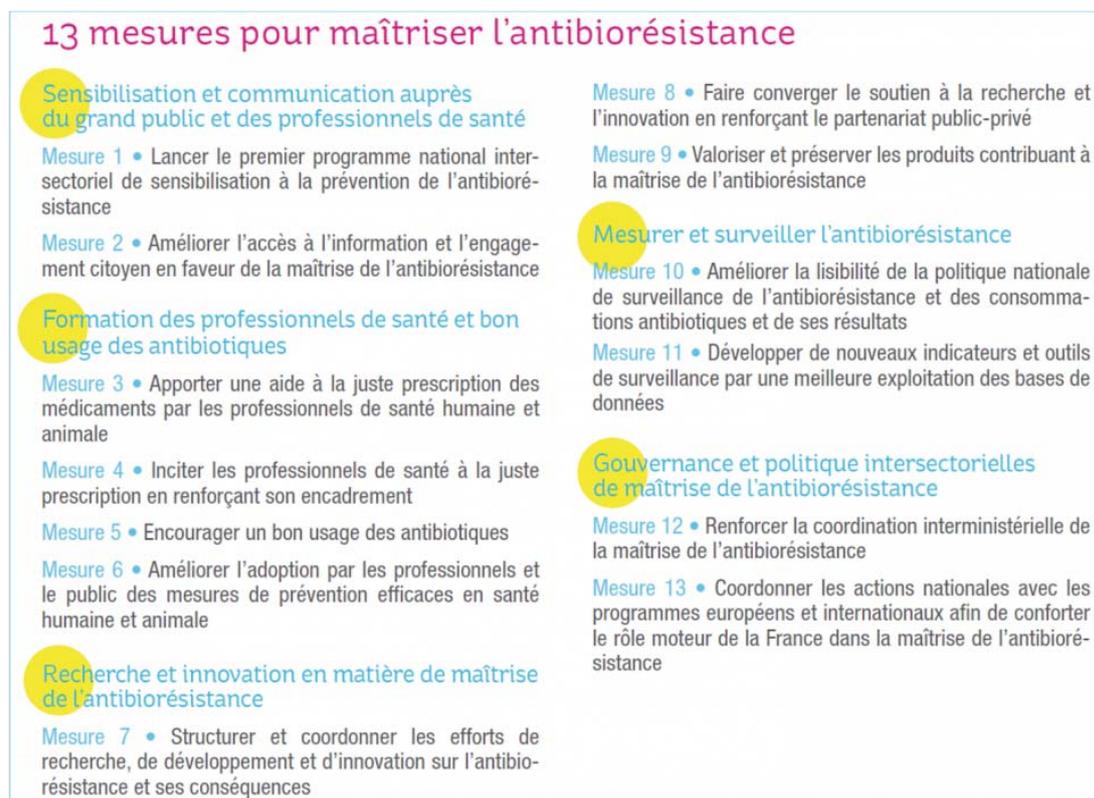


Figure 14 : feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance⁷⁰

Les derniers chiffres recueillis par l'Assurance maladie en 2018 du nombre de prescriptions d'antibiotiques par les médecins généralistes sont encourageants :

- On observe une diminution chez les patients de 16 à 65 ans sans ALD de – 0,3 prescription pour 100 patients par rapport à 2017, et de – 3,7 prescriptions pour 100 patients par rapport à 2016.
- Le nombre de prescriptions d'antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistance (amoxicilline + acide clavulanique ; céphalosporines de 3e ou 4e génération ; fluoroquinolones) diminue de façon plus marquée : -2,6 prescriptions pour 100 patients par rapport à 2017, soit un total de -6,3 prescriptions pour 100 patients par rapport à 2016.
- Le nombre de prescriptions de céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération chez l'enfant a été réduit de -2,9 prescriptions pour 100 enfants de moins de 4 ans, et -2,1 prescriptions pour 100 enfants de 4 à 15 ans par rapport à 2017, soit respectivement -9,9 et -5,6 prescriptions pour 100 enfants par rapport à 2016.⁹⁵

2. A l'international

En 2015, l'OMS, en collaboration avec la FAO et l'OIE a mis en place le Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Il est axé selon cinq objectifs :

- mieux faire connaître et comprendre le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces. Cela s'engage dans une démarche d'éducation pour la santé avec par exemple l'ajout de l'usage des antimicrobiens et du phénomène de la résistance aux programmes scolaires. De plus, cela concerne les professionnels de santé par le biais de la formation continue.
- renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche. En effet, les données sur l'antibiorésistance ne sont pas toujours accessibles en temps voulu. De plus, les mécanismes d'apparition et de propagation des résistances ne sont pas parfaitement élucidés.
- réduire l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections ;
- optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale en diminuant la quantité d'antibiotiques utilisés, en utilisant les outils diagnostiques pour éviter les antibiothérapies probabilistes, etc...
- dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions.⁷¹

Le pharmacien d'officine est totalement concerné par ce plan de l'OMS. Ses implications seront développées dans la partie suivante.

L'antibiorésistance fait également l'objet de déclarations aux sommets économiques mondiaux.

A l'échelle de l'Union Européenne, le dernier plan d'action de 2017 est mis en place pour combattre la résistance aux antibiotiques avec comme principe de base « une seule santé ». Ce plan d'action comporte trois axes :

- Faire de l'UE une région de pratiques d'excellence
- Encourager la recherche, le développement et l'innovation en matière de résistance aux antimicrobiens
- Donner corps aux objectifs mondiaux.

L'EU-JAMRAI, coordonné par l'Inserm, qui réunit 44 partenaires en Europe, vise à agir et à passer au concret en s'inspirant de ce qui est mis en place dans d'autres pays.⁷²

III. Place du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance

Le pharmacien d'officine, par sa relation de confiance avec sa patientèle, a un rôle primordial dans la transmission d'informations de santé publique. Il doit profiter de sa proximité géographique, sa disponibilité et son accessibilité auprès des patients pour sensibiliser et informer le grand public.

A. Moyens de prévention des infections

Comme mentionné dans le rapport de l'ANSM sur la consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France de Novembre 2018 : « une infection évitée c'est un antibiotique préservé ». ³

Pour éviter les infections, le pharmacien d'officine doit :

- promouvoir la vaccination
- rappeler les principes de base d'hygiène
- sensibiliser la population aux IST et encourager le port du préservatif.

1. Missions sur la vaccination

Le virus de la grippe atteint 2 à 8 millions de personnes en France chaque hiver.⁷³ Une infection grippale ne doit pas être traitée par des antibiotiques ; pourtant ils sont largement prescrits, ce qui contribue à l'antibiorésistance. Face à un tableau clinique de grippe, il existe plusieurs diagnostics différentiels dont certains peuvent nécessiter une antibiothérapie, comme des pneumopathies bactériennes. Une confusion peut entraîner une prescription inadaptée d'antibiotiques.

Pour éviter des prescriptions inappropriées d'antibiotiques dans le cadre de la grippe, prévenir les surinfections bactériennes post-grippales et limiter les résistances, le pharmacien peut agir de plusieurs manières :

- Informer le patient sur la vaccination
- Vacciner le patient contre la grippe
- Orienter le patient grâce au TDR grippe. Cette mission sera détaillée dans la partie suivante.

A. Vaccination contre la grippe par le pharmacien

La vaccination antigrippale constitue la base de la prévention de l'infection par le virus de la grippe. L'injection doit être réalisée tous les ans en raison du changement des souches circulantes. Ainsi, un nouveau vaccin est élaboré tous les ans à partir des souches de la dernière épidémie de l'hémisphère opposé. La couverture vaccinale est inférieure à l'objectif chez les patients ciblés par la vaccination antigrippale.⁷⁴

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié pour aborder le sujet avec ses patients. En effet, la vaccination fait partie des missions pouvant être exercées par les pharmaciens d'officine sur l'ensemble du territoire depuis le 1^{er} mars 2019. Une expérimentation de 2 ans dans 2 puis 4 régions de France a montré une très bonne acceptabilité et une satisfaction des patients concernés ainsi qu'une adhésion forte des pharmaciens.⁷⁵ Ceci a conduit à l'élargissement à toute la France afin d'améliorer la couverture vaccinale. L'implication des pharmaciens dans cette mission permet de multiplier les occasions de pouvoir se faire vacciner ainsi que de fluidifier les parcours pour lever tout frein à la vaccination.⁷⁶

Les conditions nécessaires pour vacciner sont les suivantes :

- Avoir validé une formation théorique et pratique d'une durée de 6 heures
- Disposer d'un espace de confidentialité comprenant table, chaise pour le patient...
- Respecter les procédures d'antisepsie : avoir à disposition un point d'eau et du savon ou du soluté hydro-alcoolique (SHA)
- Respecter la chaîne du froid : avoir une enceinte réfrigérée destinée au stockage des vaccins
- Disposer du matériel nécessaire pour l'injection et d'une trousse d'urgence
- Eliminer correctement les déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI)
- Réaliser une déclaration d'activité auprès de l'ARS
- Assurer la traçabilité de la vaccination du patient et la communiquer au médecin traitant.

Le pharmacien peut vacciner seulement les patients suivants : personnes majeures ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure.⁷⁷ Parmi ces patients sont retrouvés :

- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse
- Les patients atteints de pathologies chroniques notamment cardiaques et respiratoires
- Les patients immunodéprimés
- Les patients âgés de 65 ans ou plus
- L'entourage des patients immunodéprimés ou à risque de grippe grave
- Les professionnels de santé.⁷⁸

B. Le pharmacien : un interlocuteur de référence en matière de santé publique

La vaccination étant le meilleur moyen de prévention de la grippe, il est important pour le pharmacien de :

- Informer le public sur les vaccinations : expliquer les bénéfices et les risques éventuels des vaccins, préciser les délais et la durée de protection, rassurer sur la sécurité en s'appuyant sur les dernières données de pharmacovigilance disponibles et relayer les recommandations vaccinales en vigueur.
- Sensibiliser à l'importance d'être vacciné : rappeler le bénéfice individuel et collectif de la vaccination
- Délivrer des conseils personnalisés en fonction des situations : projet de grossesse justifiant un rappel coquelucheux dans l'entourage du futur nourrisson, grossesse (en particulier la vaccination contre la grippe saisonnière), voyage à l'étranger, entourage d'une personne immunodéprimée, personne souffrant de certaines pathologies chroniques, etc.
- Vérifier le statut vaccinal et promouvoir le suivi des vaccinations : le pharmacien peut vérifier le statut vaccinal d'un patient et lui indiquer les rappels ou rattrapages à effectuer.

Ceci est valable pour l'ensemble des vaccinations.⁷⁹

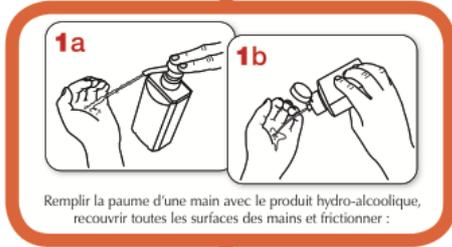
2. Promotion de l'hygiène

Le pharmacien d'officine doit rappeler à ses patients les principes d'hygiène permettant de limiter les infections et ainsi l'usage des antibiotiques :

- L'hygiène des mains est primordiale, Elle doit avoir lieu après passage aux toilettes, retour à son domicile, avant de préparer un repas, après avoir éternué ou s'être mouché, avant et après avoir pris soin d'une personne, après un contact avec des animaux. Le lavage des mains peut se faire à l'eau et au savon si les mains sont souillées, sinon par utilisation d'un soluté hydro-alcoolique (SHA). La mise à disposition de SHA est indispensable en situation d'hospitalisation à domicile ou lors de contact avec les personnes fragiles. Toutes les zones de la main doivent être nettoyées, y compris les ongles, les espaces interdigitaux et les poignets, comme le montre la figure 15.
- L'hygiène au niveau alimentaire repose sur le principe de bonnes conditions de préparation et de conservation des aliments, comme le montre la figure 16.
- Pour limiter les risques de transmission des infections respiratoires, il est recommandé d'utiliser des mouchoirs en papier et de les jeter après une utilisation unique. En cas d'infection, il est recommandé pour le patient de porter un masque de type chirurgical si il est en contact avec une autre personne. Le masque doit être placé correctement sur le visage, et être changé toutes les 4 heures où lorsqu'il est mouillé.⁸⁰

Ces recommandations concernent particulièrement les nouveaux-nés, les femmes enceintes, les immunodéprimés, les patients souffrant d'une pathologie chronique, les patients hospitalisés, les personnes âgées et leur entourage.³

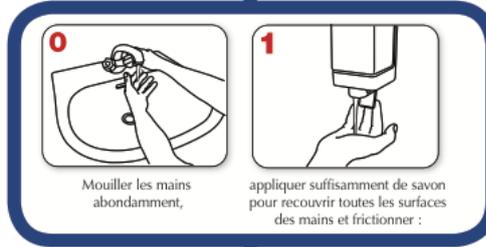
Friction hydro-alcoolique – Comment ? AVEC UN PRODUIT HYDRO-ALCOOLIQUE



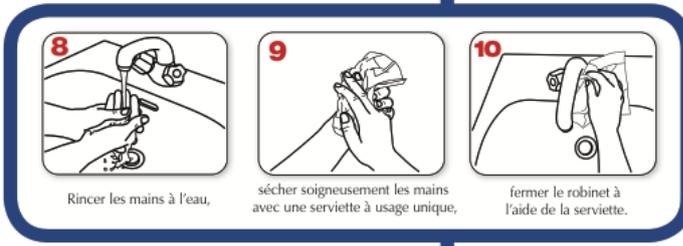
20-30 secondes



Lavage des mains – Comment ? AVEC DU SAVON ET DE L'EAU



40-60 secondes



WORLD ALLIANCE
for **PATIENT SAFETY**

L'OMS remercie les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), en particulier les collaborateurs du service de Prévention et Contrôle de l'infection, pour leur participation active au développement de ce matériel.
Octobre 2006, version 1.

Organisation mondiale de la Santé

Toutes les précautions ont été prises par l'OMS pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le document est diffusé sans garantie, explicite ou implicite, d'aucune sorte. L'interprétation et l'utilisation des données sont de la responsabilité du lecteur. L'OMS ne saurait en aucun cas être tenue pour responsable des dommages qui pourraient en résulter.

Design: marcello/globe network

Figure 15 : Hygiène des mains ⁸¹

HYGIÈNE DANS LA CUISINE

10 recommandations pour éviter les intoxications alimentaires

Chaque année, en France, un tiers des toxi-infections alimentaires déclarées surviennent au domicile. Des aliments mal conservés, pas assez cuits, ou des transferts de contaminants entre aliments, peuvent par exemple nous rendre malades.

Quelles sont donc les règles à respecter pour limiter les risques d'intoxication alimentaire ?

#1 DES MAINS TOUJOURS BIEN PROPRES

Avant et pendant la préparation des repas, lavez-vous bien les mains avec **de l'eau et du savon**.



#2 PAS DE CUISINE AVEC LA GASTRO

Évitez de préparer les repas en cas de **gastro-entérite**. Faites-vous remplacer ou soyez très vigilant sur le lavage des mains. Privilégiez des aliments nécessitant peu de préparation.



#3 AU FRIGO SANS TARDER

Placez les aliments au réfrigérateur **au plus tard 2 heures** après leur préparation.



#4 UN FRIGO TOUJOURS PROPRE

Nettoyez régulièrement votre réfrigérateur. Si des aliments se répandent à l'intérieur, nettoyez **immédiatement**. Emballez bien vos aliments.



#5 UNE TEMPÉRATURE BIEN RÉGLÉE



Maintenez la température de la zone la plus froide de votre réfrigérateur **entre 0 et +4°C**. Vérifiez également l'étanchéité des portes.

#6 À CHAQUE TYPE D'ALIMENT SA PLANCHE À DÉCOUPER

Une planche pour la viande et les poissons **crus**, une autre pour les produits **cuits** et les légumes **propres**. Utilisez **des ustensiles et des plats propres** une fois vos aliments cuits.



#7 TOUT PRÊT, VITE MANGÉ

Conservez **au frais** vos produits traiteurs, plats cuisinés, pâtisseries à base de crème ou aliments non préemballés. Consommez-les dans les **trois jours** après achat.



#8 HACHÉ BIEN CUIT

Les jeunes enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées doivent consommer **la viande hachée cuite à cœur** pour se protéger des agents pathogènes.



#9 VIGILANCE SUR LE CRU

La consommation de viande ou de poisson **crus** et de produits laitiers **au lait cru** est **fortement déconseillée** aux enfants, aux femmes enceintes et aux personnes immunodéprimées.



#10 LE BIBERON AU FRAIS

Les repas et biberons des nourrissons ne doivent pas rester plus d'**une heure à température ambiante** et **plus de 48 heures au réfrigérateur**.



www.anses.fr
Consultez notre article « Conseils d'hygiène dans la cuisine »
Cette infographie est en licence Creative Commons :
attribution, pas d'utilisation commerciale,
pas de modification.



Figure 16 : Les gestes pour prévenir les risques microbiologiques dans la cuisine ⁸²

3. Pharmacien et rôles dans la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST)

Dans les pays développés, les IST et leurs complications font partie des cinq motifs les plus fréquents de consultation chez les adultes et un motif non négligeable de prescription d'antibiotiques. En plus de limiter la propagation du VIH, le préservatif permet de prévenir les IST bactériennes (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Treponema pallidum*). En France, les IST bactériennes sont en augmentation depuis les années 1990, sans que les chiffres exacts ne soient toujours connus (elles ne sont pas à déclaration obligatoire). L'antibiorésistance limite les options de traitement des IST bactériennes, retarde leur prise en charge et expose à des complications.⁸³ Le gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*) figure sur la liste des agents pathogènes prioritaires pour le développement de nouveaux antibiotiques, établie par l'OMS.⁶⁶ Le recours au dépistage des IST est en augmentation.⁸⁴

Les pharmacies d'officine font partie des lieux où les patients peuvent se procurer des préservatifs. A la fois moyen de contraception et de prévention des IST, c'est sur ce dernier point que sera développée cette partie.

Depuis novembre 2018, les patients peuvent se faire prescrire des préservatifs masculins sur une ordonnance, par un médecin ou une sage-femme.⁸⁵ Ces derniers sont remboursés à 60% par la sécurité sociale, le ticket modérateur pouvant être pris en charge par une mutuelle.

Le pharmacien d'officine ne doit pas hésiter à rappeler à ses patients la possibilité du remboursement des préservatifs. En effet, cela contribue à améliorer son accessibilité et banalise son utilisation afin de limiter l'incidence des IST. De plus, il doit rappeler les bénéfices de son utilisation, étant donné qu'il est le seul moyen de prévention de toutes les IST, la vaccination n'en prévenant qu'une minorité.

Le préservatif féminin protège également des IST, mais est beaucoup moins utilisé.

Même si cela peut s'avérer gênant pour certains patients, le pharmacien doit :

- S'assurer que le patient sait utiliser correctement un préservatif pour éviter le risque de rupture pouvant le rendre inefficace. Le mode d'emploi doit être respecté et un gel lubrifiant aqueux peut être proposé en cas de sécheresse vaginale, car cela favorise le risque de rupture. Les gels aqueux, à base d'eau ou de silicone sont à préférer par rapport aux corps gras qui rendent les préservatifs plus fragiles.⁸⁶
- Orienter vers des préservatifs en polyuréthane en cas d'allergie au latex
- S'adapter à chaque patient, en respectant ses choix, et sans jugement

Le pharmacien doit également promouvoir le dépistage des IST, notamment lorsque les patients se présentent à l'officine pour se procurer un moyen de contraception ou une contraception d'urgence.⁸⁷

B. Utilisation des TROD

L'utilisation de tests rapides d'orientation diagnostique permet de s'assurer d'un diagnostic et ainsi d'éviter, dans un grand nombre de cas, une prescription inadaptée d'antibiotiques. Cela fait partie des missions du pharmacien. Trois tests sont autorisés pour le pharmacien dont deux dans le domaine infectieux qui seront détaillés dans cette partie :

- Le test oro-pharyngé des angines à streptocoque du groupe A qui permet de différencier angine bactérienne et angine virale.
- Le test oro-pharyngé de la grippe qui oriente vers une infection par le virus de la grippe.
- Le test capillaire d'évaluation de la glycémie réalisé dans le cadre de campagnes de prévention du diabète.⁸⁸

L'utilisation des deux premiers tests est préconisée dans le plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques dans le but de préserver leur efficacité.

A. TROD de l'angine

Les angines aiguës sont virales dans 75 à 90% des cas chez l'adulte et dans 60 à 75% des cas chez l'enfant. Une angine virale ne nécessite donc pas de traitement par un antibiotique, mais uniquement un traitement symptomatique. Afin de distinguer une angine virale d'une angine bactérienne, deux outils sont utilisés :

- Le score de Mac Isaac chez l'adulte de plus de 15 ans
- Le TROD de l'angine

Une antibiothérapie est nécessaire chez l'adulte en cas d'angine aiguë avec un score de Mac Isaac ≥ 2 et un TDR positif. En revanche, ce n'est pas le cas si le patient présente :

- une rhinopharyngite aiguë ;
- une angine aiguë avec un score de Mac Isaac < 2 ou avec un score de Mac Isaac ≥ 2 et un test diagnostique rapide (TDR) négatif.

Score de Mac Isaac	Point
Température $> 38^{\circ}\text{C}$	1
Absence de toux	1
Adénopathie(s) cervicale(s) antérieure(s) douloureuse(s)	1
Augmentation de volume ou exsudat amygdalien	1
Age entre 15 et 44 ans	0
Age supérieur à 45 ans	-1

D'après la HAS - Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte - RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Le TROD détecte la présence des antigènes de paroi du streptocoque β -hémolytique du groupe A, agent responsable des angines bactériennes, par une technique immunochromatographique. Le test se déroule de la manière suivante, dans l'espace de confidentialité de l'officine :

1. Préparation selon les bonnes pratiques de laboratoire : se laver les mains, mettre un masque, des gants, sortir le matériel du kit et le placer sur une pailasse propre et désinfectée.
2. Prélèvement oro-pharyngé : utiliser un abaisse-langue puis écouvillonner les zones inflammatoires en évitant le contact avec les dents, les gencives, la langue et les joues.

3. Mise en contact du prélèvement avec les réactifs : verser 4 gouttes de réactif A puis 4 gouttes de réactif B, mélanger, puis introduire l'écouvillon dans le tube. Agiter l'écouvillon en réalisant une dizaine de rotations dans la solution puis attendre 1 minute.
4. Jeter l'écouvillon dans le récipient prévu à cet effet.
5. Immersion du test pendant 5 minutes : plonger la bandelette test dans le tube en suivant les flèches
6. Lecture du résultat
 - a. S'il n'y a pas de bandes dans la zone de test, ni dans la zone contrôle, le test est alors non significatif, il faut en faire un autre.
 - b. Si la bande contrôle est positive ainsi que la zone de test, le test est positif : il s'agit d'une angine bactérienne à streptocoque. Le pharmacien oriente le patient vers son médecin traitant, lui transmet une lettre présentée en Figure 18. Cette lettre a pour but de favoriser la communication entre professionnels de santé. 15 jours après le résultat, il s'assure que le patient ait consulté en le contactant.
 - c. Si la bande de contrôle est positive mais pas la zone de test, il s'agit probablement d'une angine virale. Une consultation peut également s'avérer utile (Cf paragraphe suivant).⁸⁹

Ces étapes sont illustrées par la figure ci-dessous.



Figure 17 : Déroulement du TDR de l'angine⁹⁰

Les pharmaciens sont autorisés à réaliser le TROD de l'angine depuis 2016. Autorisée en 2013, cette décision avait été annulée par le conseil d'état en 2015 avant d'être à nouveau autorisée en août 2016. Cependant, jusqu'en 2019, les tests étaient payants et non remboursés par la sécurité sociale ce qui constituait un frein à leur utilisation. Les médecins généralistes, de leur côté, peuvent depuis les années 2000 les commander gratuitement auprès de l'Assurance Maladie. Malgré cette facilité d'accès, le test reste peu réalisé par les médecins en raison du manque de temps. Le gouvernement a annoncé en mars 2019 le futur remboursement de ces tests à l'officine au cours de l'année 2020. L'utilisation de ces tests par le pharmacien d'officine est encouragée par l'Académie nationale de pharmacie.⁹³

La réalisation du TROD de l'angine par le pharmacien peut se faire :

- Pour orienter les patients venant à l'officine pour un mal de gorge dont la sémiologie est similaire à l'angine. Si le test est positif, une consultation médicale s'impose pour le patient afin de recevoir une antibiothérapie. Si toutefois le test est négatif, une consultation chez le médecin peut également être nécessaire si les symptômes persistent afin d'en trouver l'étiologie. En dehors des virus banals et du streptocoque du groupe A, d'autres étiologies beaucoup plus rares existent, comme l'angine pseudomembraneuse, l'angine vésiculeuse, l'angine ulcéreuse ou ulcéro-nécrotique... De plus, il existe d'autres étiologies possibles pour les douleurs pharyngées que les angines. Le fait que le pharmacien réalise le test permet un gain de temps pour le médecin.
- Pour confirmer une prescription médicale si le test n'a pas été fait, après avoir interrogé le patient. Devant une prescription d'antibiotiques, le pharmacien peut demander au patient s'il a fait le test et lui proposer de le faire si cela n'a pas été fait. En cas de résultat négatif, il peut contacter le médecin pour lui transmettre l'information.

TAMPON DE LA PHARMACIE

A l'attention du Dr.....

Objet : Réalisation d'un Test Rapide d'Orientation Diagnostique des angines à streptocoque du groupe A

Docteur,

Suite à un besoin détecté dans l'officine, quant aux symptômes évoqués par Mr/Mme/Melle, un test rapide d'orientation diagnostique de l'angine à streptocoque du groupe A a été proposé et réalisé le /..... /.....

Ce test, effectué dans les conditions recommandées*, s'est révélé positif. Le traitement symptomatique, délivrable en pharmacie d'officine, n'étant pas suffisant dans ce cas, je me permets de vous adresser notre patient pour une consultation.

Je vous remercie par avance de votre confiance et vous présente mes plus sincères salutations,

Nom du pharmacien :

Signature :

COMMENTAIRE DU PHARMACIEN

(produits déjà conseillés par le pharmacien ou autre)

.....

.....

.....

.....

* Selon l'article du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueil et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueil et traitements de signaux biologiques

Figure 18 : Lettre au médecin traitant après réalisation du TDR de l'angine ⁸⁹

2. TROD de la grippe

Le TROD de la grippe détecte la protéine NP, la plus abondante lors de l'infection cellulaire par le virus *Influenza*. Contrairement au TROD de l'angine, celui de la grippe est un test naso-pharyngé, plus difficilement acceptable par le patient.

Ce test peut être réalisé pour les patients présentant un syndrome grippal (fièvre, maux de tête, frissons, douleurs musculaires, fatigue, nez bouché, maux de gorge et toux)⁹¹ à risque de complications (personnes âgées, patients au système immunitaire affaibli).

La pratique de ce test par les pharmaciens d'officine est autorisée depuis juin 2013. Il doit être réalisé dans l'espace de confidentialité de la manière suivante :

1. Préparation selon les bonnes pratiques de laboratoire : se laver les mains, mettre un masque, des gants, sortir le matériel du kit et le placer sur une paillasse propre et désinfectée.
2. Insérer l'écouvillon stérile horizontalement, à un angle de 90° environ par rapport à l'axe du visage, à l'intérieur de la cavité nasale en frottant la surface de la muqueuse.
3. Insérer l'écouvillon imprégné jusqu'au fond du flacon de diluant. Homogénéiser par rotations de l'écouvillon, en extraire le plus possible
4. Eliminer l'écouvillon via le circuit DASRI.
5. Déposer 3 gouttes dans le puits de la cassette du test à l'aide de l'embout compte-gouttes.
6. Lire le résultat 10 minutes plus tard. Ne pas lire après 15 minutes.⁹²

En revanche, en pharmacie d'officine, ce test apporte peu de choses dans la mesure où le diagnostic différentiel est souvent un syndrome grippal lié à un autre virus. Ce dernier est traité de la même manière que la grippe, c'est-à-dire par un traitement symptomatique. Un autre frein à la réalisation de ce test est le manque de sensibilité. L'Académie de pharmacie a un avis mitigé sur ce test. L'intérêt qu'il représente est épidémiologique : pour permettre de suivre l'épidémie de grippe saisonnière.⁹³

C. Informer et éduquer les patients

Les connaissances des patients sont des déterminants importants de l'utilisation irrationnelle des antibiotiques.⁹⁴

1. Sur le phénomène global de l'antibiorésistance

Des campagnes de santé publique sont menées pour sensibiliser le grand public à l'antibiorésistance. Depuis 2008, le 18 novembre est la journée européenne d'information sur les antibiotiques. Il existe également la semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques mise en place par l'OMS, qui a lieu aussi au mois de novembre.

C'est l'occasion pour le pharmacien d'officine d'en profiter pour informer ses patients. Il peut utiliser des outils tels que des infographies à placer dans la pharmacie. Elles sont disponibles et téléchargeables sur le site de l'OMS. La figure 19 explique simplement les conséquences à l'échelle individuelle, en médecine humaine et animale de l'antibiorésistance.

Le pharmacien d'officine doit expliquer simplement aux patients ce phénomène : si les antibiotiques ne sont pas efficaces lors d'une infection, le professionnel de santé met souvent plus de temps à identifier le meilleur traitement ; l'infection guérit donc souvent moins vite, avec un risque accru de complications. Les antibiotiques qui sont encore actifs sur la bactérie multirésistante sont souvent des antibiotiques de deuxième intention, et comportent parfois un risque plus élevé d'effets indésirables. Enfin, en santé humaine, ces antibiotiques de deuxième intention ne sont souvent disponibles que par voie injectable, certains uniquement à l'hôpital, ce qui complique la prise en charge et réduit la qualité de vie des patients.⁹⁵



Figure 19 : Conséquences individuelles de l'antibiorésistance en médecine humaine et animale⁹⁵

2. Sur l'aspect environnemental

Les antibiotiques font partie des 4 classes pharmacologiques posant le plus de problèmes environnementaux. Cela est associé à la propagation de l'antibiorésistance.

Les médicaments non utilisés doivent être rapportés à la pharmacie pour être détruits par incinération, ce qui permet la valorisation énergétique.

Le pharmacien d'officine doit rappeler à ses patients l'importance du tri, dans une démarche éco-responsable. L'explication concernant les médicaments non utilisés (MNU) doit être claire car elle n'est pas toujours respectée par les patients :

- Rapporter à la pharmacie seulement les médicaments. Les cosmétiques, compléments alimentaires, dispositifs médicaux ne sont pas concernés par le tri par Cyclamed®. Si le patient a un doute, il peut se rendre sur le site : <https://www.cyclamed.org/comment-trier/moteur-de-recherche/>
- Il est idéal de séparer les emballages en carton et notices des médicaments. Ces emballages recyclables peuvent être triés directement au domicile du patient. Les blisters contenant les médicaments doivent au contraire être rapportés à la pharmacie.

Des affiches, telles que celle présentée sur la Figure 20 peuvent être disposées dans la pharmacie, étant donné que toute la patientèle est concernée.

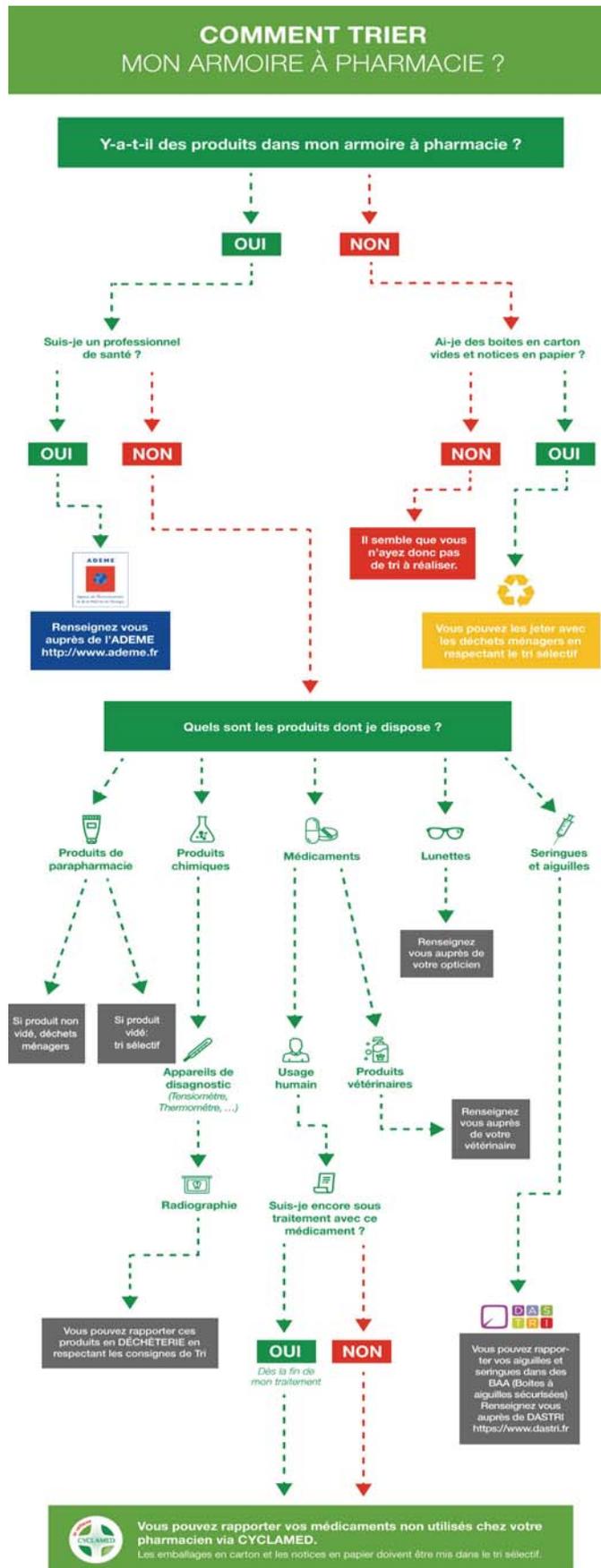


Figure 20 : Comment distinguer un médicament d'un autre produit de santé ?⁹⁶

3. Sur l'automédication

Lorsqu'un patient vient à l'officine pour un conseil sur un symptôme, le pharmacien l'interroge pour en savoir plus, et doit demander s'il a déjà pris quelque chose pour soulager les symptômes. Or, il est tout à fait classique d'entendre au comptoir qu'un patient a pris un antibiotique qui se trouvait dans son armoire à pharmacie, sans avis médical. Le pharmacien doit sensibiliser les patients au bon usage des antibiotiques et doit le rappeler à chaque dispensation.

4. Lors d'une infection virale

Les infections citées ci-dessous sont dans la majorité des cas d'origine virale et ne nécessitent donc pas d'antibiotiques :

- La rhinopharyngite aiguë
- L'angine (cf chapitre précédent)
- La bronchite aiguë
- L'otite moyenne aiguë congestive et sérumqueuse
- La sinusite maxillaire lorsque l'évolution sous traitement symptomatique est favorable
- La bronchiolite ou la trachéobronchite à évolution favorable dans les 72h, en l'absence d'otite moyenne aiguë associée⁵⁸

D'après le dernier rapport de l'Eurobaromètre, en 2016 57% des patients ne savaient pas que les antibiotiques sont inefficaces contre les virus.⁹⁴

Mis en ligne le 18 novembre 2019 sur la plateforme internet Santé.fr, le module thématique « Antibio'Malin » a pour objectif d'améliorer la compréhension des infections courantes par les usagers : comment s'attrape l'infection, comment éviter de la transmettre à son entourage et que faire, ou ne pas faire, pour se sentir mieux. Il a aussi pour objectif de les sensibiliser à une meilleure utilisation des antibiotiques, en insistant sur leur caractère unique et précieux. Antibio'Malin est composé d'une soixantaine de fiches sur les infections les plus courantes et les antibiotiques, et d'une foire aux questions. Le pharmacien d'officine peut conseiller à ses patients de visiter ce site s'ils ont envie d'en savoir plus sur leur infection.⁹⁵

Il existe plusieurs façons, selon les pays, de communiquer sur le bon usage des antibiotiques et les explications concernant leur non-utilisation dans les infections virales :

En France, il existe un document réalisé par l'Assurance maladie que les médecins peuvent distribuer à leurs patients en cas d'infection virale, parfois appelé « ordonnance de non prescription », présenté en Figure 21. Ce document est cependant réservé aux médecins car il mentionne l'aspect de diagnostic (« *Aujourd'hui je vous ai diagnostiqué une infection qui ne nécessite pas d'antibiotiques* »), ne faisant pas partie des missions du pharmacien. Les pharmaciens ne disposent pas de ce document officiel, ni d'un équivalent, mais peuvent cependant le créer s'ils le souhaitent.

Aujourd'hui, je vous ai diagnostiqué une infection qui ne nécessite pas d'antibiotiques.

DATE : / /

NOM DU PATIENT :

CACHET MÉDECIN

Pourquoi n'avez-vous pas besoin d'un antibiotique aujourd'hui ?

Le rhume (rhinopharyngite), la grippe, la bronchite aiguë et la plupart des otites et des angines sont de nature virale et guérissent donc sans antibiotiques.

Avec ou sans antibiotiques, vous ne guérez pas plus vite. Le tableau ci-dessous vous indique la durée habituelle des symptômes de ces maladies (avec ou sans antibiotiques).

<input checked="" type="checkbox"/>	MALADIE	DURÉE HABITUELLE DES PRINCIPAUX SYMPTÔMES
<input type="checkbox"/>	 RHINOPHARYNGITE (RHUME) • <i>Toujours virale.</i>	• Fièvre : 2-3 jours. • Nez qui coule (sécrétions de couleur blanche, jaune ou verte), nez bouché : 7-12 jours. • Toux : 1 à 3 semaines.
<input type="checkbox"/>	 GRIPPE • <i>Infection virale.</i>	• Fièvre, courbatures : 2-4 jours. • Toux : 2-3 semaines. • Fatigue : plusieurs semaines.
<input type="checkbox"/>	 ANGINE VIRALE • <i>Test diagnostique rapide de recherche de streptocoque négatif.</i>	• Fièvre : 2-3 jours. • Mal à la gorge : 7 jours.
<input type="checkbox"/>	 BRONCHITE AIGÜE • <i>Quasiment toujours virale.</i> • <i>Les toux grasses avec des sécrétions jaunes ou verdâtres font partie de l'évolution naturelle de la maladie.</i>	• Fièvre : 2-3 jours. • Toux : 2-3 semaines.
<input type="checkbox"/>	 OTITE AIGÜE • <i>Après l'âge de 2 ans, guérit le plus souvent sans antibiotiques.</i>	• Fièvre, douleur : 3-4 jours.

CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE POUR SOULAGER VOS SYMPTÔMES

- Buvez suffisamment : vous ne devez pas avoir soif.
- Adaptez votre activité physique, cela aide votre corps à guérir.
- Il existe des médicaments contre la fièvre ou la douleur. Suivez la prescription de votre médecin ou demandez conseil à votre pharmacien.

Si vous avez de la fièvre (température > 38,5°C) durant plus de 3 jours, ou si d'autres symptômes apparaissent, ou que votre état de santé ne s'améliore pas, vous devez reconseiller votre médecin.

Pourquoi faut-il prendre un antibiotique seulement quand c'est nécessaire ?

- Les antibiotiques peuvent être responsables d'effets indésirables, comme les allergies ou la diarrhée.
- Les bactéries peuvent s'adapter et survivre en présence d'antibiotiques. Ainsi, plus vous prenez des antibiotiques, plus les bactéries présentes dans votre corps (peau, intestin) risquent de devenir résistantes.
- Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent être la cause d'infections difficiles à guérir, et vous pouvez aussi les transmettre à vos proches.

En prenant un antibiotique uniquement lorsque c'est indispensable, vous contribuez à prévenir l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques.

 Ce document est adapté à votre cas. Ne le donnez pas à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.

Avec ou sans antibiotiques, vous ne guérez pas plus vite.



plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016

Figure 21 : Document transmis par les médecins pour les infections virales ⁹⁷

En Ecosse, un document (figure 22) est remis par le pharmacien d'officine en cas d'infection. Il décrit sa maladie avec les symptômes, la durée habituelle de l'infection, que faire pour la soulager et quand aller chez le médecin. Ce document décrit les infections qui guérissent spontanément sans avoir besoin d'antibiotiques, et explique pourquoi le patient doit prendre des antibiotiques uniquement quand il en a réellement besoin. Cela rend le patient acteur de sa santé et constitue une bonne information sur la consommation responsable d'antibiotiques.



« Rhumes, toux, sinusites, maux de gorge et autres s'amendent d'eux-mêmes, sans avoir besoin d'antibiotiques »

« Pourquoi vous ne devez prendre des antibiotiques que lorsque vous en avez réellement besoin. »

La maladie (les symptômes)
Sa durée habituelle
Quoi faire pour la soulager
Quand aller chez le médecin

Self help guide to treating your infection

Patient's name: _____ Date: _____

Self care advice: Name of product(s) supplied: _____ Advised to contact GP practice for further advice:

* The table below shows you how long illnesses normally last, what you can do to ease your symptoms and when you should go to your GP or contact NHS services. Colds and most coughs, sinusitis, sore throats, sore throats, ear and other infections often get better without antibiotics, as your body can usually fight these off on its own.

Please tick	Illness	Usual length of illness	What you can do to ease the symptoms	When should you (or your child) go to your GP practice or contact NHS 24?
<input type="checkbox"/>	Middle ear infection	4 days	<ul style="list-style-type: none"> Have plenty of rest. Drink enough fluids to avoid feeling thirsty. Fever is a sign the body is fighting the infection and usually gets better by itself in most cases. You can use paracetamol (or ibuprofen if you or your child is uncomfortable as a result of a fever). Other things you can do: _____ 	<ol style="list-style-type: none"> If you develop a severe headache and are vomiting. If your skin is very cold or has a strange colour, or you develop an unusual rash. If you feel confused or have slurred speech or are very drowsy. If you have difficulty breathing. Signs that suggest breathing problems can include: <ul style="list-style-type: none"> breathing quickly turning blue around the lips and the skin below the mouth skin between or above the ribs getting sucked or pulled in with every breath. If you develop chest pain. If you have difficulty swallowing or are drooling. If you cough up blood. If you are having a hot seizure. <p>Less serious signs that can usually wait until the next available GP appointment:</p> <ol style="list-style-type: none"> If you are not improving by the time given in the 'Usual length of illness' column. Children with middle ear infection: if fluid coming out of their ears or new hearing problems. Other
<input type="checkbox"/>	Sore throat	7 days		
<input type="checkbox"/>	Common cold	10 days		
<input type="checkbox"/>	Sinusitis	18 days		
<input type="checkbox"/>	Cough or bronchitis	21 days		
<input type="checkbox"/>	Other infection			

Why you should only take antibiotics when they are needed:

- Bacteria can adapt and find ways to survive the effects of an antibiotic. They become 'antibiotic resistant' so that the antibiotic no longer works.
- The more we use antibiotics, the greater the chance that bacteria will become resistant to them so that they no longer work. If we all try to reduce their usage, antibiotics will be more likely to work when we really need them.
- Antibiotic resistant bacteria don't just infect you; they can spread to other people in close contact with you.
- Some antibiotics can cause reactions such as rashes, throat, stomach pain, diarrhoea, or being sick if you drink alcohol and reactions to sunlight.

Always return any unused antibiotics to a pharmacy for safe destruction.



Figure 22 : Document remis en cas d'infection par le pharmacien d'officine en Ecosse⁹⁸

Au Royaume-Uni, l'approche va vers un encouragement à consulter son pharmacien en premier plutôt que son médecin pour les pathologies hivernales courantes.

D. Conseils lors de la dispensation d'antibiotiques

Le conseil pharmaceutique est une mission quotidienne du pharmacien d'officine. D'après les Bonnes Pratiques de Dispensation, la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments doit être réalisée à chaque dispensation d'un médicament. Le pharmacien d'officine, acteur de santé publique et d'éducation pour la santé, doit savoir dispenser les bons conseils lors d'une dispensation d'antibiotiques :

- Comme pour toute dispensation, des explications simples seront données pour que le patient comprenne l'indication de son traitement, et sa posologie.
- Un traitement antibiotique ne doit jamais être pris sans avis médical. Il est important de le rappeler car certains patients ne finissent pas leur traitement et certains conditionnements ne sont pas adaptés. Cela fait que de nombreux patients ont des antibiotiques dans leur armoire à pharmacie ! L'automédication peut s'avérer dangereuse pour les résistances : utilisation pour une infection virale, à des posologies incorrectes, non-respect des contre-indications, etc...
- Une amélioration de symptômes ne signifie pas que l'infection est totalement guérie. Il faut prendre le traitement jusqu'au bout.
- Au contraire, si aucune amélioration n'a lieu dans les 48 voire 72 heures, une consultation chez le prescripteur est nécessaire car l'antibiothérapie a probablement été inefficace.
- Des effets indésirables non graves n'imposent pas l'arrêt du traitement. Un traitement symptomatique ou un apport de probiotiques peut être conseillé afin de limiter certains effets indésirables communs et non graves tels que les troubles digestifs.
- Le pharmacien d'officine peut conseiller de rapporter les médicaments restants à la pharmacie une fois le traitement terminé, même si ces derniers ne sont pas périmés. Cela peut éviter l'automédication, et permet de faire un rappel sur l'aspect environnemental de la pollution médicamenteuse et l'expansion des résistances. Il est indispensable, et cela est valable pour tous les médicaments, d'expliquer simplement le circuit de destruction des médicaments, qu'il ne faut pas les jeter dans les toilettes ou dans la poubelle. La délivrance des antibiotiques à l'unité pourrait limiter ces problèmes.
- Les principaux effets indésirables doivent être rappelés au patient, sans pour autant l'affoler. Par exemple, le métronidazole peut colorer les urines en rouge-orangé, et peut être responsable d'un effet antabuse en cas de prise d'alcool. Un patient prévenu ne consultera pas inutilement son médecin prescripteur voire les urgences.

E. Analyse pharmaceutique des prescriptions

La dispensation des médicaments comprend l'étape indispensable d'analyse pharmaceutique, décrite dans les Bonnes Pratiques de Dispensation. Elle doit être systématique, pour n'importe quelle prescription. Le pharmacien doit s'assurer que :

- L'antibiotique est prescrit pour la bonne indication. Il doit être prescrit pour une infection bactérienne uniquement, et pas virale.
- La bonne molécule est prescrite. Le germe doit faire partie du spectre de l'antibiotique. L'anti-infectieux doit être prescrit selon les dernières recommandations. La sensibilité de la bactérie à l'antibiotique peut être étudiée par un antibiogramme pour un traitement adapté et personnalisé à chaque patient. Le pharmacien peut le consulter si le patient lui présente lors de la dispensation.
- La posologie de l'antibiotique est correcte : Elle doit être à la bonne dose, suffisamment importante pour guérir l'infection et limiter l'émergence d'antibiorésistance, mais pas trop élevée pour limiter les effets indésirables. Elle doit également être à la bonne durée. Les dernières recommandations préconisent un traitement court afin de limiter l'exposition de longue durée (supérieure à 7 jours) car cela favorise les résistances.
- L'antibiothérapie est adaptée au patient. Il ne doit pas être allergique au traitement, ce qui est récurrent avec certaines familles d'antibiotiques. Il ne doit pas y avoir de contre-indications. Les interactions médicamenteuses doivent être étudiées.
- La galénique est adaptée. Par exemple, il est préférable, si cela est possible, d'éviter les comprimés ou les gélules non orodispersibles chez un patient qui a du mal à avaler. Une forme galénique adaptée au patient favorise l'observance.

F. Déclaration des effets indésirables

Le métier de pharmacien fait partie de la liste des professions ayant pour obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.⁹⁹

En ce qui concerne les antibiotiques, il est particulièrement important de déclarer les effets indésirables qui découlent de leur utilisation. En effet, en étant mieux informé sur les effets indésirables, les connaissances générales sont améliorées sur les médicaments pour mieux les prescrire et les utiliser par la suite.

Pour illustrer ce propos, le 10 avril 2019 l'ANSM a publié une lettre aux professionnels concernant les restrictions d'utilisation des antibiotiques des quinolones et fluoroquinolones en raison d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles. Les (fluoro)quinolones administrés par voie systémique ou inhalée seraient impliqués dans des phénomènes affectant le système musculo-squelettique et le système nerveux. Parmi ces effets, il y a la tendinite, la rupture de tendon, les douleurs musculaires, la faiblesse musculaire, l'arthralgie, un gonflement articulaire, les troubles de la marche, la neuropathie périphérique, l'insomnie, la dépression, la fatigue, les troubles de la mémoire ainsi que les troubles de la vue, de l'audition, de l'odorat et du goût.

Seuls quelques cas de ces effets indésirables invalidants et potentiellement irréversibles ont été signalés, mais une sous-déclaration peut être supposée. Compte tenu de la gravité de ces effets survenant chez des personnes initialement en bonne santé, toute décision de prescrire des fluoroquinolones ne doit être prise qu'après une évaluation individuelle approfondie du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.¹⁰⁰

Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) ainsi que les notices des médicaments à base de fluoroquinolones seront mises à jour afin d'y inclure ces nouvelles informations. Ces documents sont également en cours de mise à jour afin d'y mentionner le risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique.

Ceci est d'autant plus important qu'un traitement non toléré par le patient peut provoquer une inobservance ou encore un arrêt précoce de l'antibiothérapie ce qui favorise l'émergence des résistances.

De plus, pour enrichir les données disponibles sur les résistances aux antibiotiques notamment en cas d'échec d'un traitement pour inefficacité, le pharmacien peut déclarer une inefficacité d'un antibiotique pour une infection. Ceci est cependant compliqué à mettre en place systématiquement car cette information est transmise par l'intermédiaire du patient, et pas directement par le prescripteur.

G. Respecter la législation

L'accès aux antibiotiques sans ordonnance est un facteur déterminant de l'utilisation irrationnelle des antibiotiques. Cela conduit au développement et à la propagation de l'antibiorésistance. La législation impose que les antibiotiques soient dispensés uniquement sur présentation d'une ordonnance médicale. De plus, la vente libre d'antibiotiques est illégale dans tous les États membres de l'Union européenne. Or 4% des Européens ont déclaré avoir obtenu leur dernière antibiothérapie sans ordonnance. Dans certains pays, il est plus facile d'acheter des antibiotiques dans les pharmacies sans ordonnance plutôt que de consulter un médecin pour avoir une prescription.⁹⁴ Les pharmaciens doivent appliquer ce que la législation leur impose, il s'agit ici de respecter les lois et d'exercer dans l'intérêt de la santé publique.

La dispensation d'antibiotiques sans prescription médicale, par le pharmacien, sera mise en place au cours de l'année 2020 dans certaines pathologies bien définies. Les antibiotiques concernés sont ceux utilisés dans la prise en charge de la cystite simple et l'angine à streptocoque A. Cette dispensation sous protocole sera guidée par la HAS et se fera dans un cadre précis et encadré, avec notamment des arbres décisionnels et une information obligatoire au médecin traitant.¹⁰¹

H. Conseils aux voyageurs

Le pharmacien d'officine a un rôle d'information et de conseil auprès des voyageurs. Ces derniers pouvant contribuer à la diffusion de bactéries résistantes, des éléments doivent être transmis aux patients voyageurs avant leur voyage afin de limiter l'émergence des résistances :

- En fonction de la destination, informer le patient du risque de contracter des bactéries résistantes. Les pays les plus à risques sont indiqués sur la Figure 8.
- Informer des risques à l'accès à des soins de santé à l'étranger, notamment les hospitalisations et du tourisme médical.⁶⁰ En cas d'hospitalisation d'au moins 24h à l'étranger, un dépistage des BHRé doit être réalisé par écouvillonnage rectal au retour en France. En 2019, le champ de patients cibles à repérer et dépister s'est élargi : ce dépistage est également possible chez les patients dont un premier dépistage a été négatif, par exemple.¹⁰²
- Prévenir la diarrhée du voyageur : promouvoir l'hygiène des mains, les pratiques alimentaires sûres (préférer les plats chauds, consommer de l'eau de bouteille encapsulée ou désinfectée, éviter la consommation de glaçons, éviter les jus de fruits frais, éviter le lait non pasteurisé ou bouilli, éviter les crudités, coquillages, plats réchauffés, glaces artisanales, bien cuire les œufs, viandes, poissons et crustacés).
- Si des antibiotiques ont été prescrits pour prévenir la diarrhée du voyageur, expliquer au patient qu'il ne doit les prendre qu'en cas de diarrhée sévère ou en cas de présence de sang dans les selles. La réhydratation per os est le traitement de première intention. Le loperamide est à éviter, préférer le racécadotril. En cas de diarrhée sévère, une consultation médicale s'avère nécessaire pour une réhydratation par voie intraveineuse.¹⁰³
- Informer le médecin traitant si un voyage récent en zone à risque a été réalisé afin que l'information soit inscrite dans le dossier du patient, pour que le prescripteur en tienne compte lors d'une éventuelle antibiothérapie.

I. Importance de la formation continue

Si il est bien un domaine où la formation continue est indispensable, c'est celui de la résistance aux antibiotiques, en perpétuelle évolution. Certains traitements encore efficaces il y a une dizaine d'années ne le sont plus aujourd'hui et les recommandations de traitement par les sociétés savantes (SPILF, HAS...) évoluent régulièrement en fonction de la progression des résistances. En plus de la formation initiale, il est primordial pour le pharmacien de se tenir à jour pour garantir son expertise des médicaments auprès de ses patients. Le développement professionnel continu (DPC) permet aux pharmaciens de maintenir et d'actualiser leurs connaissances et compétences tout au long de leur exercice. Il constitue une obligation pour le pharmacien et rassemble des actions de formation, d'évaluation et d'amélioration des pratiques, et de gestion des risques.¹⁰⁴

Pour illustrer l'importance de la formation continue, voici un exemple de recommandations qui a évolué à cause des résistances aux antibiotiques. La bactérie *Helicobacter pylori* est devenue de plus en plus résistante : principalement à la clarithromycine et également à la lévofloxacine.¹⁰⁵ Par conséquent, une étude de la sensibilité aux antibiotiques par une biopsie est souhaitable avant l'initiation du traitement, d'autant plus que ce n'est pas une urgence. Selon le résultat, le traitement par trithérapie guidée sera mis en place ou non. Si l'étude de sensibilité n'a pas pu être réalisée, la prise en charge se fera par le traitement probabiliste.¹⁰⁶

IV. Analyse de prescriptions

L'analyse des prescriptions est le cœur du métier de Pharmacien. C'est pourquoi nous avons choisi d'illustrer ce travail par l'analyse des prescriptions d'antibiotiques, et de rappeler les dernières recommandations.

A. Matériel et méthodes

L'analyse de prescriptions de cette thèse regroupe toutes les ordonnances d'antibiotiques quels qu'ils soient (toutes les formes galéniques disponibles, sans restriction), recueillies à la pharmacie Brouillet-Lumineau aux Sables d'Olonne du 15 juillet au 20 juillet 2019 lors du contrôle des ordonnances par les pharmaciens. Ces 41 ordonnances m'ont par la suite été transmises.

L'analyse sera présentée comme suit :

L'ordonnance est représentée dans un cadre avec un liseré noir de la manière suivante :

Prescription de [*Spécialité du médecin*] pour un [*Patient : sexe, âge et poids s'il est disponible*] :
[*Ordonnance recopiée telle quelle*]

Les ordonnances seront ensuite commentées en mentionnant :

- Commentaire de la posologie et de la durée du traitement en fonction de l'indication
- Indication
- Commentaire sur la/les pathologie(s)

Les ordonnances ont été classées par grandes sphères :

- Urinaire
- ORL
- Cutanée
- Bucco-dentaire
- Oculaire
- Autres

3 à 4 ordonnances seront présentées par sphère.

Puis nous ferons un rappel des recommandations récentes de prise en charge antibiotique, qui nous semblent les plus importantes pour la pratique officinale.

B. Etude des prescriptions

1. Infections urinaires

Pendant la période concernée, 3 ordonnances pouvaient de façon certaine être rattachées à la sphère urinaire. Les voici:

Prescription d'un médecin généraliste pour une patiente de 47 ans :

- FOSFOMYCINE 3G ADULTE BIOG SACHET 1 : 1 sachet en prise unique.
- PHYSIOGINE 0,1% CR VAG TUB 15G : 1 application de 0,5g le soir au coucher dans le vagin pendant 3 semaines.
- Almotriptan 12,5 : 1 tube de 12.

Prescription d'un médecin généraliste pour une patiente de 36 ans :

- Fosfomycine (trométamol) 3g glé p sol buv sach (MONURIL 3g glé s buv en sac Sach/3g) : 1 sachet le soir ne prise unique, au coucher, vessie vide (à renouveler 1 fois en 3 jours si besoin). 1 boîte. Renouveler 1 fois.
- Désogestrel 75µg cp (OPTIMIZETTE Gé 75µg Cpr pell 3Plq/28 (84)) : prendre 1 comprimé par jour, pendant 3 mois.

Prescription d'un médecin généraliste pour une patiente de 16 ans :

- RUBOZINC 15MG GELULE 60 : 2 gélules le matin à jeun à avaler avec un verre d'eau pendant 3 mois.
- CUTACNYL 2,5% GEL TUB 40G : 1 application 1 à 2 fois par jour en massage léger jusqu'à pénétration complète. Se laver les mains après emploi.
- MONURIL 3G SACHET 1 : 1 sachet en prise unique, à prendre à distance des repas.

L'indication de ces ordonnances est la cystite, infection qui touche essentiellement les femmes (100% des ordonnances collectées) pour des raisons essentiellement anatomiques. Devant des symptômes de brûlure mictionnelle, le médecin a dû réaliser une bandelette urinaire. L'examen cytbactériologique des urines n'est pas recommandé devant un tableau de cystite simple. La fosfomycine trométamol est le traitement de première intention des cystites simples. Il s'agit d'un antibiotique administré en dose unique, à prendre de préférence le soir au coucher, sans boire juste avant la prise car le médicament est éliminé sous forme active dans les urines. C'est un antibiotique qui a un faible impact sur le microbiote intestinal. On peut noter le degré de précision très différent sur les ordonnances concernant la prise de l'antibiotique. Le pharmacien se doit donc de rappeler ces informations, surtout si elles ne sont pas assez précises sur l'ordonnance.

Sur la première ordonnance, il y a la Physiogine®. C'est une crème vaginale dont le principe actif est l'estriol, un dérivé estrogénique. Les indications du RCP regroupent le traitement des symptômes vaginaux liés à une insuffisance en estrogènes, notamment l'atrophie vaginale chez la femme post-ménopausée. Dans ce cas, cette crème peut être indiquée en prévention des cystites récidivantes.¹⁰⁷ Cela doit se faire après avis gynécologique. Les cystites sont dites récidivantes lorsqu'il y a au moins 4 épisodes de cystites par an.¹⁰⁸

Sur la deuxième ordonnance, figure la mention « Renouveler 1 fois » pour l'antibiotique. C'est probablement que la patiente souffre également de cystites récidivantes. Le pharmacien peut conseiller des bandelettes urinaires à utiliser avant de prendre l'antibiotique, et des rappels sur la sémiologie des cystites. Les conseils pour limiter les récurrences sont donc particulièrement importants pour la patiente (apports hydriques suffisants, mictions non retenues, régularisation du transit intestinal). La canneberge à la dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine peut être proposée en prévention.

Infections urinaires : recommandations de traitement.

Les dernières recommandations pour la prise en charge des infections urinaires ont été formulées par la SPILF (Société de Pathologie infectieuse de Langue Française) en 2014, avec une mise à jour début 2018.

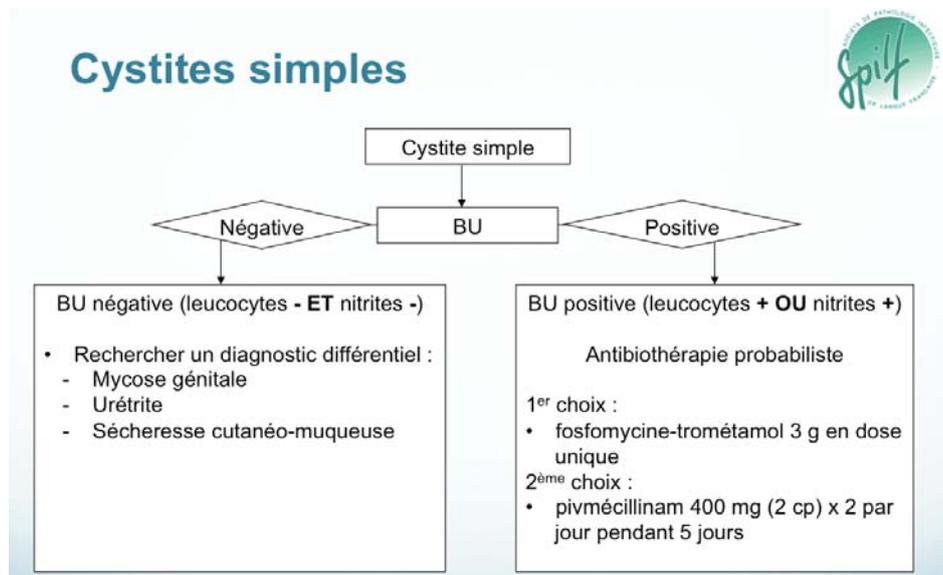


Figure 23 : Arbre décisionnel de prise en charge de la cystite simple¹⁰⁹

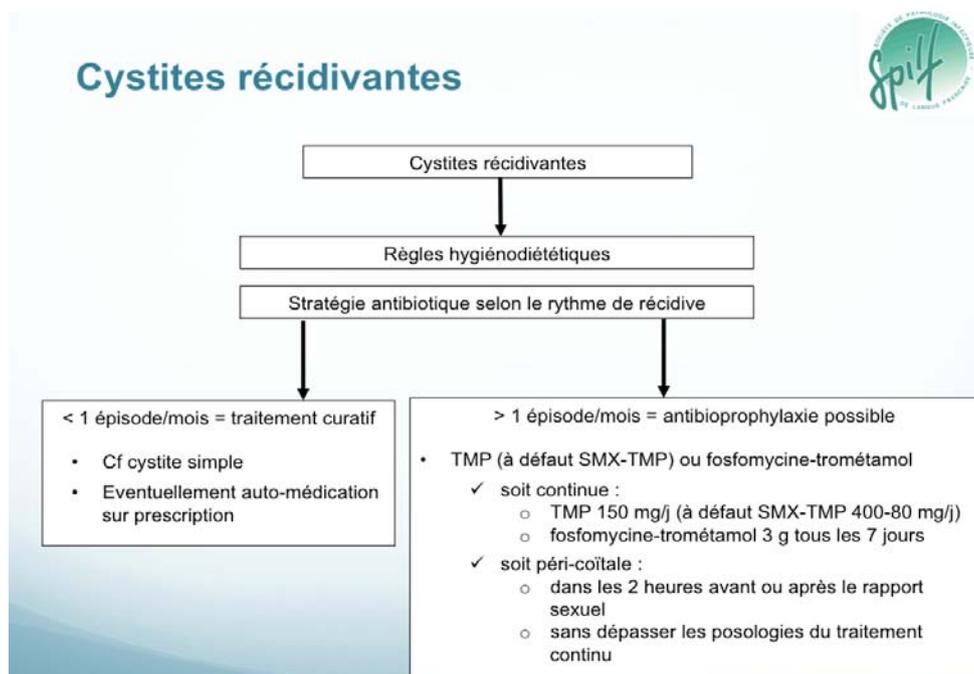


Figure 24 : Arbre décisionnel de la prise en charge des cystites récidivantes¹⁰⁹

2. Oto-rhino-laryngologie

11 prescriptions concernent l'oto-rhino-laryngologie. 4 prescriptions sont présentées ci-dessous :

Prescription d'un médecin généraliste pour un patient de 51 ans :

- Surgam 200 (acide tiaprofénique) : 1 matin, midi et soir
- Si Streptotest positif : Zithromax 2 comprimés par jour pendant 3 jours.

L'indication est certaine ici car l'ordonnance mentionne le Streptotest, qui est le test de détection du streptocoque β -hémolytique responsable de l'angine bactérienne. L'angine est une infection des amygdales palatines voire de l'ensemble du pharynx. La majorité des angines est d'origine virale, c'est pourquoi le streptotest (Test de diagnostic rapide de l'angine) est préconisé afin d'initier ou non une antibiothérapie.

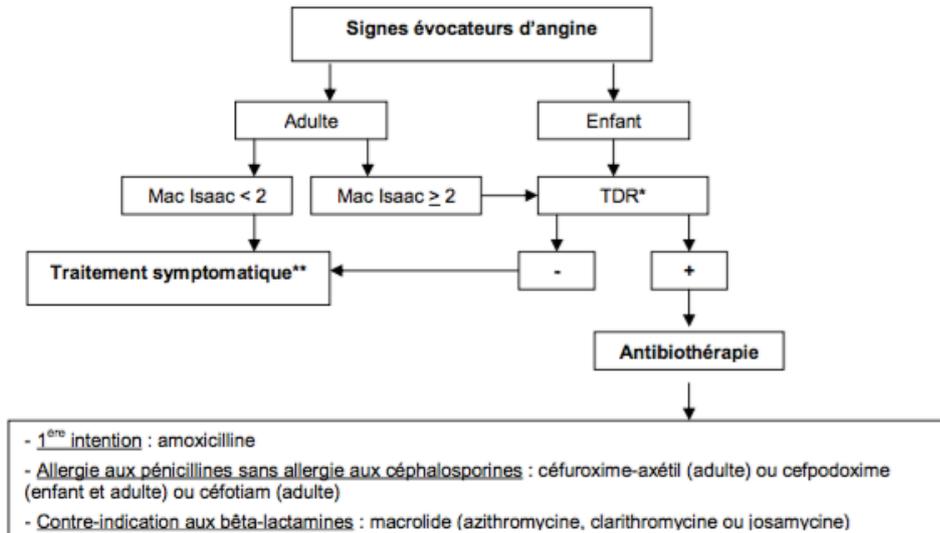
La réalisation du TDR est une des premières étapes dans la prise en charge de l'angine, comme le montre la figure 25. Chez l'adulte, il peut être réalisé après le calcul du score de Mac Isaac qui oriente vers une angine bactérienne quand il est supérieur ou égal à 2.

L'antibiotique prescrit est l'azithromycine, de la famille des macrolides. C'est une antibiothérapie de 3^{ème} intention, cela sous-entend que le patient est peut-être allergique aux β -lactamines. La posologie de l'azithromycine est conforme à celle indiquée dans le RCP.¹¹⁰ La résistance du streptocoque bêtahémolytique du groupe A (SGA) aux macrolides a diminué depuis 2006 et reste aujourd'hui inférieure à 10 %.

La prescription ne suit pas les recommandations car il y a un AINS. En effet, utiliser des AINS dans une angine augmente le risque de complications loco-régionales suppurées.³⁸

Infections ORL: Recommandations

Dans le domaine des infections ORL, les dernières recommandations datent de 2011 et ont été établies par la SPILF, SPF et GPIP. Ces recommandations traitent des infections respiratoires hautes (angine, otite moyenne aiguë, sinusite). Celles spécifiques à l'angine sont présentées sur la figure 25. De plus, pour les antibiotiques locaux il existe des recommandations sur l'antibiothérapie locale en ORL publiées en 2004 par l'ANSM.



* Réalisation du Test de Diagnostic Rapide du streptocoque du groupe A (TDR) systématique chez l'enfant ≥ 3 ans et l'adulte si score de Mac-Isaac ≥ 2
 ** Antalgique et/ou antipyrétique.

SCORE DE MAC-ISAAC A UTILISER CHEZ L'ADULTE

- Fièvre > 38°C = 1
- Absence de toux = 1
- Adénopathies cervicales sensibles = 1
- Atteinte amygdalienne (↑ volume ou exsudat) = 1
- Age : 15 à 44 ans = 0
- ≥ 45 ans = -1

Les patients ayant un score de Mac-Isaac ≤ 2 ont au maximum une probabilité d'infection à SGA de 5%. Un tel score, chez l'adulte, permet de décider de ne pas faire de TDR et de ne pas prescrire d'antibiotique.

SCHEMAS D'ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES UTILISABLES POUR LES ANGINES A SGA

Antibiotiques	Posologies (posologies quotidiennes établies pour un adulte/enfant à fonction rénale normale)	Durée de traitement
β-LACTAMINES		
Pénicilline : Amoxicilline	- Adulte : 2 g/j en 2 prises - Enfant > 30 mois : 50 mg/kg/j en 2 prises (sans dépasser la posologie adulte)	6 jours
C2G : Céfuroxime-axétile	- Adulte : 500 mg/j en 2 prises	4 jours
C3G : Céfotiam	- Adulte : 400 mg/j en 2 prises	5 jours
Cefpodoxime	- Adulte : 200 mg/j en 2 prises - Enfant : 8 mg/kg/j en 2 prises (sans dépasser la posologie adulte)	5 jours
MACROLIDES*		
Azithromycine	- Adulte : 500 mg/j en 1 prise unique journalière - Enfant : 20 mg/kg/j, en 1 prise, sans dépasser la posologie adulte	3 jours
Clarithromycine (standard)	- Adulte : 500 mg/j en 2 prises - Enfant : 15 mg/kg/j en 2 prises sans dépasser la posologie adulte	5 jours
Clarithromycine (LP)	- Adulte : 500 mg/j en 1 prise journalière	5 jours
Josamycine	- Adulte : 2 g/j en 2 prises - Enfant : 50 mg/kg/j en 2 prises (sans dépasser la posologie adulte)	5 jours

* Après prélèvement de gorge pour culture bactériologique et antibiogramme si le taux de résistance du SGA aux macrolides est > à 10%.

Figure 25 : Arbre décisionnel sur la prise en charge de l'angine¹¹¹

Prescription d'un médecin généraliste pour un patient de 78 ans :

- Amoxicilline 1G TEVA CPR DISP 6 : 1 comprimé matin et soir à avaler ou à dissoudre pendant 6 jours.
- Doliprane® 1000mg CPR 8 : 1 comprimé 3 fois par jour selon besoin, en espaçant les prises de 4h minimum. Maximum 4 comprimés par jour, 3 boîtes. Avaler avec un peu d'eau, de lait ou jus de fruit.
- Rinoclénil® 100mcg/dose pulv 120 : 1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour. Maximum 5 pulvérisations dans chaque narine par jour. Se moucher soigneusement au préalable.
- Angispray® mal/gorges collutoire 40G : 1 pulvérisation 4 à 5 fois/j à intervalles maximum de 4 heures pendant 3 à 5 jours.

La présence d'un collutoire nous oriente également très fortement vers une angine.

L'ordonnance comprend :

- Un antibiotique : l'amoxicilline. La posologie correspond à celle préconisée dans le traitement de l'angine. En cas de difficulté de déglutition, particulièrement présente lors d'une angine, il est possible de dissoudre l'amoxicilline dans un peu d'eau ou de faire fondre le comprimé dans la bouche.
- Un antalgique/antipyrétique, le paracétamol (Doliprane®). La posologie est ici au maximum de 3g/j car le sujet a plus de 75 ans.¹¹² Les instructions sont claires sur l'ordonnance.
- Un corticoïde nasal, la béclométhasone (Rinoclénil®), utilisé ici hors AMM car il ne s'agit pas du traitement de la rhinite allergique. Il est utilisé pour son effet anti-inflammatoire au niveau nasal dans la prise en charge du rhume. Les preuves actuelles ne permettent pas de les recommander pour le soulagement symptomatique du rhume.¹¹³ Sa présence est d'autant plus surprenante dans la prise en charge de l'angine car il n'y a classiquement pas de rhinite associée, à la différence d'une rhinopharyngite.
- Un collutoire antiseptique et antalgique (Angispray® : lidocaïne, chlorhexidine). La posologie est correcte.¹¹⁴

L'angine bactérienne à streptocoque est peu probable ici étant donné l'âge du patient (>45 ans) et la présence de corticoïde intra-nasal. Cela fait plutôt penser à une rhino-pharyngite. Le pharmacien peut demander au patient si le médecin lui a fait un TDR et lui proposer d'en réaliser un si cela n'a pas été fait.

Les dernières recommandations affirment que la prescription d'antibiotiques doit être proscrite :

- en cas de rhinopharyngite (même en cas de sécrétions nasales d'aspect purulent ou muco-purulent),
- en cas d'angine à TDR négatif ou en l'absence de l'utilisation de TDR

La prise en charge d'une rhinopharyngite est donc uniquement symptomatique.

Prescription d'un médecin généraliste pour une patiente de 57 ans :

- céfuroxime-axétil 250mg (ZINNAT 250mg) : 1 comprimé matin et soir pendant 5 jours
- prednisolone 20mg cp efferv (SOLUPRED 20mg) : 2 comprimés ½ le matin pendant 4 jours
- rupatadine 10mg (WYSTAMM 10mg) : 1 comprimé le soir (voie orale) pendant 3 mois AR
- NASACORT : 2 pulvérisations le matin (voie nasale) pendant 3 mois
- RHINOFLUIMUCIL : 2 pulv. Matin et soir pendant 8 jours.
- SYMBICORT TURBUHALER200/6µg/dose : 1 inhalation (voie respiratoire) matin et soir pendant 1 mois AR 3 mois
- BIASEPTINE
- ELUDRIL Gé flacon bain de bouche

La prescription évoque une sinusite, car sur l'ordonnance il y a :

- un antibiotique, le céfuroxime-axétil qui est une céphalosporine de seconde génération. Elle est recommandée en 2^{ème} intention en cas d'allergie aux pénicillines, sans allergie aux β-lactamines. Sa posologie est exacte pour la sinusite (500mg/jour en 2 prises), ainsi que la durée du traitement (5 jours).
- un corticoïde oral, la prednisolone. Cela est indiqué dans les sinusites aiguës hyperalgiques. La durée maximale de traitements par corticoïdes per os recommandée est de 7 jours, la prescription la respecte.
- une solution pour pulvérisation nasale associant un vasoconstricteur décongestionnant, un fluidifiant et un antiseptique. La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours, les 8 jours indiqués sur l'ordonnance ne sont pas adaptés. En effet, une utilisation prolongée expose à un risque de rebond et de rhinite iatrogène.¹¹⁵

La sinusite aiguë purulente correspond à une infection d'une ou plusieurs cavités sinusiennes de la face par des bactéries (généralement pneumocoque et *H. influenzae*). Les sinusites aiguës maxillaires sont les plus fréquentes.

Le diagnostic est essentiellement clinique. La difficulté est d'éviter de porter le diagnostic de sinusite par excès devant une rhinopharyngite, qui ne nécessite pas d'antibiothérapie.

Les arguments en faveur d'une sinusite maxillaire aiguë purulente sont, dans les suites d'une rhinopharyngite, d'au moins deux des trois critères majeurs :

- la persistance ou l'augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique, décongestionnant) prescrit pendant au moins 48 heures ;
- le type de la douleur :
 - o son caractère unilatéral,
 - o et/ou son augmentation quand la tête est penchée en avant,
 - o et/ou son caractère pulsatile,
 - o et/ou son acmé en fin d'après-midi et la nuit ;
- l'augmentation de la rhinorrhée et le caractère continu de la purulence. Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont unilatéraux.

La présence de critères mineurs, s'ils sont associés aux signes précédents, renforce la suspicion diagnostique. Ces critères sont :

- la fièvre qui persiste au delà du troisième jour d'évolution de la sinusite ;
- l'obstruction nasale, les éternuements, la gêne pharyngée, la toux, s'ils persistent au-delà de 10 jours.

Une antibiothérapie doit être envisagée :

- lorsque le diagnostic de sinusite aiguë maxillaire purulente est établi sur les critères définis ci-dessus ;
- en cas d'échec d'un traitement symptomatique initial ou en cas de complications;
- en cas de sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire homolatérale de l'arc dentaire supérieur ;

L'antibiothérapie est indiquée sans réserve en cas de sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale.

Traitement symptomatique associé : Les antalgiques en association avec des vasoconstricteurs locaux (durée maximale : 5 jours) et lavages de nez peuvent être proposés. Les corticoïdes par voie orale peuvent être utiles en cure courte (durée maximale : 7 jours), en traitement adjuvant à une antibiothérapie efficace uniquement dans les sinusites aiguës hyperalgiques. L'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire n'est pas démontrée. Dans les formes hyperalgiques, résistant au traitement un avis ORL est souhaitable pour discuter notamment l'indication de ponction-drainage maxillaire.

Sinusite : recommandations

Les recommandations sont également issues des recommandations générales de la SPILF sur les infections respiratoires hautes, datant de 2011 (figure 26).

CHEZ L'ADULTE

Localisation	Symptomatologie	Choix de l'antibiothérapie
Maxillaire	- Douleur infra orbitaire unilatérale ou bilatérale avec augmentation lorsque la tête est penchée en avant ; parfois pulsatile et maximale en fin d'après midi et la nuit.	- Amoxicilline en première intention, amoxicilline-acide clavulanique en cas d'échec - En cas de sinusite d'origine dentaire : amoxicilline-acide clavulanique - En cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines : céfotiam, cefpodoxime, céfuroxime-axétil. - En cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) : pristinamycine, tétracycline*. - Si situation clinique sévère susceptible de complications graves (après documentation bactériologique) : fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine**
Frontale	- Céphalée sus-orbitaire.	- amoxicilline-acide clavulanique - ou fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine**
Ethmoïdale	- Comblement de l'angle interne de l'œil, œdème palpébral. - Céphalée rétro orbitaire.	- amoxicilline-acide clavulanique - ou fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine**
Sphénoïdale	- Céphalée rétro-orbitaire permanente, irradiant au vertex, pouvant simuler par son siège, son intensité et sa permanence une douleur d'hypertension intracrânienne.	- amoxicilline-acide clavulanique - ou fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine**

*en comparaison aux autres antibiotiques, la tétracycline est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé

** La moxifloxacine est réservée au traitement des sinusites radiologiquement et/ou bactériologiquement documentées lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

AMM : POSOLOGIES ET DUREES DE TRAITEMENT DES ANTIBIOTIQUES UTILISABLES DANS LES SINUSITES AIGÜES PURULENTES

Antibiotiques	Posologies (posologies quotidiennes établies pour un adulte/enfant à la fonction rénale normale)	Durée de traitement
β-LACTAMINES		
Pénicilline :		
Amoxicilline	- Adulte : Sinusites maxillaires aiguës 2 ou 3 g/j en 2 ou 3 prises Autres formes de sinusites : 3 g/j en 3 prises - Enfant > 30 mois: 80-90 mg/kg/j en 2 prises (sans dépasser la posologie adulte)	7 à 10 jours
Amoxicilline-acide clavulanique	- Adulte : Sinusites frontales 2 ou 3 g/j en 2 ou 3 prises Autres formes de sinusites : 3 g/j en 3 prises - Enfant : Sinusite frontale : 80 mg/kg/j (dose exprimée en amoxicilline) en 3 prises	7 à 10 jours
C2G : Céfuroxime-axétil	- Adulte : 500 mg/j en 2 prises à 12 heures d'intervalle	5 jours
C3G : Céfotiam	- Adulte : 400 mg/j en 2 prises à 12 heures d'intervalle	5 jours
Cefpodoxime	- Adulte : 400 mg/j en 2 prises en 12 heures d'intervalle - Enfant : 8 mg/kg/j en 2 prises	5 jours 8 à 10 jours
MACROLIDES		
Tétracycline	- Adulte : 800 mg/j en une prise	5 jours
Pristinamycine	- Adulte : 2 g/j en 2 prises	4 jours
FLUOROQUINOLONES ACTIVES SUR LE PNEUMOCOQUE (voie orale) réservées aux échecs d'une première antibiothérapie après documentation bactériologique ou localisations autres que maxillaire.		
Lévofloxacine	- Adulte : 500 mg/j en une prise	8 à 10 jours
Moxifloxacine	- Adulte : 400 mg/j en une prise	8 à 10 jours

Figure 26 : Antibiothérapies dans la prise en charge de la sinusite de l'adulte ¹¹¹

Prescription d'un oto-rhino-laryngologue pour un patient de 73 ans :
Ciloxadex® : 4 gouttes dans l'oreille droite matin et soir pendant 7 jours.

Le patient souffre probablement d'une otite externe. C'est une inflammation de la peau du conduit auditif externe, favorisée par la macération, notamment suite à une exposition à la chaleur ou l'humidité. Cette infection se manifeste par une otorrhée purulente et des douleurs violentes et pulsatiles augmentées par la mastication, la pression du tragus et la mobilisation du pavillon de l'oreille.

Le Ciloxadex® est une suspension pour instillation auriculaire qui contient de la ciprofloxacine et de la dexaméthasone. Ce médicament est indiqué dans la prise en charge des otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques et les otites aiguës externes. La posologie suit les recommandations et le RCP qui préconisent une antibiothérapie pendant 5 à 7 jours.

A chaque dispensation d'une ordonnance de gouttes auriculaires, le risque d'administration de gouttes ototoxiques sur un tympan perforé doit être analysé par le pharmacien. Le Ciloxadex® n'est pas un traitement de première intention en raison du risque plus important d'antibiorésistance. Le patient présentait peut-être une perforation tympanique, critère de choix du Ciloxadex® et non pas des aminosides qui sont utilisés en première intention mais qui sont ototoxiques.¹¹⁶ En cas de prescription de gouttes auriculaires ototoxiques, le pharmacien doit s'assurer qu'un examen otoscopique a été effectué.

Le traitement local comporte aussi des corticoïdes, le patient est donc probablement hyperalgique.¹¹⁷ Il est donc surprenant de ne pas avoir de traitement antalgique associé comme du paracétamol. Cependant, ajouter un corticoïde au traitement n'aurait pas d'avantage démontré.¹¹⁸

La prévention consiste à bannir les cotons-tiges et éviter toute macération du conduit auditif externe.

3. Sphère cutanée

Parmi les ordonnances recueillies, 6 étaient en lien avec une infection dans le domaine de la dermatologie. 4 de ces prescriptions seront commentées ci-dessous.

Prescription d'un dermatologue pour une patiente de 92 ans :
Fucidine® crème 2 fois par jour pendant 10 jours, 1 tube.

Prescription d'un médecin généraliste pour une patiente de 64 ans :
Efferalgan® 1G cpr 8 : 1 comprimé 3 fois par jour pendant 8 jours
Diosmine 300mg Mylan cpr 30 : 1 comprimé matin et soir pendant 1 mois
Fucidine® crème 2% cr tube 15g : 1 application 1 à 2 fois par jour en couche mince pendant 1 semaine. Appliquer après nettoyage de la peau.

Ces deux prescriptions orientent vers des infections cutanées, peut-être des surinfections de dermatoses. Sur ces deux ordonnances, les durées de prescription n'étaient pas adaptées car trop longues d'après les dernières recommandations datant de février 2019. Ces dernières préconisent des traitements de 5 jours pour les antibiothérapies locales. De plus, la mupirocine est à préférer en première intention à l'acide fusidique en raison de son spectre plus étroit et du fait que le taux de résistance à l'acide fusidique tend à augmenter en France.¹¹⁹

Prescription d'un médecin généraliste pour un patient de 48 ans :

- Hexomedine transcutanée® : 1 fl. A appliquer matin et soir 6 jours.
- Fucidine® cp. 2 matin 2 soir pendant 6 jours (+ une autre phrase illisible)
- Profenid® 100 : 1 matin 1 soir 5 jours.

L'ordonnance évoque une infection cutanée profonde telle qu'un panaris ou une folliculite ou avec la présence d'Hexomedine transcutanée®, antiseptique à base d'hexamidine.¹²⁰

Un panaris une infection de la pulpe d'un doigt. Il fait suite à une pénétration bactérienne lors de plaies, soins de manucure, rongement d'ongles... Les signes cliniques débutent par des douleurs pulsatiles et une rougeur. Le staphylocoque doré est la bactérie la plus fréquemment impliquée.

Le panaris se déroule en deux stades :

- le stade d'inflammation sans abcès, traité par des bains d'antiseptiques, un antalgique comme le paracétamol, une surveillance quotidienne. L'antibiothérapie n'est préconisée qu'en cas d'immunodépression :
 - o Pristinamycine 1g 2 à 3 fois par jour pendant 7 jours
 - o Cloxacilline 50mg/kg/j (sans dépasser 4g/j) en 3 prises quotidiennes pendant 7 jours
 - o Amoxicilline-acide clavulanique 1g 3 fois par jour 7 jours
- Le stade d'abcès purulent (ou après 48h du stade précédent sans amélioration), où le traitement est chirurgical avec excision de la zone infectée, associé à une antibiothérapie antistaphylococcique

L'antibiothérapie générale par acide fusidique ne figure pas dans les recommandations. Il est préférable d'utiliser la pristinamycine ou cloxacilline ou amoxicilline-acide clavulanique.¹²¹ Le traitement antalgique par kétoprofène (Profenid®) n'est pas recommandé car les AINS augmentent le risque de complication infectieuse.¹²² Le paracétamol est alors préféré aux AINS pour prendre en charge la douleur de la patiente.

Une folliculite est une infection du follicule pilo-sébacé qui survient notamment suite à des frottements, la macération ou le rasage. Les signes cliniques sont des lésions papuleuses érythémateuses centrées par des poils, évoluant vers des pustules.³⁸ Le traitement recommandé est non médicamenteux :

- une hygiène quotidienne à l'eau et au savon (il n'y a pas de consensus sur l'utilisation des antiseptiques cutanés)
- Pas de manipulation du furoncle pour limiter le risque de complications
- Incision de l'extrémité de la lésion avec un pansement
- Pas d'antibiothérapie (locale ou générale).

Seuls les furoncles compliqués (conglomérat de furoncles, multiplication des lésions, apparition d'une dermohypodermite péri-lésionnelle, abcédation secondaire, fièvre...) seront traités par une antibiothérapie orale de 5 jours par clindamycine (1,8g/jour en 3 prises et jusqu'à 2,4g/jour si > 100kg) ou pristinamycine (1g 3 fois/jour) .¹¹⁹

Prescription d'un médecin généraliste pour un patient de 91 ans :

- Fucidine® cp : 2 matin, 2 soir, 7 jours.
- Bandes de contention forte : 2.

Mention sur l'ordonnance : confirmation du Dr par téléphone : Arrêt atorvastatine 40mg pendant 7 jours.

La prescription d'un antibiotique (acide fusidique) associé à des bandes de contention veineuse oriente vers un ulcère variqueux de la jambe infecté. Il n'y a pas de réel consensus sur la définition d'un ulcère de jambe infecté, en dehors des tableaux stéréotypés de dermohypodermite bactérienne aiguë, qui compliqueraient 5 % des ulcères de jambe.¹²³

Les antibiotiques ayant un spectre intéressant pour le traitement des ulcères de jambe sont les pénicillines, les macrolides et la pristinamycine.¹²⁴ L'acide fusidique est un antibiotique antistaphylococcique, mais ces indications sont actuellement limitées et il ne figure pas dans les nouvelles recommandations de traitement des infections cutanées. Pour les infections systémiques, il doit être utilisé en association en raison du risque d'émergence de mutants résistants.

L'ordonnance comporte également des bandes de contention La contention veineuse peut être utilisée dans la prise en charge de l'ulcère variqueux. En raison du pansement de l'ulcère ou de la présence d'un œdème, l'utilisation de bandes est souvent plus adaptée en début de traitement.¹²⁵ Ces bandes doivent être posées par un professionnel entraîné. La pression à retenir est la plus forte supportée par le patient.¹²⁶

Le patient est sous atorvastatine et il existe une interaction médicamenteuse entre l'acide fusidique sous forme systémique et l'atorvastatine. Ces deux médicaments ne doivent pas être administrés simultanément jusque dans les 7 jours après l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Le risque étant la rhabdomyolyse, pouvant être fatale. L'atorvastatine doit donc être arrêtée pendant 7 jours.¹²⁷

Infections cutanées : Recommandations

Dans le domaine des infections cutanées, la HAS a publié les dernières recommandations en 2019.

Les principaux messages de ces recommandations sont les suivants :

- La durée totale de l'antibiothérapie en ambulatoire doit être courte (au maximum 7 jours)
- Pour chaque type d'infection cutanée bactérienne, la place des prélèvements bactériologiques est précisée.
- La prise en charge des dermohypodermes bactériennes (DHB) est déclinée en séparant la forme commune non nécrosante de l'adulte d'origine streptococcique (anciennement : érysipèle), de formes particulières par leur contexte (morsure, etc) ou le terrain (enfant), ainsi que des formes graves, nécrosantes, dont la prise en charge est urgente et hospitalière.

Dans ces recommandations figure un tableau des antibiotiques et de leur utilisation dans les infections cutanées. On y trouve également les recommandations de prise en charge d'infections communautaires courantes, vues très fréquemment à l'officine, comme les impétigos (figure 27).

Traitement
<ul style="list-style-type: none">■ Soins de toilette quotidiens ou biquotidiens, avec nettoyage à l'eau et au savon suivi d'un rinçage soigneux.■ Pas d'application d'antiseptiques locaux.■ Impétigo localisé ou peu étendu :<ul style="list-style-type: none">● antibiothérapie locale par mupirocine : 2 à 3 fois par jour durant 5 jours.■ Formes graves d'impétigo :<ul style="list-style-type: none">● antibiothérapie orale durant 7 jours, sans attendre les résultats du prélèvement bactériologique (voir tableau 1) ;● applications biquotidiennes de vaseline (après les soins de toilette) ;● pas d'antibiothérapie locale ;● pas de nécessité de prendre en compte le SARM pour le traitement probabiliste de première intention d'un impétigo (en France, 5 à 10 % de SARM parmi la population de SA communautaires) ;■ Éviction de collectivité : Si lésions non protégeables par pansement : 3 jours d'éviction après le début du traitement.

Figure 27 : Recommandations de 2019 sur la prise en charge de l'impétigo

4. Odontologie

8 prescriptions sont retrouvées dans le domaine de l'odontologie. En voici 4 exemples :

Prescription d'un chirurgien-dentiste pour un patient de 45 ans :

- Clamoxyl® 1gr, QSP 7 jours. 1 comprimé matin, midi et soir pendant 7 jours. A commencer la veille de l'intervention.
- Doliprane® 1G comprimé. 1 comprimé en cas de douleur. Ne pas dépasser 4/j. Espacer les prises de 6 heures.
- Hyalugel Spray® : 1 à 2 pulvérisations. 3 à 5 fois par jour.
- Poches chaud/froid. A placer au congélateur 48h avant la date d'intervention. A appliquer sur les zones d'intervention par intervalles de 5 min.

Prescription d'un chirurgien-dentiste pour une patiente de 18 ans :

Ceci est l'ordonnance nécessaire à votre intervention de chirurgie orale

- Amoxicilline 1g. Ceci est votre traitement antibiotique. A débiter la veille au soir de l'intervention. Prendre un comprimé matin et soir pendant 7 jours.
- Paracétamol 1g. Ceci est votre traitement anti-douleur. Prendre 1 comprimé toutes les 6 heures. De manière systématique sans attendre que la douleur s'installe. Ne pas dépasser 1g par 24 heures. QSP 7 jours.
- Prexidine® 200ml : 2 flacons de 200ml. Bain de bouche utilisé sans dilution 3 fois par jour, après chaque repas. A débiter seulement le lendemain de l'intervention.
- Compresse 5 x 5cm : En cas de saignements prendre 2 compresses. Les plier en quatre et mordre 30 min sur la zone opérée.

Prescription d'un chirurgien-dentiste pour un patient de 52 ans :

- Amoxicilline 500mg QSP 7 jours. Prendre 1 comprimé matin et soir pendant 5 jours.
- Doliprane® 1000 : 1 boîte
- Eludril® 1 flacon. En bain de bouche matin et soir pendant 1 semaine.

Prescription d'un chirurgien-dentiste pour une patiente de 72 ans :

- paracétamol 1000 : 8 comprimés effervescents sécables. 1 comprimé en cas de douleurs. Ne pas dépasser 4 comprimés par 24heures. Espacer les prises de 6 heures.
- Amoxicilline 1gr : boîte de 6 comprimés. 1 comprimé matin et soir pendant 5 jours. Débiter ce midi.
- Solupred® cp orodispersible 20mg. 3 cp le matin pendant 3 jours. Débiter la veille de l'intervention (ce midi)
- Hyalugel® 3 à 5 fois par jour, après le brossage des dents, ne pas manger ni boire pendant 30 min après l'application.
- Inava 7/100 : brosse à dent post-chirurgicale. En massages légers, durant la cicatrisation de la gencive. Pas d'utilisation de dentifrice.

Toutes les posologies figurant sur ces prescriptions évoquent théoriquement une antibiothérapie curative. En effet, dans le cas d'une antibioprophylaxie, l'antibiotique est normalement administré en dose unique. Les indications précises des infections bucco-dentaires ne sont pas connues pour ces prescriptions. Dans le cas d'un traitement curatif, il peut s'agir par exemple d'un abcès dentaire avec cellulite, d'une parodontite, etc... Ce traitement peut se faire en complément d'un traitement local adéquat (débridement, drainage, chirurgie), ce qui est explicité par la mention « débiter la veille de l'intervention ». Cependant, on ne peut pas toujours savoir s'il s'agit véritablement d'une antibiothérapie curative ou bien d'une antibioprophylaxie avec une posologie inadaptée qui correspond à une posologie curative.

Parmi les ordonnances recueillies, il n'y a que de l'amoxicilline. 2 prescriptions sur les 8 respectent la posologie et la durée de traitement qui figurent dans les recommandations. Cependant, une prescription parmi ces deux précise « avant l'intervention », donc il n'est pas certain que la posologie soit adaptée à la situation.

Infections bucco-dentaires : Recommandations

Les dernières recommandations de bonne pratique sur la prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire datent de 2011 et ont été élaborées par l'Afssaps.

Chez l'adulte, à la fonction rénale normale, les antibiotiques recommandés en première intention en ambulatoire en traitement curatif sont :

- amoxicilline, 2 g par jour en deux prises pendant 7 jours,
- ou azithromycine, 500 mg par jour en une prise pendant 3 jours,
- ou clarithromycine, 1000 mg par jour en deux prises pendant 7 jours,
- ou spiramycine, 9 MUI par jour en trois prises pendant 7 jours,
- ou clindamycine, 1200 mg par jour en deux prises pendant 7 jours.¹²

5. Sphère oculaire

3 ordonnances recueillies relèvent de l'ophtalmologie.

Prescription d'un ophtalmologiste pour un patient de 68 ans :

Dans les 2 yeux :

- Soins de paupière à faire 2 fois par jour. Pour désengorger les paupières, il faut évacuer les sécrétions qui ne se liquéfient que si elles sont réchauffées. Réchauffer les paupières à l'aide d'un gant de toilette chaud appliqué pendant 10 minutes sur les paupières. Ensuite, masser fermement chaque paupière avec le bout des doigts, au niveau des cils, puis rincer les yeux au sérum physiologique unidose. Soins à répéter quotidiennement.
- Azyter® 15mg/1g (azithromycine) dosettes : 1 goutte matin et soir pendant 3 jours = 1 cure. 1 cure 3 fois par mois 3 mois.
- Neovis total multi® : 1 goutte 3 fois par jour dans les deux yeux pendant 12 mois
- Refresh® (povidone, alc polyvin) dosettes : 1 goutte 3 fois par jour dans les deux yeux pendant 12 mois

La prescription évoque une blépharite chronique, également appelée méibomite.

Le traitement comporte des mesures d'hygiène palpébrale comme indiqué sur l'ordonnance afin de vidanger les glandes de Meibomus. Les glandes de Meibomus participent à la formation du film lacrymal. Un dysfonctionnement de ces glandes peut donc engendrer une sécheresse oculaire, d'où la prescription de collyres lubrifiants (Neovis® et Rephresh®).

La prescription comporte un antibiotique de la famille des macrolides : l'azithromycine, sous forme de collyre à administrer en cures de 3 jours. Cet antibiotique est couramment utilisé dans la prise en charge des conjonctivites bactériennes. L'antibiothérapie a un but surtout anti-inflammatoire dans cette indication. La posologie de l'azithromycine sous forme de cure de 3 jours à répéter tous les mois est correcte. Dans les cas plus sévères, une antibiothérapie orale par azithromycine ou cyclines peut être indiquée. Si les antibiothérapies de longue durée ne sont pas recommandées en première intention, elles ont leur place dans les formes sévères d'emblée ou en cas d'échec.¹²⁸

Prescription d'un ophtalmologiste pour un patient de 82 ans :
TRAITEMENT AVANT L'INTERVENTION (à apporter le jour de l'injection)

Maxidrol® collyre : 1 boîte.

- 1 goutte matin et soir la veille de l'injection
- 1 goutte le matin de l'injection

TRAITEMENT APRES L'INTERVENTION

Maxidrol® collyre

- 1 goutte le soir de l'injection
- 1 goutte matin et soir les 3 jours après l'injection

Navitaé® collyre : 1 boîte (si besoin)

- 1 goutte à volonté les 3 jours après l'injection si les yeux piquent, y compris le jour de l'injection

Consigne importante : pensez à apporter le flacon de Maxidrol® le jour de l'injection

Le patient va subir une injection intra-vitréenne (IVT) pour la prise en charge de sa dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). En effet, il est sous Eylea® (aflibercept), un anti-angiogénique injecté dans la cavité vitréenne utilisé dans la prise en charge de la forme humide de la DMLA.

Le Maxidrol® est un collyre qui contient une association de deux antibiotiques (la néomycine et la polymyxine B), et d'un glucocorticoïde (la dexaméthasone). Le risque infectieux existe, notamment intraoculaire, comme à la suite de n'importe quel acte chirurgical. Il est estimé à environ 1 pour 1000 IVT. Une antibioprophylaxie par un collyre antibiotique durant 3 jours ou durant l'heure précédant l'injection peut être faite. Toutefois, cette antibiothérapie ne figure pas dans les recommandations, en l'absence de preuve scientifique.^{129 130}

Le Navitaé® n'est plus commercialisé et a été remplacé par le Navitaé plus®. Il s'agit d'une solution ophtalmique antioxydante et lubrifiante qui contient notamment du hyaluronate de sodium, de la vitamine A et de la vitamine E. Ce substitut lacrymal permet de soulager la sécheresse ou la gêne oculaire suite à l'injection, et de favoriser la cicatrisation.¹³¹

Prescription d'un ophtalmologiste pour un patient de 36 ans dans le cadre d'un accident de travail :

Tobradex® : 1 goutte 3 fois par jour à l'œil droit (5 jours)

Théalose® : 1 goutte 3 fois par jour à l'œil droit (10 jours)

Sterdex® : 1 application par jour le soir à l'œil droit (5 jours)

Dacudoses® + petites compresses : 2 rinçages oculaires par jour à l'œil droit (5 jours)

Cette prescription évoque un traumatisme oculaire étant donné le contexte d'accident de travail. L'ordonnance comprend un traitement lubrifiant, un antiseptique et deux collyres antibiotiques/corticoides, ce qui évoque une érosion cornéenne superficielle voire une kératite.¹³² Les kératites bactériennes peuvent se présenter de la kératite simple jusqu'à l'abcès cornéen. Leur prise en charge relève d'une antibiothérapie locale par aminosides, fluoroquinolones, polymyxine, bacitracine, rifamycine, acide fusidique ou tétracyclines.¹³³ La prescription respecte les choix d'antibiotiques pour cette indication :

- Le Tobradex® est un collyre et contient de la tobramycine et de la dexaméthasone. Il n'y a pas de durée de traitement préconisée dans le RCP.
- Le Sterdex® est une pommade ophtalmique contenant de l'oxytétracycline et de la dexaméthasone. Le conditionnement est original puisque la pommade est contenue dans un récipient unidose à usage unique. La durée de traitement moyenne est de 7 jours. La galénique de la pommade comparée à une solution liquide permet une augmentation de temps de contact oculaire. Cette présentation a également des inconvénients comme une vision trouble transitoire ainsi qu'une difficulté d'administration et la possibilité d'un traumatisme mineur de la cornée.¹³⁴

L'utilisation des corticoides locaux est un sujet de controverse dans le traitement des kératites infectieuses : ils sont d'une grande utilité pour diminuer l'étendue des cicatrices. Ils sont prescrits uniquement lorsque l'infection est maîtrisée, et sous stricte surveillance ophtalmologique (toutes les 48 heures).¹³⁵

D'autres collyres sont également prescrits ici :

- Le Théalose® est un substitut lacrymal prescrit dans ce cas pour favoriser la cicatrisation et soulager la gêne oculaire suite au traumatisme.
- Dacudoses® est une solution pour lavage ophtalmique indiqué dans les irritations conjonctivales. Le principe actif est l'acide borique qui a des propriétés antiseptiques.

Recommandations

Les dernières recommandations sur l'utilisation de collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles datent de 2004 et ont été rédigées par l'Afssaps. Elles abordent les situations aiguës (conjonctivite, blépharite, kératite).

6. Autres prescriptions

11 prescriptions ne peuvent pas être classées dans les catégories présentées ci-dessus. En voici deux exemples (une prescription pour un voyageur et une prescription post-chirurgie).

Prescription d'un médecin d'un centre du voyageur international pour une patiente de 32 ans :

- Tiorfan® (gel 100mg) : 1 boîte. Prendre une gélule dès l'apparition de la diarrhée, puis une gélule au cours des 3 principaux repas pendant 3 jours. Se réhydrater régulièrement, prendre des crackers salés (pour l'apport en sel) et des bananes (pour l'apport en potassium).
- Paracétamol lyc 1gr : 1 cp ttes les 6 heures. 1 boîte.
- Azithromycine 500mg : 4 cp en 1 prise ou azithromycine 1gr : 2 cp en 1 prise. Si diarrhée avec fièvre et sang dans les selles
- + consultation médicale si besoin
- Biseptine® : 1 flacon

Il s'agit d'une ordonnance de médicaments qui vont être apportés en prévention pendant un voyage à l'étranger par le patient. Le pharmacien peut demander au patient où il va se rendre, ce qui a déjà été fait au centre du voyageur international, mais cela permet un double contrôle.

En fonction de la destination, le pharmacien doit avoir une attention particulière sur :

- Le paludisme ;
- Les pathologies pouvant être prévenues par la vaccination, en fonction du type de séjour, comme la fièvre jaune, l'hépatite A, la fièvre typhoïde, la rage, etc...
- Le risque de contracter des bactéries résistantes.

Concernant la diarrhée du voyageur, le pharmacien doit :

- Informer le patient des mesures préventives avec l'hygiène des mains et les pratiques alimentaires sûres détaillées dans la partie H. Conseils aux voyageurs. Le pharmacien peut conseiller des comprimés d'Hydroclonazone® ou Micropur® en parallèle, si le patient ne peut pas se procurer de l'eau encapsulée.
- Conseiller le patient sur la prise en charge de la diarrhée du voyageur :
 1. En première intention, les mesures hygiéno-diététiques consistent à réhydrater le patient et lui apporter les électrolytes qu'il a perdu. Pour cela, il est important de boire abondamment, dès les premières selles liquides, sans attendre que la soif s'installe. De plus, afin de rétablir l'équilibre hydro-électrolytique
Conseil associé d'un SRO éventuellement. Ajouter en annexe aliments riches en potassium et exemples d'aliments salés.
 2. Si cela ne suffit pas, le patient peut prendre le racécadotril.
 3. En cas de signes de gravité, le patient peut prendre l'antibiotique
 4. En cas de complication (déshydratation) : consultation sur place. Cependant, l'accès à des soins de santé à l'étranger a des risques. Si une hospitalisation d'au moins 24h a lieu, une consultation médicale s'impose au retour afin de réaliser un dépistage de BHRé par un écouvillonnage rectal.

Ces informations sont claires sur la prescription. De plus, le choix de l'antidiarrhéique respecte les recommandations car il s'agit du racécadotril qui est un antisécrétoire, et non pas le loperamide qui est un ralentisseur du transit qui expose à des complications.

L'azithromycine est l'antibiotique qui figure dans les recommandations pour la diarrhée du voyageur, compte tenu de la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones dans le monde.

Recommandations

Les recommandations concernant les pathologies du voyageur sont réactualisées chaque année et publiées par Santé Publique France dans un hors-série du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH).

Prescription d'un chirurgien orthopédique pour un patient de 22 ans :
Paracétamol : 1 gramme x 4 / jour si douleurs 3 boîtes
Mediset post op® moyenne taille QSP 9 soins
Sérum physiologique : 1 flacon
Biatain silicone® non substituable 7,7x7,5 (réf 334443) 2 boîtes
Augmentin® : 1g x 3 par jour pendant 5 jours

Ce n'est pas une antibioprophylaxie (ABP) chirurgicale car la durée d'une ABP est de 48h maximum or ce n'est pas le cas ici.¹³⁶ Il s'agit probablement d'une plaie traumatique fortement souillée ou avec des signes inflammatoires locaux importants ou des signes généraux. Dans ce contexte probablement traumatique, le patient a un traitement antalgique de palier 1.

La posologie et la durée de l'Augmentin® respectent les recommandations. De plus, pour les soins de la plaie, il n'y a pas d'antiseptique prescrit, ce qui respecte les recommandations. En effet, il n'y a pas de justification à l'utilisation des antiseptiques en dehors des plaies difficilement accessibles à un lavage.¹³⁷ Le pansement utilisé est un pansement hydrocellulaire à base de polyuréthane synthétique, utilisé pour des plaies modérément exsudatives. Il peut rester en place jusqu'à 7 jours en fonction de la quantité d'exsudat.¹³⁸ Les soins de détersion de la plaie et de changement du pansement sont à faire quotidiennement, cela permet de surveiller la plaie, les signes inflammatoires et la cicatrisation. La durée de mise en place de plusieurs jours s'applique plutôt pour les plaies chroniques.

Recommandations

Les dernières recommandations concernant la prise en charge des plaies ont été publiées en 2017 par la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU).

Les messages principaux sont les suivants :

- Pas de justification à l'utilisation des antiseptiques en dehors des plaies difficilement accessibles à un lavage
- Nettoyage de la plaie abondant à l'eau contrôlée.
- Couverture humide entre les différentes étapes de prise en charge.
- Maîtrise du risque de contamination exogène.
- Détersion mécanique initiale de qualité gage de bonne cicatrisation.
- Pas d'antibiothérapie locale
- Antibiothérapie systémique non systématique, mais recommandée pour toutes les plaies profondes résultant d'une morsure, plaies traumatiques : fortement souillée, terrain ischémique local ou avec présence de lymphangite ou signes inflammatoires généraux.

C. Bilan de l'analyse de prescriptions

Caractéristiques des patients

La moyenne d'âge est de 52 ans. Les patients ont entre 5 ans et 92 ans. La répartition de l'âge des patients est présentée sur la figure 28. La majorité des patients (67%) a plus de 45 ans, comme le montre la figure ci-dessous, ce qui est représentatif de la population des Sables d'Olonne, où 63% de la population a 45 ans ou plus (Insee).¹³⁹

L'étude a rassemblé 57% d'hommes et 43% de femmes. Les données nationales montrent l'inverse. Cette proportion majoritaire de femmes à l'échelle de la France en terme de prescriptions d'antibiotiques s'explique par le taux élevé de cystites, dont la majorité concerne les femmes. Il y a eu 7% des prescriptions qui concernent les infections urinaires dans l'étude, contre 15% en France dans les données de 2015, ce qui peut expliquer cette différence.

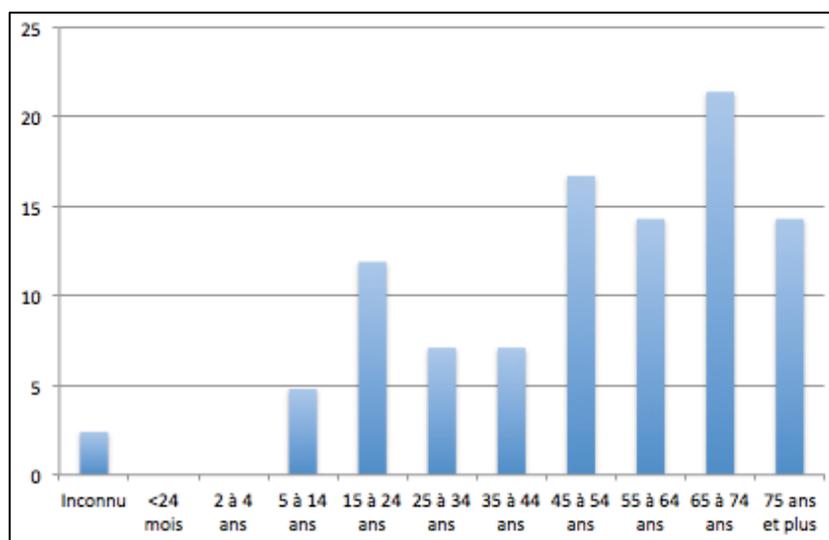


Figure 28 : Répartition de l'âge des patients en %

Caractéristique des prescripteurs.

Concernant les prescripteurs, 55% sont des médecins généralistes, 26% des médecins spécialistes. Seules 5% des prescriptions sont dans le domaine de la pédiatrie, sans doute en lien avec la période de l'année où a été effectué le recueil. Il y a une place importante des prescriptions de dentiste (19%). Cela dépend évidemment des praticiens situés à proximité de l'officine.

Indications des antibiothérapies.

Les posologies et le(s) traitement(s) associé(s) à l'antibiotique ont permis d'orienter vers la pathologie incriminée. La répartition des indications est illustrée par la figure 29. La figure 30 représente la répartition des indications mais à l'échelle nationale, en 2015.

Les infections ORL sont en tête, comme ce qui est montré dans les données nationales de 2015 (figure X). Il n'y avait pas d'infection respiratoire basse dans les prescriptions recueillies, probablement à cause de la période (estivale) de réalisation de l'étude. Ces infections sont en seconde position dans les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques au niveau national de 2015.

Comme expliqué au paragraphe précédent, la proximité de chirurgiens-dentistes et certains spécialistes avec la pharmacie a biaisé les chiffres car ces infections ne font pas partie des causes d'antibiothérapies les plus fréquentes.

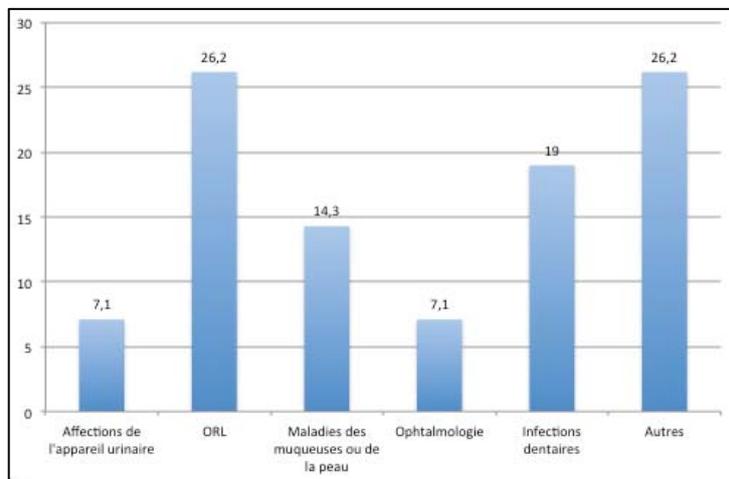


Figure 29 : Indications des prescriptions dans le cadre de l'étude, en %

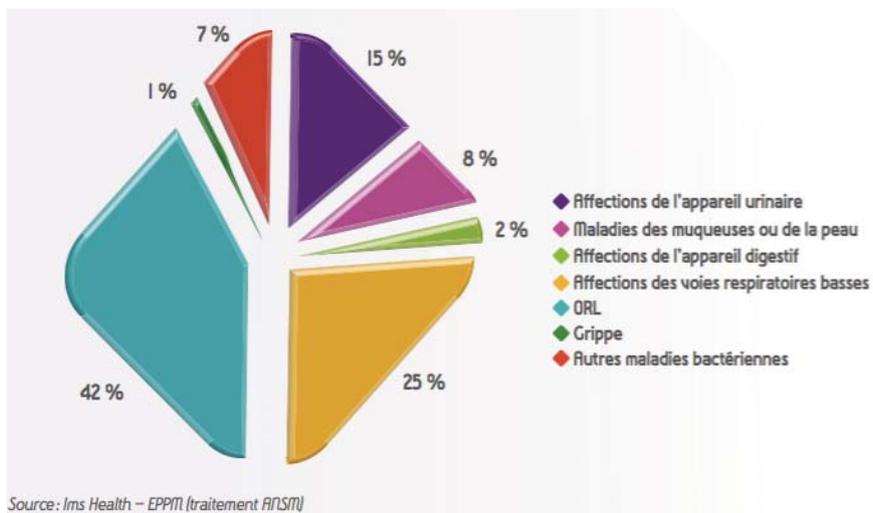


Figure 30 : Pathologies les plus fréquentes pour lesquelles les antibiotiques sont prescrits en France en 2015

Classe d'antibiotiques

17% des antibiotiques sont sous forme locale, 83% sont administrés *per os*. Les antibiothérapies locales sont surtout prescrites par des médecins spécialistes (ophtalmologistes, dermatologue, oto-rhino-laryngologue).

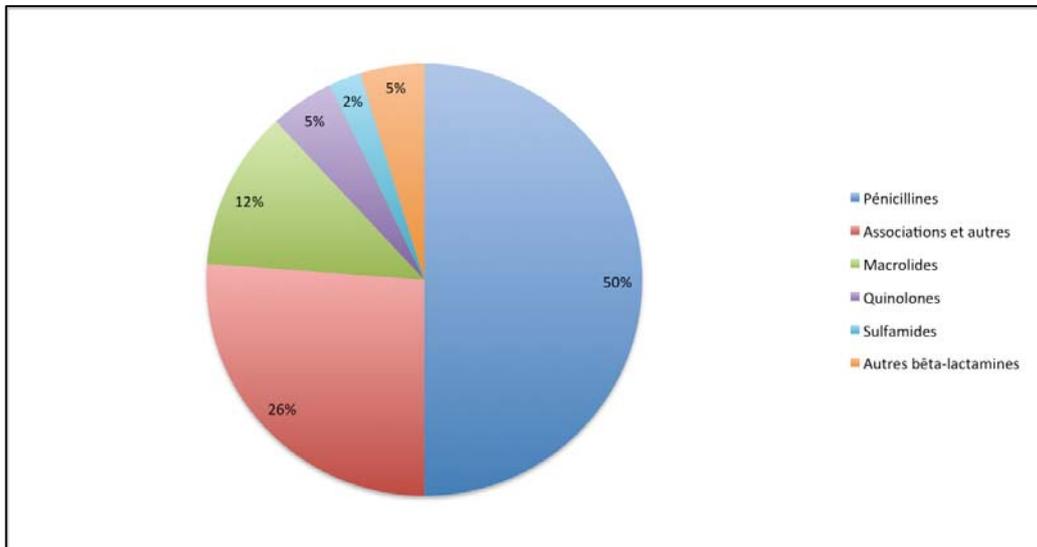


Figure 32 : Répartition par classe des antibiotiques dispensés dans le cadre de l'étude, en %

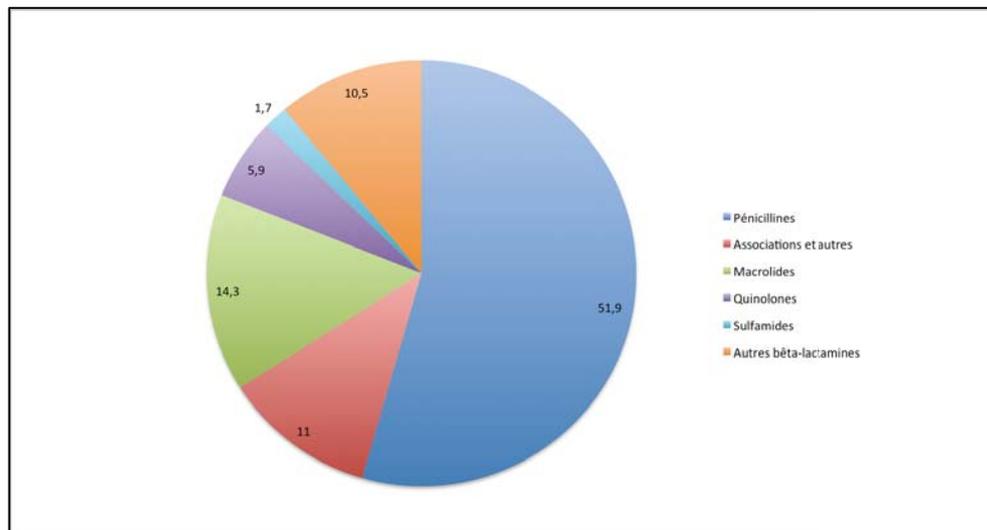


Figure 31 : Consommations d'antibiotiques en secteur de ville par grandes familles d'antibiotiques en France en 2018⁶⁹

Les deux figures ci-dessus représentent la répartition par classe d'antibiotiques consommés, dans le cadre de l'étude, et à l'échelle nationale. Ces deux figures montrent des tendances similaires :

- les pénicillines sont en tête en représentant au moins la moitié des classes dispensées ;
- les macrolides, quinolones et sulfamides, ont des pourcentages proches.

Les différences sont sur la proportion des autres β -lactamines qui sont plus élevées à l'échelle nationale, et les associations et autres antibiotiques qui sont en seconde position des antibiotiques les plus consommés dans le cadre de l'étude, probablement en raison des formes locales qui sont souvent en association.

Durée de traitement

Lors de l'étude, la durée moyenne d'antibiothérapie est de 8 jours, et la médiane à 7 jours. Les données montrent que la moyenne est inférieure à la moyenne nationale mais la médiane est supérieure. Les dernières données datant de 2016 sont une moyenne de 9,2 jours et une médiane à 6 jours.³⁴ Les dernières recommandations concernant la réduction des durées de traitement semblent être appliquées.

Adéquation avec les recommandations

19% des prescriptions semblent respecter parfaitement les recommandations, 55% ne semblent pas les respecter et pour 26% l'indication n'est pas sûre donc l'affirmation de respect ou non des recommandations n'est pas possible.

Parmi les prescriptions qui ne semblent pas respecter les recommandations, les raisons sont :

- Durée de traitement inadaptée (26%)
- Antibiotique inadapté dans l'indication (22%)
- Traitement associé inadapté (22%)
- Prescription pédiatrique ne comprenant pas le poids de l'enfant (9%)
- Posologie ne respectant pas les recommandations (9%)
- Présence de la mention « A renouveler » pour un antibiotique utilisé pour une infection aiguë (4%)
- Interaction médicamenteuse (4%)
- Plusieurs raisons ci-dessus combinées (4%).

Points forts de l'étude

Cette étude fut intéressante à réaliser car c'est une étude de terrain, adaptée à mon futur exercice officinal, qui montre la réalité dans la pratique.

De plus, ce fut pour moi un excellent exercice de rappels sur les dernières recommandations dans les pathologies infectieuses courantes à l'officine.

Limites de l'étude

La principale limite de l'étude est le petit nombre de prescriptions, non suffisant pour que les résultats soient significatifs.

Une étude plus approfondie pourrait être réalisée afin d'obtenir avec certitude l'indication de la prescription de chaque patient, en lui demandant lors de l'entretien au comptoir, et si nécessaire en contactant le médecin traitant. Cela permettrait une meilleure comparaison des prescriptions avec les recommandations. En effet, les prescriptions étaient recueillies dans le cadre du contrôle des dispensations d'ordonnance en informatique, en post-dispensation. Les indications des prescriptions sont réfléchies et estimées mais pour certaines, il n'y a pas de certitude. Cette méthode de recueil a été réalisée pour des raisons de simplicité d'organisation.

De plus, il serait intéressant de comparer les données obtenues avec celles obtenues dans une autre période de l'année, en saison hivernale par exemple, afin d'analyser d'autres pathologies infectieuses saisonnières.

Les résultats obtenus montrent une proportion majoritaire de prescriptions qui ne semblent pas respecter totalement les recommandations des sociétés savantes. Cependant, en pratique, il est délicat pour le pharmacien d'émettre une critique sur une prescription vis-à-vis des prescripteurs. Le pharmacien d'officine peut éventuellement faire une intervention pharmaceutique si les prescriptions inadaptées se répètent pour un même prescripteur en lui demandant si cela est voulu.

Conclusion

Véritable menace de santé publique, l'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Après la publication de données très alarmistes, et suite à de nombreuses campagnes à l'échelle internationale et nationale, quelques chiffres récents redonnent un peu d'espoir, notamment la diminution du taux de résistance aux C3G chez *E. coli* en ville depuis 2016. Les efforts doivent donc continuer pour faire reculer le phénomène d'antibiorésistance. Cette amélioration passe par une prise de conscience à toutes les échelles (médecins, vétérinaires, soignants, pharmaciens, patients...), où chacun apporte sa pierre à l'édifice. La prise en charge pluri-professionnelle et le travail en réseau sont nécessaires.

La complexité de l'antibiorésistance est en partie due aux nombreux mécanismes qui y contribuent. L'usage inadapté des antibiotiques en est un élément majeur, particulièrement la surconsommation qui exerce un impact délétère sur le microbiote intestinal, tant chez l'homme que chez l'animal. Les aspects environnementaux, encore relativement peu explorés, tels que les rejets d'antibiotiques ou de biocides divers contribuent également au phénomène.

Etant le seul professionnel de santé accessible et disponible sans rendez-vous, le pharmacien d'officine a une réelle place en tant qu'acteur de santé publique pour lutter contre l'antibiorésistance. Les rôles du pharmacien d'officine sont multiples pour limiter l'émergence et la diffusion des résistances aux antibiotiques. Que ce soit la prévention des infections, les conseils de bon usage des antibiotiques, ou la communication de messages clés de santé publique, de nombreuses actions peuvent être menées chaque jour à l'échelle officinale. Pour cela, la formation continue du pharmacien d'officine est indispensable, notamment pour connaître les dernières recommandations.

Les dernières mesures de politique de santé mettent en avant cette place du pharmacien d'officine au cœur du parcours de soins, notamment avec l'utilisation remboursée des TROD de l'angine en officine. De plus, le projet de dispensation à l'unité peut limiter l'antibiorésistance en réduisant l'automédication avec les restes d'antibiotiques non utilisés. A l'échelle des étudiants en pharmacie, la mise en place du service sanitaire peut avoir son impact pour sensibiliser à l'éducation pour la santé.

L'analyse de prescriptions réalisée dans cette thèse a montré que les prescriptions ne respectaient pas toujours les dernières recommandations. Une coopération avec les prescripteurs s'avère donc plus que jamais nécessaire pour veiller au bon usage du médicament et ainsi limiter l'antibiorésistance.

Bibliographie

- ¹ ANSM. Analyse des ventes de médicaments en 2013. [Internet]. 2014. [cité 23 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
- ² ANSM. Liste des antibiotiques critiques – Actualisation 2015. [Internet]. 2015. [cité 23 juillet 2019]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/content/download/85395/1077521/version/1/file/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>
- ³ ANSM - Santé publique France - Anses - Assurance Maladie – Inserm. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée c'est un antibiotique préservé ! - Plaquette [Internet]. 2018. [cité 23 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/content/download/152117/1999693/version/1/file/Synthese-RATB-ConsoATB_Nov2018_BD.pdf
- ⁴ Inserm. Résistance aux antibiotiques. [Internet]. 2018. [cité 23 juillet 2019]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
- ⁵ Larousse. Définition de antibiotique. [Internet]. 2018. [cité 8 août 2019]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/antibiotique/3959>
- ⁶ Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the Myth of « Static vs Cidal »: A Systemic Literature Review. Clin Infect Dis. 17 2018;66(9):1470-4.
- ⁷ Collège national de pharmacologie médicale. Pharmacologie des anti-infectieux. Elsevier Health Sciences; 2018.
- ⁸ HAS. Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte – Recommandation de bonne pratique. [Internet]. 2016. [cité 24 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722790/fr/rhinopharyngite-aigue-et-angine-aigue-de-l-adulte
- ⁹ HAS. Sinusite de l'adulte – Recommandation de bonne pratique. [Internet]. 2016. [cité 24 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722806/fr/sinusite-de-l-adulte
- ¹⁰ HAS. Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois – Recommandation de bonne pratique. [Internet]. 2016. [cité 24 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722749/fr/otite-moyenne-aigue-purulente-de-l-enfant-de-plus-de-3-mois
- ¹¹ HAS. Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte – Recommandation de bonne pratique. [Internet]. 2016. [cité 24 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722670/fr/otite-moyenne-aigue-purulente-de-l-adulte
- ¹² AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire – Recommandations. [Internet]. 2011. [cité 24 juillet 2019]. Disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/afssaps/Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011-2.pdf
- ¹³ HAS. Bronchopneumopathie chronique obstructive – guide du parcours de soin. [Internet]. 2014. [cité 24 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf
- ¹⁴ eVidal. Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte - Recos. [Internet]. 2019. [cité 25 juillet 2019]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/recos/details/1506/pneumonie_aigue_communautaire_de_l_adulte/prise_en_charge
- ¹⁵ HAS. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme – Recommandation de bonne pratique. [Internet]. 2016. [cité 25 juillet 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme
- ¹⁶ SPIIF. Infections urinaires au cours de la grossesse – Recommandations de bonne pratique. [Internet]. 2015. [cité 25 juillet 2019]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-grossesse-spilf-2015.pdf>

-
- ¹⁷ eVidal. Pyélonéphrite aiguë de l'adulte – Recos. [Internet]. 2010. [cité 25 juillet 2019]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/recos/details/1531/pyelonephrite_aigue_de_l_adulte/prise_en_charge
- ¹⁸ eVidal. Ulcère gastroduodéal – Recos. [Internet]. 2019. [cité 25 juillet 2019]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/recos/details/1498/ulcere_gastroduodenal/prise_en_charge
- ¹⁹ eVidal. Borrélieuse – Recos. [Internet]. 2017. [cité 25 juillet 2019]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/recos/details/2718/lyme_maladie_de/prise_en_charge
- ²⁰ eVidal. Erysipèle. [Internet]. 2019. [cité 14 octobre 2019]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/recos/details/1532/erysipele/prise_en_charge
- ²¹ Gervais P, Willoquet G. Guide Pharmaco Clinique. 5^{ème} édition. Editions Le Moniteurs des pharmacies ; 2017.
- ²² SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. [Internet]. 2015. [cité 2 aout 2019]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
- ²³ HAS. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes – Recommandations de bonne pratique. [Internet]. 2019. [cité 2 aout 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes
- ²⁴ Base de données publique des médicaments. RCP de Augmentin 500mg/62,5mg, comprimé pelliculé. [Internet]. 2018. [cité 2 aout 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63565244&typedoc=R>
- ²⁵ Base de donnée publique des médicaments. RCP de lévofloxacine Accord Healthcare 500mg, comprimé pelliculé. [Internet]. 2019. [cité 5 aout 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69602023&typedoc=R>
- ²⁶ Base de données publique des médicaments. RCP de Monuril 3g, granulés pour solution buvable en sachet. [Internet]. 2017. [cité 3 aout 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67951706&typedoc=R>
- ²⁷ Alejandra H-C, Ruvalcaba Ledezma JC, Luis Carlos R-Q, Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. European review for medical and pharmacological sciences. 2019;
- ²⁸ Base de donnée publique des médicaments. RCP de Birodogyl, comprimé pelliculé. [Internet]. 2017. [cité 5 aout 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64483490&typedoc=R>
- ²⁹ Base de données publique des médicaments. RCP de Flagyl 500mg, comprimé pelliculé. [Internet]. 2017. [cité 5 aout 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61659061&typedoc=R>
- ³⁰ Base de données publique des médicaments. RCP de Bactrim adultes, comprimé. [Internet]. 2019. [cité 5 aout 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65181349&typedoc=R>
- ³¹ Base de données publique des médicaments. RCP de Fucidine 2%, crème. [Internet]. 2018. [cité 3 aout 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60330586&typedoc=R>
- ³² Base de données publique des médicaments. RCP de Mupiderm 2%, pommade. [Internet]. 2017. [cité 3 aout 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69265691&typedoc=R>
- ³³ AFSSAPS. Antibiothérapie locale en ORL – Recommandations. [Internet]. 2004. [cité 3 aout 2019]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-ORL-recos-afssaps.pdf
- ³⁴ ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. [Internet]. 2017. [cité 11 septembre 2019]. Disponible sur :

https://www.ansm.sante.fr/content/download/113089/1432671/version/1/file/Rapport+antibio_no_v2017.pdf

³⁵ HAS. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé – Recommandations. [Internet]. 2008. [cité 6 août 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf

³⁶ Amsler E, Soria A. Allergies aux bêta-lactamines. La Revue de Médecine Interne. nov 2017;38(11):737-48.

³⁷ Nobile L, Nicolas J-F, Olivier S, Coster A, Herman A, Baeck M. Hypersensibilité aux médicaments. Louvain médical. 2018;137:66.

³⁸ CMIT. E.Pilly : Maladies infectieuses et tropicales. 26^e édition 2018. Alinéa plus ; 2017.

³⁹ Grossemy C. Photosensibilisation médicamenteuse : étude de cas notifiés au Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens et conseils à l'officine. [Thèse exercice]. [France] : Université de Picardie Jules Verne. UFR de pharmacie ; 2018. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02054379/document>

⁴⁰ Larcombe S, Hutton ML, Lyras D. Involvement of Bacteria Other Than Clostridium difficile in Antibiotic-Associated Diarrhoea. Trends in Microbiology. juin 2016;24(6):463-76.

⁴¹ Valnet-Rabier MB, Grandvullemin A – CRPV Franche-Comté et Bourgogne. Antibio et effets indésirables : tendinopathies sous fluoroquinolones. Antibio'Mag. [Internet]. 2017. [cité 5 août 2019]. [Publish Ahead of Print]. Disponible sur : http://www.urps-ml-bfc.org/wp-content/uploads/2017/01/Antibiomag-num1_janvier-2017.pdf

⁴² ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. [Internet]. 2017. [cité 7 août 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)

⁴³ ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. [Internet]. 2016. [cité 5 août 2019]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf

⁴⁴ Dardé M-L, Fougere É, Buxeraud J. Les anti-amibiens. Actualités Pharmaceutiques. 1 déc 2018;57(581, Supplément):1-6.

⁴⁵ Base de données publique des médicaments. RCP de Clamoxyl 1g, comprimé dispersible. [Internet]. 2017. [cité 25 juillet 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64539416&typedoc=R>

⁴⁶ Base de données publique des médicaments. RCP de doxycycline ARROW 100mg, comprimé pelliculé. [Internet]. 2018. [cité 6 août 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67164569&typedoc=R>

⁴⁷ Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Cyclines – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2017. [cité 23 octobre 2019]. Disponible sur : http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1021

⁴⁸ Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Fluoroquinolones – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2019. [cité 23 octobre 2019]. Disponible sur : http://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15

⁴⁹ Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Aminosides – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2019. [cité 23 octobre 2019]. Disponible sur : http://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15

⁵⁰ Meunier O, Exinger J, Kara F. SARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC : des BMR à l'émergence des BHRé. [Internet]. 2016. [cité 10 août 2019]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-atb/livret-bmr-bhre-bis.pdf>

⁵¹ Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr [Internet]. avr 2016 [cité 10 août 2019];4(2). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>

⁵² Dumitrescu O. Antibiotiques : sensibilité et résistance. [Internet]. 2015. [cité 31 décembre 2019]. Disponible sur : <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=4849626>

⁵³ Lebeaux D, Ghigo J-M, Beloin C. Biofilm-Related Infections: Bridging the Gap between Clinical Management and Fundamental Aspects of Recalcitrance toward Antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev.* sept 2014;78(3):510-43.

⁵⁴ Legout L. Durée raccourcie de traitement antibiotique dans les infections. Journée européenne des antibiotiques. 2015

⁵⁵ Santé Publique France. Résistance aux antibiotiques. [Internet]. 2019. [cité 13 août 2019]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>

⁵⁶ Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive. [Internet]. 2014. [cité 11 septembre 2019]. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

⁵⁷ Dumitrescu O. Dommages collatéraux des antibiotiques : pression de sélection, colonisation. [Internet]. 2016. [cité 24 septembre 2019]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/dommages-collateraux-abt-dumitrescu-duciv-sept-2016.pdf>

⁵⁸ HAS. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. [Internet]. 2018. [cité 5 août 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf

⁵⁹ ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». [Internet]. 2013. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>

⁶⁰ Langford B, Schwartz K. Rappporter des souvenirs importuns : les voyages et les bactéries pharmacorésistantes. *Relevé des maladies transmissibles au Canada.* 1 nov 2018;44(11):315-21.

⁶¹ Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer. Théma : Antibiorésistance et environnement. [Internet]. 2017. [cité 13 août 2019]. Disponible sur : <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Th%C3%A9ma%20-%20Antibior%C3%A9sistance%20et%20environnement.pdf>

⁶² EARS-Net. Synthèse des résultats de 2017. [Internet]. 2017. [cité 5 novembre 2019]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/118039/1752840>

⁶³ Santé Publique France. Résistance aux antibiotiques. [Internet]. 2019. [cité 5 novembre 2019]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>

⁶⁴ Delplanque, M. Incitations législatives et réglementaires pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques. [Université de Lille]. UFR de Pharmacie ; 2018. [cité 6 janvier 2020]. Disponible sur : <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/4495fbca-f8c4-4e40-a086-292f0e7a18da>

⁶⁵ Les bonnes pratiques pour limiter la résistance aux antibiotiques [Internet]. 2014 [cité 5 janvier 2020]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/05/01/22286-bonnes-pratiques-pour-limiter-resistance-antibiotiques>

⁶⁶ OMS. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. [Internet]. 2017. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

⁶⁷ Eureka Santé Vidal. Utilisés à tort, ils deviendront moins forts !. 2010. [cité 31 décembre 2019]. Disponible sur : <https://eureka.sante.vidal.fr/actualites/17890-utilises-a-tort-ils-deviendront-moins-forts.html>

⁶⁸ ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 – Rapport. [Internet]. 2014. [cité 5 novembre 2019]. Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/content/download/69355/884959/version/1/file/ANSM_rapport_consommation_antibio+2013.pdf

⁶⁹ Santé Publique France. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2018. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes. [Internet]. 2019. [cité 31 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-de-2009-a-2018.-synthese-des-indicateurs-mis-en-ligne-sur-geodes>

⁷⁰ DGS. Lutte et prévention en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>

⁷¹ OMS. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. [Internet]. 2016. [cité 17 août 2019]. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249548/9789242509762-fre.pdf;jsessionid=80B9680E5F4A02A885561F58D09E4C55?sequence=1>

⁷² DGS. La mobilisation européenne et internationale dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/la-mobilisation-europeenne-et-internationale-dans-la-lutte-contre-la-resistance>

⁷³ Inserm. Grippe. [Internet]. 2019. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/grippe>

⁷⁴ Santé Publique France. Grippe. [Internet]. 2019. [cité 9 août 2019]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/donnees/#tabs>

⁷⁵ HAS. Extension des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination - Vaccination contre la grippe saisonnière – Recommandation vaccinale. [Internet]. 2018. [cité 5 août 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/recommandation_vaccinale_extension_des_competences_des_professionnels_de_sante_en_matiere_de_vaccin_2018-08-08_14-46-16_310.pdf

⁷⁶ Gouvernement de la République française. Présentation des 25 mesures-phares de la politique de prévention. [Internet]. 2018. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/03/dossier_de_presse_-_priorite_prevention_rester_en_bonne_sante_tout_au_long_de_sa_vie.pdf

⁷⁷ Ordre national des pharmaciens. Vaccination à l'officine. [Internet]. 2016. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine>

⁷⁸ Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. [Internet]. 2019. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf

⁷⁹ Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Communiqué de presse : Couverture vaccinale en France : le rôle majeur des pharmaciens. [Internet]. 2016. [cité 9 août 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/284056/1474526/version/2/file/CP+Pharmacie+ns+et+vaccinations+120716+Vdef.pdf>

⁸⁰ Inpes, Ministère de la santé. Virus respiratoires : limitons les risques d'infection. [Internet]. 2006. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/limitons_les_risques_d_infection.pdf

⁸¹ OMS. Lavage par friction. [Internet]. 2006. [cité 5 janvier 2020]. Disponible sur : https://www.who.int/gpsc/tools/friction_lavage.pdf?ua=1

-
- ⁸² Anses. Recommandations pour éviter les intoxications alimentaires. [Internet]. 2017. [cité 5 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/conseils-dhygi%C3%A8ne-dans-la-cuisine>
- ⁸³ OMS. Infections sexuellement transmissibles. [Internet]. 2019. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-%28stis%29>
- ⁸⁴ L'Assurance maladie. Maladies et infections sexuellement transmissibles. [Internet]. 2018. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mst/ist/maladies-infections-sexuellement-transmissibles>
- ⁸⁵ Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0274 du 27/11/2018 | Legifrance [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000037646724
- ⁸⁶ Les IST [Infections Sexuellement Transmissibles] - La prévention : tout savoir sur le préservatif masculin [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur : <http://www.info-ist.fr/prevention/preservatif-masculin.html>
- ⁸⁷ Cespharm. Contraception : conseiller et accompagner, rôle du pharmacien. [Internet]. 2015. [cité 15 août 2019]. Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/content/download/38699/869899/version/15/file/Contraception+-+conseiller+et+accompagner+-+%C3%B4le+du+pharmacien+MAJ2017-+Vfinal.pdf>
- ⁸⁸ Ordre National des Pharmaciens. Le dépistage. [Internet]. 2017. [cité 17 août 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-depistage>
- ⁸⁹ URPS île de France. Réalisation du TROD des angines à streptocoque de groupe A (Streptatest®) à l'officine. [Internet]. 2017. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : <http://urps-pharmaciens-idf.fr/2015/images/stories/URPS/NEWS/docassqualite.pdf>
- ⁹⁰ L'Assurance Maladie. TDR angine : le complément indispensable à votre examen clinique. [Internet]. [cité 4 novembre 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5150/document/tdr-angine_assurance-maladie.pdf
- ⁹¹ Société Française de Biologie Clinique. Virus de la grippe : l'examen de biologie médicale. [Internet]. 2013. [cité 18 août 2019]. Disponible sur : <http://www.labtestsonline.fr/tests/influenza-grippe.html?tab=3>
- ⁹² Biosynex. Influenzatop. [Internet]. 2018. [cité 17 août 2019]. Disponible sur : https://www.biosynex.com/wp-content/uploads/2019/01/FLY_1150005_V02201811R01.pdf
- ⁹³ Académie nationale de Pharmacie. Rapport Autotests-TRODS, Rôle du pharmacien d'officine. [Internet]. 2017. [cité 9 août 2019]. Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf
- ⁹⁴ Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. International Journal of Environmental Research and Public Health. 23 déc 2018;16:27.
- ⁹⁵ ANSM – Anses – l'Assurance Maladie – Santé Publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. [Internet]. 2019. [cité 2 décembre 2019]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/content/download/169381/2214139/version/1/file/2019_Brochure_Antibior%C3%A9sistance.pdf
- ⁹⁶ Cyclamed. Comment distinguer un médicament d'un autre produit. [Internet]. 2018. [cité 15 août 2019]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/comment-trier/identification/>
- ⁹⁷ L'Assurance maladie. Aujourd'hui je vous ai diagnostiqué une infection qui ne nécessite pas d'antibiotiques. [Internet]. 2015. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/972015_ANTIBIOTIQUES_bdef_stc.pdf
- ⁹⁸ Surugue J. Rôle du pharmacien dans l'antibiorésistance : des exemples à travers le monde. [Internet]. 2017. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : http://www.ciopf.org/content/download/1188/10992/version/1/file/AG2017-7_Role+du+pharmacien+dans+l%27antibioresistance_JSrugue.pdf
- ⁹⁹ Code de la santé publique - Article L5121-25. Code de la santé publique.

¹⁰⁰ ANSM. Antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée: risque d'effets indésirables invalidants, durables et potentiellement irréversibles et restrictions d'utilisation. [Internet]. 2019. [cité 17 août 2019]. Disponible sur : https://www.anism.sante.fr/content/download/159157/2086293/version/2/file/DHPC_190410_Quinolones.pdf

¹⁰¹ Dispensation sous protocole : Thomas Mesnier confirme que 2 pathologies seront concernées [Internet]. Revue Pharma. 2020 [cité 27 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.revuepharma.fr/2020/01/dispensation-sous-protocole-thomas-mesnier-confirme-que-2-pathologies-seront-concernees/>

¹⁰² Haut Conseil de la Santé Publique. Actualisation des recommandations relatives aux BHRé. . [Internet]. 2019. [cité 20 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758>

¹⁰³ Institut Pasteur de Lille. Prévention et traitement des diarrhées. [Internet]. 2019. [cité 18 août 2019]. Disponible sur : https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/fiches_recommandations/DIARRHEES.pdf

¹⁰⁴ Ordre national des pharmaciens. Le développement professionnel continu. [Internet]. 2019. [cité 16 août 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/L-examen-de-la-capacite-a-exercer-la-pharmacie/Le-developpement-professionnel-continu-DPC>

¹⁰⁵ Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Helicobacter : qui traiter et comment en 2018 ?. [Internet]. 2018. [cité 17 août 2019]. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/helicobacter-qui-traiter-et-comment-en-2018/>

¹⁰⁶ HAS. Infection par Helicobacter pylori chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement. [Internet]. 2017. [cité 17 août 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement

¹⁰⁷ HAS. Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. [Internet]. 2016. [cité 10 février 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-rcidivante-de-la-femme

¹⁰⁸ Base de données publique des médicaments. RCP de Physiogine 0,1 pour cent, crème vaginale. [Internet]. 2015. [cité 7 octobre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68174324&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

¹⁰⁹ SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. [Internet]. 2018. [cité 7 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/spilf-comite-referentiels-iu-communautaires-2018.pptx>

¹¹⁰ Base de données publique des médicaments. RCP de ZITHROMAX 250mg, comprimé pelliculé. [Internet]. 2019. [cité 30 septembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65740799&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

¹¹¹ SPILF, GFP, GPIIP. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. [Internet]. 2011. [cité 19 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>

¹¹² Base de données publique des médicaments. RCP de DOLIPRANE 1000mg, comprimé. [Internet]. 2019. [cité 19 octobre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60234100&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

¹¹³ Cochrane. Les corticostéroïdes dans le traitement du rhume. [Internet]. 2015. [cité 19 octobre 2019]. Disponible sur : <https://www.cochrane.org/fr/CD008116/les-corticosteroides-dans-le-traitement-du-rhume>

- ¹¹⁴ Base de données publique des médicaments. RCP de ANGI-SPRAY collutoire. [Internet]. 2018. [cité 19 octobre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67056159&typedoc=R>
- ¹¹⁵ Base de données publique des médicaments. RCP de RHINOFLUIMUCIL, solution pour pulvérisation nasale. [Internet]. 2019. [cité 19 octobre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62249357&typedoc=R>
- ¹¹⁶ HAS. Anti-infectieux associés à un corticoïde en gouttes auriculaires – synthèse d’avis de la commission de la transparence. [Internet]. 2017. [cité 24 septembre 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/gouttes_auriculaires_synthese.pdf
- ¹¹⁷ Afssaps. Antibiothérapie locale en ORL. [Internet]. 2004. [cité 24 septembre 2019]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-ORL-recos-afssaps.pdf
- ¹¹⁸ Prescrire. Otite externe aiguë non compliquée : traitement antibiotique local le plus souvent. [Internet]. 2013. [cité 24 septembre 2019]. Disponible sur : <https://www.prescrire.org/fr/3/31/48598/0/NewsDetails.aspx>
- ¹¹⁹ HAS. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. [Internet]. 2019. [cité 19 janvier 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/prise_en_charge_des_infections_cutanees_bacteriennes_courantes_recommandations.pdf
- ¹²⁰ Les antiseptiques. Actualités Pharmaceutiques. 1 juin 2019;58(587):24-6.
- ¹²¹ Antibioclic. Panaris – stratégie thérapeutique. [Internet]. 2018. [cité 21 octobre 2019]. Disponible sur : <https://antibioclic.com/strategie/108/733>
- ¹²² Carmès S, Werther J-R, Dumontier C. Infections de la main et des doigts. //www.em-premium.com/data/traites/ap/14-66234/ [Internet]. 22 mai 2018 [cité 21 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.budistant.univ-nantes.fr/article/1215635/resultatrecherche/1>
- ¹²³ Lazareth, I. Ulcères de jambe infectés. Journal des Maladies Vasculaires. 1 mars 2015;40(2):113.
- ¹²⁴ Fauga, E. Prise en charge ambulatoire d’ulcères de jambe infectés : Revue de la littérature, évaluation de pratiques professionnelles et perspectives. [Thèse d’état de doctorat] .[Bordeaux, France]: Université de Bordeaux. UFR des sciences médicales ; 2014. [cité 17 octobre 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00976727/document>
- ¹²⁵ HAS. Prise en charge de l’ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement – Recommandations pour la pratique clinique. [Internet]. 2006. [cité 18 octobre 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations_finales_pdf.pdf
- ¹²⁶ HAS. La compression médicale dans les affections veineuses chroniques. . [Internet]. 2010. [cité 19 octobre 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques.pdf
- ¹²⁷ Base de données publique des médicaments. RCP de TAHOR 40mg, comprimé pelliculé. [Internet]. 2019. [cité 19 octobre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69466146&typedoc=R>
- ¹²⁸ Société Française d’Ophtalmologie. Surface oculaire – Chapitre 22 : Stratégies thérapeutiques dans les dysfonctionnements meibomiens et les blépharites. [Internet]. 2015. [cité 22 septembre 2019]. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100036.html
- ¹²⁹ Korobelnik JF, Weber M, Cohen SY. Recommandations pour la réalisation des injections intravitréennes. [Internet]. 9 avr 2009 [cité 16 septembre 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/208613#AFF2>
- ¹³⁰ Société Française d’Ophtalmologie. Recommandation : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes. [Internet]. 2019. [cité 19 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.sfo.asso.fr/professionnels/recommandation-actualisation-des-bonnes-pratiques-des-injections-intravitreennes>
- ¹³¹ Vidal. NAVITAE PLUS sol opht lubrifiante – Monographie. [Internet]. 2019. [cité 16 septembre 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/parapharmacie/195233/navitae_plus_sol_opht_lubrifiante/

¹³² COUF. Traumatismes oculaires. [Internet]. 2017. [cité 26 aout 2019]. Disponible sur : <http://couf.fr/wp-content/uploads/2016/03/Chapitre-11.pdf>

¹³³ Afssaps. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. [Internet]. 2004. [cité 19 janvier 2020]. Disponible sur : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-OPH-recos-afssaps.pdf

¹³⁴ Société Française d’Ophtalmologie. Surface oculaire – Chapitre 13 : Principes thérapeutiques, galénique. [Internet]. 2015. [cité 24 septembre 2019]. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100026.html

¹³⁵ Robert P-Y, Adenis J-P. Les kératites bactériennes. /data/revues/01815512/00220010/1104/ [Internet]. 8 mars 2008 [cité 19 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/111129>

¹³⁶ SFAR. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. [Internet]. 2018. [cité 26 aout 2019]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/antibioprophylaxie-rfe-mise-a-jour-2018.pdf>

¹³⁷ SFMU. Plaies aiguës en structure d’urgence – Référentiel de bonnes pratiques. [Internet]. 2017. [cité 26 aout 2019]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2017-rbp-plaies.pdf>

¹³⁸ Vidal. BIATAIN SILICONE, pansement hydrocellulaire alvéolé – Monographie. [Internet]. 2019. [cité 12 septembre 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/parapharmacie/184807/biatain_silicone_multisite_pans_hydrocellulaire/

¹³⁹ Insee. Dossier complet – Commune des Sables-d’Olonne (85194) | Insee [Internet]. [cité 14 janvier 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=COM-85194>

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

**Vu, le Directeur de
l'UFR,**

Nom – Prénoms : Lumineau Anaïs, Aurélie, Lydie

Titre de la thèse : Place du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'émergence des résistances aux antibiotiques

Résumé de la thèse :

La résistance aux antibiotiques représente une problématique cruciale de santé publique. Depuis le début des années 2000, une prise de conscience progressive des conséquences dramatiques de l'antibiorésistance a conduit à la mise en place de plusieurs campagnes médiatiques de lutte contre ce phénomène. Etant le seul professionnel de santé disponible sans rendez-vous, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer en matière de prévention des infections, permettant de limiter le recours aux antibiothérapies. Il peut désormais vacciner et proposer des tests de diagnostic rapide de certaines infections. Le pharmacien d'officine est le dernier maillon de la chaîne au sein du parcours de soin des patients. Son rôle est évidemment capital en terme de bon usage des antibiotiques, classe médicamenteuse omniprésente dans le quotidien officinal. En nous appuyant sur un recueil et une analyse de prescription d'antibiotiques à l'Officine, nous rappelons dans cette thèse les dernières recommandations en matière d'antibiothérapie pour les infections les plus courantes traitées en ville.

MOTS CLÉS

ANTIBIORESISTANCE, PHARMACIEN D'OFFICINE, ANTIBIOTIQUES, BON USAGE DU MEDICAMENT, SANTE PUBLIQUE, ANALYSE D'ORDONNANCES

JURY

PRÉSIDENT : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Jean-François HUON, Docteur en Pharmacie, Assistant Hospitalo-Universitaire, Enseignant en Santé Publique

Mme Stéphanie SORIN, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à la Pharmacie Saint Jean à Le Loroux-Bottereau

Adresse de l'auteur : 3 rue du pré nian 44000 NANTES