



HAL
open science

Contribution du pharmacien d'officine apportée au bon usage des antibiotiques grâce aux interventions pharmaceutiques. Exemple des pénicillines

Alison Delay

► **To cite this version:**

Alison Delay. Contribution du pharmacien d'officine apportée au bon usage des antibiotiques grâce aux interventions pharmaceutiques. Exemple des pénicillines. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01930898

HAL Id: dumas-01930898

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01930898v1>

Submitted on 22 Nov 2018

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 7 septembre 2018

par

DELAY Alison

Né(e) le 19 mars 1993

à Dieppe

Contribution du pharmacien d'officine apportée au bon usage des antibiotiques grâce aux interventions pharmaceutiques. Exemple des pénicillines.

Président du jury : *Mr GARGALA Gilles, MCU-PH*

Membres du jury : *Mme THARASSE Christine, maître de conférences*

Mme GUERARD-DETUNCQ Cécile, professeur associé universitaire

Mme CHOSSON Elizabeth, maître de conférences

Mme CHENAILLIER Catherine, pharmacien hospitalier au CHU de Rouen

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-------|--|
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Gisèle APTER | Havre | Pédopsychiatrie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Ygal BENHAMOU | HCN | Médecine interne |
| Mr Jacques BENICHOU | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mme Sophie CANDON | HCN | Immunologie |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>) | HCN | Médecine interne (gériatrie) – Détachement |
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Jean-Nicolas CORNU | HCN | Urologie |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Pierre CZERNICHOW (<i>sumombre</i>) | HCH | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphane DERREY | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Frédéric DI FIORE | CB | Cancérologie |

| | | |
|---------------------------------|-------|--|
| Mr Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| Mr Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard DUBRAY | CB | Radiothérapie |
| Mr Philippe DUCROTTE | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologie |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| Mr Olivier GULLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| Mr Didier HANNEQUIN | HCN | Neurologie |
| Mr Fabrice JARDIN | CB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato – Vénérologie |
| Mme Bouchra LAMIA | Havre | Pneumologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HB | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HB | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - Obstétrique |

| | | |
|--|-----|---|
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| M. Benoit MISSET | HCN | Réanimation Médicale |
| Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>) | HB | Pneumologie |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophthalmologie |
| Mr Philippe MUSETTE | HCN | Dermatologie - Vénérologie |
| Mr Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Horace ROMAN | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie - Pathologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépatogastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>) | HB | Pharmacologie |
| Mr Hervé TILLY | CB | Hématologie et transfusion |
| M. Gilles TOURNEL | HCN | Médecine Légale |
| Mr Olivier TROST | HCN | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>) | HCN | Pédiatrie génétique |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | HB | Service Santé Réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HB | Rhumatologie |
| Mme Marie-Laure WELTER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-----|-------------------------------------|
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Neurophysiologie |
| Mme Sophie CLAEYSSENS | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| Mr Thomas MOUREZ | HCN | Virologie |
| Mr Gaël NICOLAS | HCN | Génétique |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Laëtitia ROLLIN | HCN | Médecine du Travail |
| Mr Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| Mr David WALLON | HCN | Neurologie |

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

| | | |
|---------------------------------|-----|---------------|
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |
| Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL | UFR | Anglais |

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

| | |
|---|----------------------|
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET | Physiologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH) | Pharmacologie |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) | Statistiques |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mr Eric DITTMAR | Biophysique |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER | Pharmacologie |
| Mr Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |

| | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| Mr Hervé HUE | Biophysique et mathématiques |
| Mme Laetitia LE GOFF | Parasitologie – Immunologie |
| Mme Hong LU | Biologie |
| M. Jérémie MARTINET (MCU-PH) | Immunologie |
| Mme Marine MALLETER | Toxicologie |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie organique |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie analytique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François HOUIVET | Pharmacie officinale |

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

| | |
|-------------------------|---------------|
| Mme Anaïs SOARES | Bactériologie |
|-------------------------|---------------|

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

| | |
|----------------------------------|---------------------|
| Mme Anne-Sophie CHAMPY | Pharmacognosie |
| M. Jonathan HEDOUIN | Chimie Organique |
| Mme Barbara LAMY-PELLETER | Pharmacie Galénique |

| |
|---|
| LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES |
|---|

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Roland CAPRON | Biophysique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET | Physiologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| M. Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| Mr Serguei FETISSOV (med) | Physiologie (ADEN) |
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| M. Sylvain FRAINEAU (med) | Physiologie (Inserm U 1096) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Nicolas GUEROUT (med) | Chirurgie Expérimentale |
| Mme Rachel LETELLIER (med) | Physiologie |
| Mme Christine RONDANINO (med) | Physiologie de la reproduction |
| Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UMR 1079) |

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Remerciements

A Mr Gargala, merci d'avoir accepté de présider cette thèse.

A Mme Tharasse, merci pour votre collaboration, vos conseils et votre disponibilité. Je suis profondément reconnaissante de tout ce que vous avez su m'apporter tout au long de ce travail.

A Mme Detuncq, Mme Chosson et Mme Chenailler, merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce sujet qui me tient à cœur.

A mes parents, merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser de telles études. Merci d'avoir toujours été présents pour me soutenir, m'encourager et m'accompagner dans les moments de stress comme dans les moments de joies. Sans vous rien n'aurait été possible.

Thomas, même si tu es loin de moi, je sais que je peux compter sur toi et que tu seras toujours bienveillant envers ta petite sœur.

A ma famille et mes amis, merci d'avoir toujours été là pour moi. Vous avez su me guider tout au long du chemin qui m'a amené à cette thèse.

Clément, mon amour, merci pour ton soutien sans faille tout au long de ce travail. Merci pour tout ce bonheur que tu m'apportes au quotidien. Je t'aime.

Table des matières

| | |
|--|----------------|
| Abréviations..... | page 17 |
| Introduction..... | page 16 |
| <u>PARTIE I : Généralités</u> | page 21 |
| 1. Généralités sur l'antibiothérapie | page 22 |
| 1.1. Les antibiotiques | page 22 |
| 1.1.1. Rappel historique..... | page 22 |
| 1.1.2. Définition | page 23 |
| 1.1.3. L'émergence des résistances..... | page 23 |
| 1.1.3.1. Résistances naturelles..... | page 25 |
| 1.1.3.2. Résistances acquises..... | page 24 |
| 1.1.4. La consommation des antibiotiques actuelle en ville | page 26 |
| 1.1.4.1. Données à l'échelle régionale | page 28 |
| 1.1.4.2. Données à l'échelle nationale | page 29 |
| 1.1.4.3. Données à l'échelle internationale | page 32 |
| 1.1.5. Diverses campagnes de sensibilisation..... | page 33 |
| 1.1.5.1. Les plans nationaux en place pour sensibiliser les prescripteur...page 33 | |
| 1.1.5.2. Les campagnes de sensibilisation de la population | page 34 |
| 1.1.5.2.1. Campagne de 2002..... | page 35 |
| 1.1.5.2.2. Campagne de 2010 | page 35 |
| 2. Généralités sur les pénicillines disponibles à l'officine..... | page 37 |
| 2.1. Structure chimique..... | page 37 |
| 2.2. Mécanisme d'action | page 40 |
| 2.3. Spectre d'activité | page 40 |
| 2.4. Résistances..... | page 42 |
| 2.5. Indications thérapeutiques et posologies | page 43 |
| a. Angine aiguë de l'adulte | page 43 |
| b. Angine aiguë de l'enfant..... | page 44 |
| c. Otite moyenne aiguë de l'enfant..... | page 44 |
| d. Otite moyenne aiguë de l'adulte | page 45 |

| | |
|--|----------------|
| e. Sinusite aigüe de l'adulte | page 46 |
| f. Sinusite aigüe de l'enfant | page 47 |
| g. Exacerbation de BPCO (Broncho-pneumopathie chronique obstructive)..... | page 47 |
| h. Pneumonie aigüe communautaire de l'adulte | page 48 |
| i. Infections respiratoires basses de l'enfant | page 48 |
| j. Cystite aigue simple de la femme | page 49 |
| k. Cystite à de risques de complications..... | page 50 |
| l. Colonisation urinaire de la femme enceinte | page 51 |
| m. Cystite de la femme enceinte | page 51 |
| n. Diverticulite colique non compliquée | page 52 |
| o. Erysipèle | page 53 |
| p. Impétigo de l'enfant | page 53 |
| q. Infection du pied diabétique..... | page 54 |
| r. Infections dentaires et parodontales | page 54 |
| s. Suspicion clinique de maladie de Lyme (borréliose de Lyme) | page 55 |
| t. Infection à <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte | page 56 |
| 2.6. Spécialités disponibles en officine | page 64 |
| 2.7. Effets indésirables | page 66 |
| 2.8. Interactions médicamenteuses..... | page 68 |
| 2.9. Précautions d'emplois et contre-indications..... | page 68 |
| 3. Le pharmacien d'officine : acteur clé du bon usage des médicaments | page 70 |
| 3.1. L'intervention pharmaceutique | page 70 |
| 3.1.1. Définition | page 70 |
| 3.1.2. Présentation de la « Fiche d'intervention pharmaceutique » mise en place par la SFPC..... | page 70 |
| 3.1.3. Nature des interventions pharmaceutiques réalisées par le pharmacien d'officine | page 76 |
| 3.1.4. Le Dossier Pharmaceutique (DP) : un outil nouveau et complémentaire dans la réalisation des interventions pharmaceutiques | page 78 |
| 3.2. Conseils apportés au patient | page 80 |
| 3.2.1. Accompagnement pour une bonne observance thérapeutique | page 80 |
| 3.2.2. Prévention des effets indésirables | page 82 |

PARTIE II : Etude des interventions pharmaceutiques réalisées sur les ordonnances contenant des pénicillinespage 83

| | |
|---|-----------------|
| 1. Présentation de l'étude | page 84 |
| 1.1. Objectifs de l'étude | page 84 |
| 1.2. Présentation du questionnaire | page 84 |
| 1.3. Matériel et Méthode..... | page 88 |
| 1.3.1. Période de réalisation de l'enquête | page 88 |
| 1.3.2. Personnes ayant participé à l'enquête | page 88 |
| 1.3.3. Les outils d'aide à la réalisation d'intervention pharmaceutique..... | page 90 |
| 1.3.4. Méthode de saisie des données..... | page 91 |
| 1.4. Exemples d'ordonnances recueillies | page 93 |
| | |
| 2. Résultats | page 97 |
| 2.1. Généralités..... | page 97 |
| 2.2. Informations concernant le patient | page 100 |
| 2.2.1. Sexe | page 100 |
| 2.2.2. Age et poids | page 101 |
| 2.3. Informations concernant le prescripteur | page 104 |
| 2.3.1. Profession | page 104 |
| 2.4. Types de problèmes rencontrés | page 105 |
| 2.5. L'intervention pharmaceutique | page 108 |
| 2.5.1. Nature de l'intervention pharmaceutique | page 108 |
| 2.5.2. Devenir de l'intervention pharmaceutique | page 115 |
| | |
| 3. Discussion | Page 117 |
| 3.1. Points forts de l'étude | page 117 |
| 3.2. Limites de l'étude..... | page 119 |
| 3.3. Propositions d'autres moyens favorisant le bon usage des antibiotiques à l'officine..... | page 121 |
| 3.3.1. Réalisation des TDR en officine | page 121 |
| 3.3.2. Dispensation des comprimés à l'unité | page 121 |
| 3.3.3. Modalités de dispensation spécifiques aux antibiotiques critiques..... | page 122 |

| | |
|------------------------|----------|
| Conclusion..... | page 125 |
| Annexes..... | page 128 |
| Bibliographie..... | page 148 |
| Serment de Galien..... | page 154 |

Abréviations

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

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

APPEX : Association pour la promotion des pharmacies expérimentales

AVK : anti-vitaminique K

BGN : Bacille gram négatif

BMR : bactérie multi-résistante

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CIP : Code identifiant de présentation

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

CNAMTS : caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes

CRP : C-Reactive protein

DMP : dossier médical partagé

ECBU : examen cytbactériologique des urines

ECDC : centre européen de prévention et de contrôle des maladies

ESAC : programme Européen de surveillance de la consommation des antibiotiques

G+ : Gram positif

G- : Gram négatif

HAS : Haute autorité de santé

INR : International Normalized Ratio

IP : intervention pharmaceutique

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

NFS : numération formule sanguine

OMA : otite moyenne aigüe

PLP : protéines de liaison des pénicillines

PBN : penicillin binding protein

ROSP : rémunération sur les objectifs de santé publique

SBHA : streptocoque β hémolytique du groupe A

SPILF : société de pathologie infectieuse de langue française

SVAPC : Standardisation et Valorisation des activités de pharmacie clinique

TP : taux de prothrombine

Introduction

Ces dix dernières années en France, la consommation d'antibiotiques a augmenté de 8,6 %.¹ Ce constat est d'autant plus alarmant qu'en 2015 notre pays était à la quatrième place du classement des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe.²

Ce contexte de surconsommation d'antibiotiques est tel qu'on voit apparaître aujourd'hui des bactéries totorésistantes envers lesquelles aucun antibiotique n'est efficace. Ces bactéries sont à l'origine de véritables impasses thérapeutiques aux conséquences parfois dramatiques.

Pourtant, grâce à des campagnes de sensibilisation et des slogans fard tels que « les antibiotiques c'est pas automatique » la France a connu des périodes où la diminution de la consommation d'antibiotiques a été significative, mais l'impact de ces campagnes s'avère de courte durée.³

Dans notre pays, les antibiotiques les plus consommés, notamment en médecine de ville, appartiennent à la famille des pénicillines. Ainsi, l'amoxicilline seule représente 40,1% des prescriptions et son association avec l'acide clavulanique représente 28,8% de la consommation d'antibiotiques.

A eux deux, ces antibiotiques représentent donc 2/3 des antibiotiques prescrits en ville ce qui est considérable.⁴

Favoriser un bon usage des antibiotiques afin de limiter l'antibiorésistance doit commencer par une utilisation mesurée des pénicillines. Or, ces dix dernières années, les pénicillines constituent la seule famille d'antibiotiques dont le nombre de prescriptions en ville a

¹ Mugat S, Berger-Carbonne A, et et al., « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ».2017

² Mugat S, Berger-Carbonne A, et et al.2017

³ CARLET Jean et Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « Tous ensemble sauvons les antibiotiques ».2015

⁴ ANSM, « La consommation d'antibiotiques en France en 2016 ». 2017

augmenté (+ 35,5%).⁵

C'est dans ce contexte d'antibiorésistance que tous les professionnels de santé doivent s'unir pour optimiser l'usage des antibiotiques.

Depuis 2009 et la loi HPST de nouvelles missions sont attribuées au pharmacien d'officine comme la réalisation d'interventions pharmaceutiques. Elles permettent au pharmacien de notifier toute intervention réalisée sur une ordonnance afin de mettre en avant son travail quotidien d'analyse de prescriptions.

C'est en constatant l'évolution inquiétante de l'antibiorésistance dans notre pays et en prenant connaissance des nouvelles missions attribuées au pharmacien que nous nous sommes posés la question suivante : comment le pharmacien d'officine peut-il optimiser l'usage des antibiotiques et notamment lutter contre l'antibiorésistance ?

Grâce à l'étude des interventions pharmaceutiques réalisées par les étudiants de 6^{ème} année d'officine sur des ordonnances contenant des pénicillines, nous allons déterminer l'impact que peut avoir le pharmacien d'officine sur le bon usage des antibiotiques et explorer les moyens lui permettant de jouer pleinement son rôle d'acteur de santé publique.

⁵ Mugat S, Berger-Carbone A, et et al., « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ».2017

PARTIE I : Généralités.

1. Généralités

1.1. Les antibiotiques

1.1.1. Rappel historique

En 1929, Alexander Fleming a mis en évidence les capacités d'une substance obtenue à partir de la fermentation d'un champignon à inhiber la croissance bactérienne. Ce champignon, le *Penicillium notatum*, donnera son nom à ce qui allait révolutionner la prise en charge des maladies infectieuses : la pénicilline.⁶

La révolution ne se mettra en marche qu'en 1943, date à laquelle la pénicilline a commencé à être utilisée à large échelle. De par son efficacité, son utilisation devient rapidement conséquente au point que l'on considère à l'époque la pénicilline comme miraculeuse.

Flemming avait alors pressenti les limites d'une telle utilisation en déclarant en 1945 : « L'utilisation abusive de la pénicilline pourrait conduire à la propagation de formes mutantes de bactéries qui résisteront au nouveau médicament miracle »⁷

Il avait raison, en effet, très rapidement on a vu apparaître la résistance de *Staphylococcus aureus*. Aujourd'hui, quasiment toutes les souches de cette bactérie sont résistantes à la pénicilline.⁸

La découverte de la pénicilline a malgré tout eu un bénéfice majeur dans notre vie quotidienne puisque auparavant les maladies infectieuses représentaient la première cause de décès en France contrairement à aujourd'hui où ce type de pathologie est responsable de 2% des décès recensés dans notre pays.^{9,10}

⁶ Collectif, *Antibiotique 1: Précis de pharmacie pratique*. 1991

⁷ CARLET Jean et Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « Tous ensemble sauvons les antibiotiques ». 2015

⁸ Bouvet, *Guide d'antibiothérapie pratique*. 2010

⁹ ANSES (Anne Chevance, Emilie Gay et al.) « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable ». 2016

¹⁰ CARLET Jean et Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « Tous ensemble sauvons les antibiotiques ».2015

1.1.2. Définition

Un antibiotique est défini comme une substance naturelle ou de synthèse qui entraîne soit la destruction des bactéries (antibiotique bactéricide), soit l'inhibition de la croissance des bactéries (antibiotique à activité bactériostatique).

Précisons ici qu'un même antibiotique peut exercer une action bactériostatique ou bactéricide selon la dose utilisée.

L'activité intrinsèque d'un antibiotique se définit par le rapport CMB / CMI.

La CMI représente la concentration minimale inhibitrice, c'est-à-dire la plus faible concentration en antibiotique responsable de l'inhibition de la croissance d'une souche bactérienne.

La CMI est donc une valeur indicative du pouvoir bactériostatique d'un antibiotique.

Au contraire, la CMB (concentration minimale bactéricide) représente une bonne valeur indicative du pouvoir bactéricide d'un antibiotique. La CMB représente en effet la plus faible concentration d'antibiotique entraînant de la mort de 99,99% de bactéries.

Le problème majeur des antibiotiques est qu'ils agissent sur la ou les bactéries responsables des infections mais également sur toutes les bactéries présentes dans notre organisme et dans notre environnement. Or, ces dernières sont non pathogènes et sont nécessaires au bon fonctionnement de notre organisme. ¹¹

1.1.3. L'émergence des résistances

Comme l'avait prédit Fleming, les premières résistances aux antibiotiques sont apparues dès 1940, soit 12 ans après la découverte de la pénicilline. ¹²

A l'heure actuelle, on définit deux types de résistances :

- Les résistances naturelles
- Les résistances acquises, beaucoup plus problématiques, pour lesquelles des bactéries initialement sensibles à un antibiotique développent au cours du temps des gènes de résistance envers ce dernier.

¹¹ ANSES (Anne Chevance, Emilie Gay et al.) « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable ».2016

¹² ANSES (Anne Chevance, Emilie Gay et al.) 2016

En raison de l'émergence de résistances aux antibiotiques, la situation est devenue alarmante. Ainsi, en 2012, 12 500 décès en France ont été causés par des infections à bactéries multirésistantes (BMR).¹³ L'ECDC (European Centre for Disease prevention and Control) a défini une BMR comme étant une « bactérie résistante à au moins un antibiotique dans au moins trois classes thérapeutiques différentes ».¹⁴

Depuis quelques années on voit également apparaître dans des établissements de santé des bactéries dites « toto résistantes » qui sont la cause d'impasses thérapeutiques aux conséquences parfois dramatiques.

Prenons l'exemple particulièrement inquiétant du pneumocoque. Si *Streptococcus pneumoniae* présentait, dans les années 80 une résistance quasiment nulle à la pénicilline, on a pu constater qu'en 2002, 48% des souches étaient devenues résistantes à la pénicilline.¹⁵

La problématique de l'antibiorésistance est telle que le rapport rédigé en novembre 2016 par l'ANSES, l'ANSM et Santé publique France nous alarme et prévoit que d'ici 2050 les maladies infectieuses pourraient de nouveau représenter la première cause de mortalité en France.¹⁶

En parallèle, la recherche de nouveaux antibiotiques a considérablement ralenti. Entre 2000 et 2015, on dénombre seulement 12 nouvelles substances ou associations de substances commercialisées contre 34 arrêts de commercialisation.

Promouvoir la recherche est d'ailleurs un des principaux objectifs du « plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 »¹⁷

La France n'est pas la seule à agir. L'Europe a en effet mis en place un plan dénommé « plan COMBACTE » (Combatting bacterial resistance in Europe) qui vise à combattre la résistance bactérienne en Europe notamment en favorisant la recherche de nouvelles molécules. Ce plan

¹³ ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) ».

¹⁴ CARLET Jean et Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « Tous ensemble sauvons les antibiotiques ».2015

¹⁵ HAS (Haute autorité de Santé), « Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours ».2014

¹⁶ ANSES (Anne Chevance, Emilie Gay et al.) « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable ».2016

¹⁷ Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011 - 2016 ».2011

encourage ainsi la réalisation de nouveaux essais cliniques pour tenter d'agir contre l'avancée inquiétante de l'antibiorésistance, phénomène qui ne touche pas uniquement notre pays. ¹⁸

1.1.3.1. Résistances naturelles

Cette résistance est innée et représente donc le marqueur d'identité des bactéries.

C'est par exemple le cas des BGN qui sont naturellement résistants aux glycopeptides ou encore des entérocoques qui sont naturellement résistants aux céphalosporines. ¹⁹

1.1.3.2. Résistances acquises

Les résistances acquises concernent les souches initialement sensibles à un antibiotique et qui deviennent brutalement ou au cours du temps, résistantes à ce dernier .

On distingue deux types de résistances acquises :

- Les résistances acquises d'origine chromosomique. Cette catégorie de résistance ne représente que 10% des cas et est caractérisée par une modification de chromosomes qui s'acquiert progressivement au cours du temps et peut être facilement combattue par l'association de plusieurs antibiotiques.

- Les résistances acquises d'origine extra-chromosomique représentent 90% des résistances acquises. Ces résistances sont beaucoup plus difficiles à combattre. En effet, l'apparition de ce type de résistance est brutale. On voit apparaître des résistances multiples qui peuvent être à l'origine d'un échec thérapeutique. Précisons ici que ce type de résistance, à la différence de la résistance d'origine chromosomique, est transférable par simple contact entre les bactéries. Ceci est à l'origine d'un pouvoir de dissémination majeur pouvant être à l'origine d'un véritable danger en thérapeutique.

L'apparition de résistances est directement corrélée à la surconsommation d'antibiotiques et à leur mésusage. Effectivement, une mauvaise utilisation des antibiotiques crée une pression de sélection à l'origine de l'acquisition de résistances.

¹⁸ ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) ».

¹⁹ Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT), *E.PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2018 26ème édition.2017*

Cette pression de sélection élimine les bactéries sensibles et permet l'émergence de bactéries devenues résistantes aux antibiotiques.²⁰

1.1.4. La consommation des antibiotiques actuelle en ville

Le secteur de ville représente un point majeur de la consommation des antibiotiques. En effet si on compare le secteur hospitalier au secteur de la ville en terme d'unités vendues (nombre de boîtes) en 2015, on remarque que le secteur hospitalier, avec 17,8 millions d'unités vendues en 2015 est très largement en dessous du secteur de ville avec ses 123,8 millions d'unités.²¹

Dans cette partie, nous allons nous consacrer uniquement au secteur de ville.

Pour avoir des données chiffrées, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis en place la DDJ (Dose Définie Journalière) aussi appelée DDD (Defined Daily Dose). La DDJ représente une « posologie quotidienne de référence pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale de chaque molécule ».²²

Précisons ici que les valeurs des DDJ sont disponibles dans un tableau accessible gratuitement et mis à jour quatre fois par an sur le site <http://www.sante.gouv.fr>, la dernière mise à jour datant d'octobre 2017.

Pour mieux comprendre et illustrer nos propos, prenons l'exemple de l'amoxicilline. La DDJ de l'amoxicilline est de 1 gramme et on dénombre en moyenne 14 millions de boîtes vendues par an.

Ainsi, le nombre de DDJ annuelles pour cette molécule est de $(14\ 106 \times 12 \times 0.500) / 1 = 84\ 10^6$ DDJ, soit 84 millions de jours de traitement à la posologie de 1 gramme.²³

²⁰ HAS (Haute autorité de Santé), « Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours ». 2014

²¹ ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) ».

²² ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) ».

²³ Serge Alfandari, Centre hospitalier de Tourcoing et al., « Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville établi dans le cadre des travaux du Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (version 2006) ».

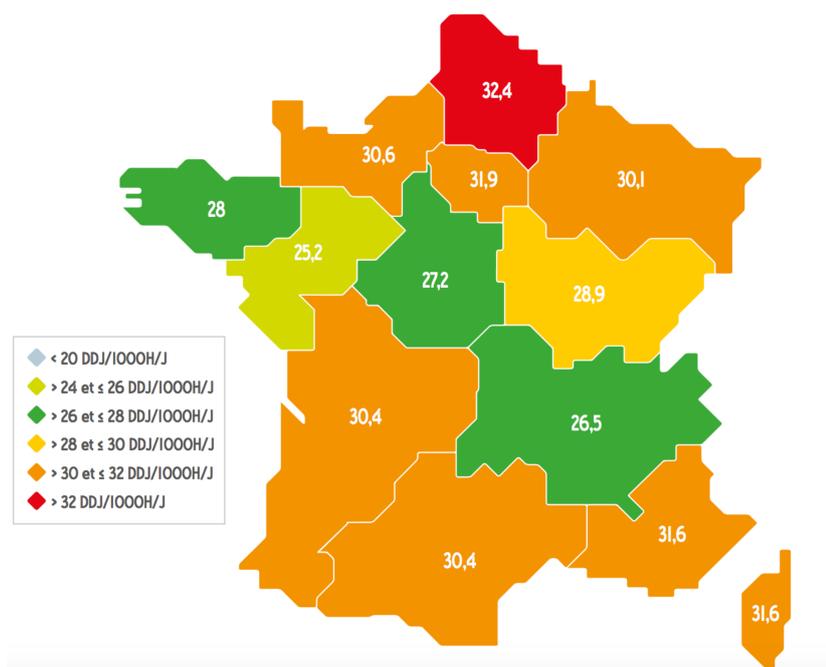
La DDJ est donc une unité de comparaison de la consommation des antibiotiques internationalement reconnue qui permet de comparer la consommation de médicaments entre différentes populations. Précisons que cet outil a été validé par le programme Européen de surveillance de la consommation des antibiotiques (ESAC).

Il est cependant important de comprendre que la DDJ est un outil de comparaison et ne prend pas en compte les recommandations de posologie. Ainsi, la DDJ ne correspond pas toujours à la dose utilisée en pratique par nos patients.

Enfin, notons que la DDJ base sa comparaison sur un nombre de boîtes, or dans notre pays, il arrive que les conditionnements ne correspondent pas à la posologie prescrite par le médecin. Par conséquent, il est fréquent de délivrer une boîte d'antibiotique qui ne sera pas consommée dans son intégralité, mais qui sera prise en compte dans la DDJ.

La DDJ représente un excellent moyen de comparaison de données à l'échelle régionale mais aussi internationale. En effet, elle prend en compte le nombre d'habitants de chaque pays / région : on parle toujours de DDJ pour 1 000 habitants (DDJ/1000H/J). Elle permet donc de calculer la consommation de chaque molécule en fonction du nombre d'unités vendues et en fonction du nombre d'habitants.

1.1.4.1. Données à l'échelle régionale



***Carte représentant la consommation régionale d'antibiotiques
en France en 2015***²⁴

Comme nous pouvons le constater sur la carte ci-dessus, les disparités en terme de consommation d'antibiotiques en France sont nombreuses.

Précisons qu'en 2015, une réforme administrative a fait passer le nombre de régions en France de 22 à 14 ce qui change un peu la carte présentée ci-dessus mais globalement c'est dans la région Hauts de France que la consommation d'antibiotiques est la plus importante (même si l'ajout de la Picardie a fait diminuer la DDJ / 1000 habitants du Nord- Pas de Calais).

La seconde région qui consomme le plus d'antibiotiques en France est la région Ile de France, avec une DDJ qui avoisine les 32 DDJ/ 1000 habitants.

A l'inverse, c'est dans la région Pays de la Loire que la consommation d'antibiotiques en France est la plus faible avec 25,2 DDJ /1000 habitants.

²⁴ ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) ».

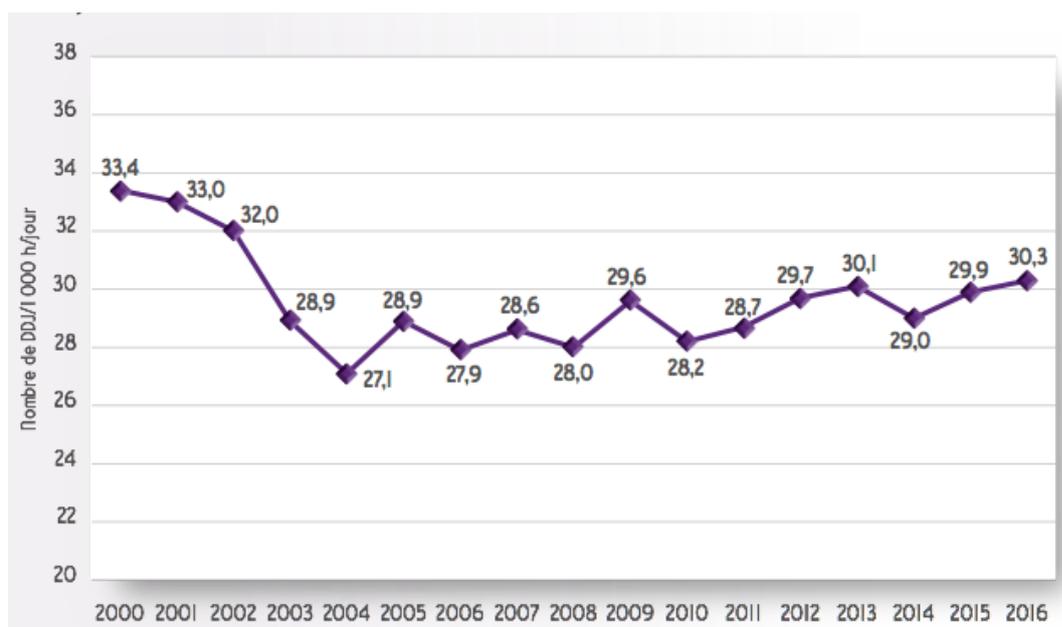
Quant à notre région, la Normandie, avec une DDJ / 1000 habitants de 30,6, elle représente la quatrième région où la consommation d'antibiotiques est la plus importante en France.

1.1.4.2. Données à l'échelle nationale

La grande majorité des antibiotiques consommés en France le sont en ville. Ainsi, on estime qu'environ 93% des antibiotiques sont prescrits en médecine de ville alors que seulement 7% le sont en établissement de santé.

En France, dans le secteur rural, la Dose Définie Journalière (DDJ) est de 30,3 DDJ pour 1 000 habitants en 2015. Ce qui est inquiétant, c'est que cette valeur était de 28,1 DDJ pour 1 000 habitants en 2005.

Entre 2005 et 2015 la consommation d'antibiotiques en France a donc augmenté, mais si on regarde sur une plus grande période entre 2000 et 2016 on constate alors une diminution de la consommation de 3,1 %. Nous avons donc une diminution globale, contrebalancée par une nouvelle hausse qui a eu lieu en ville depuis quelques années. En effet, la consommation d'antibiotiques en ville a augmenté de 5,6% entre 2011 et 2016.



Graphique représentant l'évolution de la consommation d'antibiotiques en ville entre 2000 et 2016²⁵

²⁵ ANSM, « La consommation d'antibiotiques en France en 2016 ».2017

Le graphique ci-dessus met en avant la diminution globale de la consommation des antibiotiques depuis 16 ans. Il permet aussi de constater l'impact qu'ont eu les diverses campagnes de sensibilisation qui seront abordées un peu plus tard dans cette thèse. (cf 1.1.5 *Diverses campagnes de sensibilisation*).

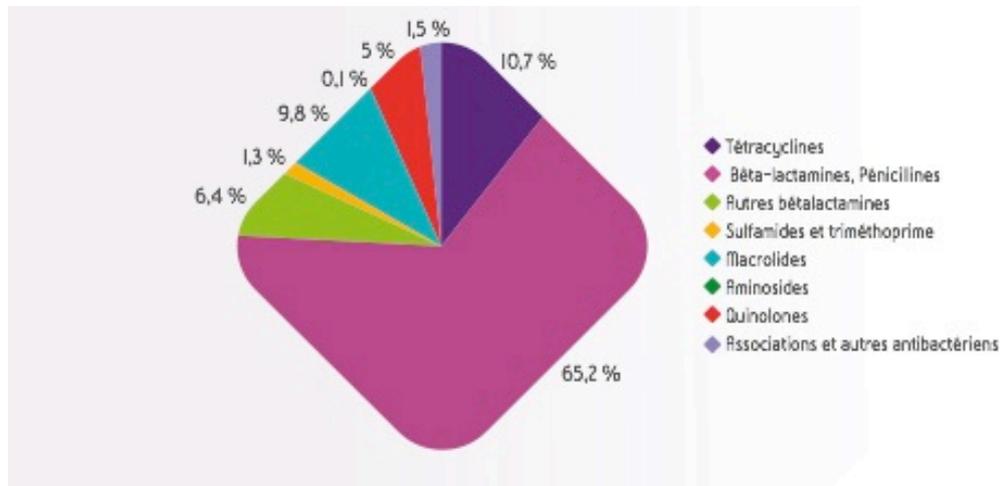


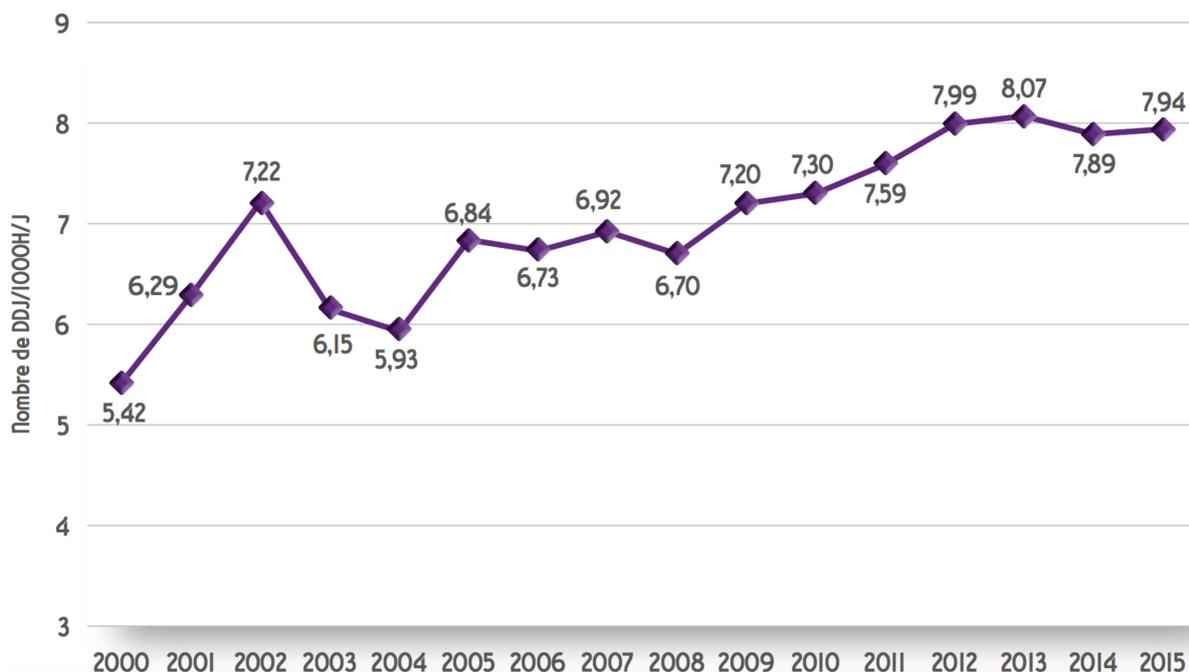
Schéma représentant le pourcentage, mesuré en nombre de DDJ, par famille de la consommation d'antibiotiques en ville en 2016²⁶

Comme nous pouvons le voir ci-dessus, parmi les antibiotiques les plus consommés en France, on trouve en tête la famille des pénicillines. En effet, plus de 65% des antibiotiques prescrits en médecine de ville contiennent de l'amoxicilline, soit seule dans 37,6% des cas soit associée avec de l'acide clavulanique dans 24,1% des cas.

Ce qui est particulièrement alarmant, c'est que le nombre de prescriptions d'amoxicilline-acide clavulanique est considérable alors que cet antibiotique est classé parmi les « antibiotiques critiques » car particulièrement générateur de résistances.

La consommation de pénicillines est à la hausse alors que toutes les autres classes d'antibiotiques sont en diminution.

²⁶ ANSM.2017



Graphique représentant l'évolution de la consommation de l'association amoxicilline-acide clavulanique entre 2000 et 2015 ²⁷

Comme le montre le graphique ci-dessus, le nombre de DDJ concernant l'association amoxicilline- acide clavulanique a augmenté de plus de 2,5 DDJ pour 1000 habitants passant de 5,42 DDJ / 1000 habitants en 2000 à 7,94 DDJ/ 1000 habitants en 2015.

Sur la période comprise entre 2006 et 2016, on remarque que la consommation de céphalosporines de 3^{ème} génération a diminué de 8,9%, celle des fluoroquinolones de 30,5% ou encore celle des tétracyclines a diminué de 2,6%. La seule famille dont la consommation a augmenté pendant ces dix années est celle des pénicillines avec une hausse de 35,3%. ^{28 29}

Pour conclure, nous pouvons faire le constat qu'aujourd'hui, l'augmentation de la consommation des antibiotiques en ville est due exclusivement à la famille des pénicillines.

²⁷ ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) ».

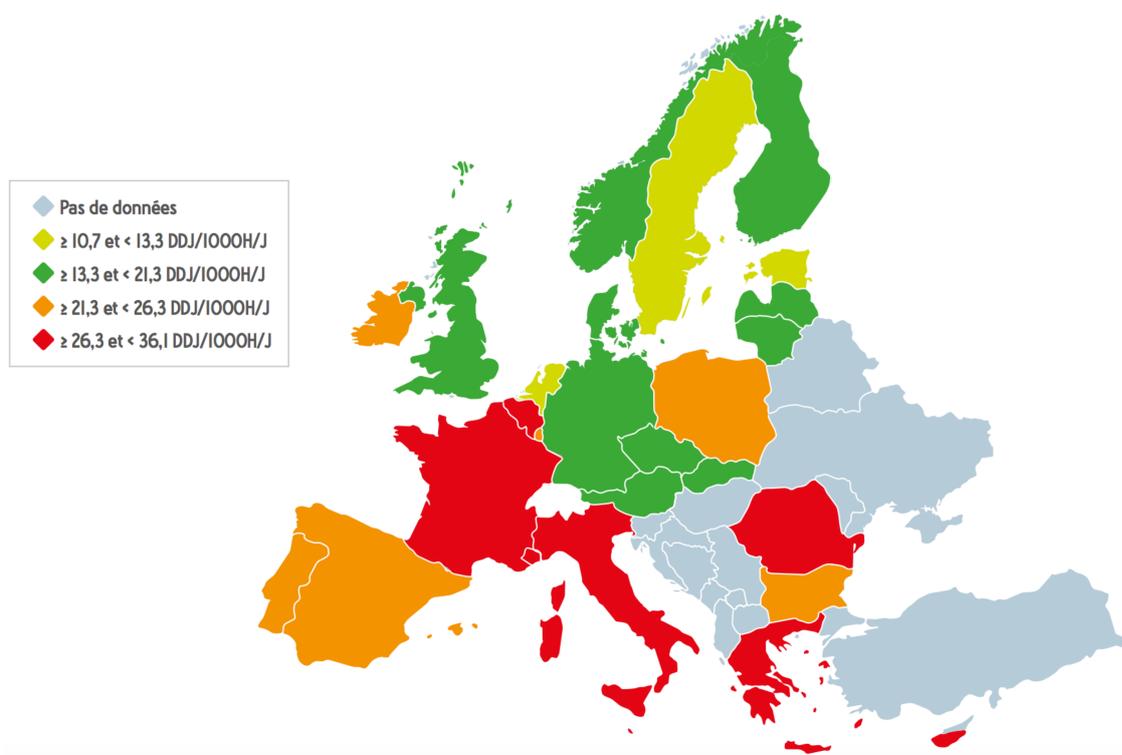
²⁸ ANSES (Anne Chevance, Emilie Gay et al.) « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable ».2016

²⁹ Mugat S, Berger-Carbonne A, et et al., « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ».2017

1.1.4.3. Données à l'échelle internationale

| Pays | 2000 | 2002 | 2004 | 2006 | 2008 | 2010 | 2012 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Allemagne | 13,6 | 12,7 | 13,0 | 13,6 | 14,5 | 14,9 | 14,9 | 14,6 | 14,3 | 14,1 |
| Belgique | 25,3 | 23,8 | 22,7 | 24,2 | 27,7 | 28,4 | 29,8 | 28,4 | 29,3 | 27,5 |
| Bulgarie | 20,2 | 17,3 | 16,4 | 18,1 | 20,6 | 18,2 | 18,5 | 21,2 | 21,4 | 19,8 |
| Chypre | n.d. | n.d. | n.d. | 31,9 | 33,7 | 31 | 29,7 | 26,1 | 31,1 | 33,0 |
| Espagne | 19,0 | 18,0 | 18,5 | 18,7 | 19,7 | 20,3 | 20,9 | 21,6 | 22,2 | 23,0 |
| France | 33,4 | 32,0 | 27,1 | 27,9 | 28,0 | 28,2 | 29,7 | 29,0 | 29,9 | 30,3 |
| Grèce | 31,7 | 32,8 | 33,0 | 41,1 | 45,2 | 39,4 | 31,9 | 34,0 | 36,1 | 36,3 |
| Italie | 24,0 | 24,3 | 24,8 | 26,7 | 28,5 | 27,4 | 27,6 | 27,8 | 27,5 | 26,9 |
| Pays-Bas | 9,8 | 9,8 | 9,7 | 10,8 | 11,2 | 11,2 | 11,3 | 10,6 | 10,7 | 10,4 |
| Pologne | 22,6 | 21,4 | 19,1 | n.d. | 20,7 | 21 | 19,8 | 22,8 | 26,2 | 24,0 |
| Royaume-Uni | 14,3 | 14,8 | 15,0 | 15,3 | 17,0 | 18,6 | 20,1 | 20,9 | 20,1 | 19,6 |
| Suède | 15,5 | 15,2 | 14,5 | 15,3 | 14,6 | 14,2 | 14,1 | 13,0 | 12,3 | 12,0 |

*Tableau comparatif de la consommation d'antibiotiques en ville en DDJ / 1000 habitants au sein de divers pays européens.*³⁰



*Carte représentant la consommation d'antibiotiques dans le secteur de la ville en Europe en 2015.*³¹

³⁰ ANSM, « La consommation d'antibiotiques en France en 2016 ».2017

Si on se rapporte une nouvelle fois la consommation à la dose définie journalière, la moyenne en Europe se situe à 22,1 DDJ pour 1 000 habitants en 2015 contre 20,3 DDJ / 1000 habitants en 2000. On a donc une légère hausse de la consommation d'antibiotiques en Europe sur les 15 dernières années, ce qui s'oppose au cas de la France où la consommation a diminué depuis 2000, même si le chiffre de 29,9 DDJ/ 1000 habitants atteint en 2015 reste toujours supérieur à la moyenne Européenne.

Dans le cas particulier de l'association amoxicilline – acide clavulanique, il existe des différences très importantes selon les pays. Comme nous avons pu le voir précédemment cette association particulièrement génératrice d'antibiorésistance est très utilisée en France. Elle représente même le deuxième antibiotique le plus utilisé derrière l'amoxicilline seule, ce qui est loin d'être le cas chez nos voisins.

Le contraste est saisissant entre les pays du nord et les pays du Sud de l'Europe. En effet, en Norvège l'association amoxicilline- acide clavulanique est réservée à l'usage hospitalier alors qu'au sud de l'Europe, en Espagne ou encore au Portugal, près de 40% des antibiotiques délivrés correspondent à cette association.³²

1.1.5. Diverses campagnes de sensibilisation

1.1.5.1. Les plans nationaux en place pour sensibiliser les prescripteurs

En 2011, le ministre en charge de la santé a publié un « plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 » destiné aux professionnels de santé.³³

Ce document présente dans une première partie la situation actuelle en ce qui concerne la consommation des antibiotiques en France. Elle met aussi l'accent sur l'impact positif qu'ont eu les diverses campagnes de sensibilisation de la population menées depuis 2002.

Dans une seconde partie, il présente les actions qui pourront être mises en œuvre par les professionnels de santé. Ce sont ainsi plus de vingt actions qui sont présentées parmi lesquelles on retrouve à titre d'exemple :

³¹ ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) ».

³² ANSM.2017

³³ Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011 - 2016 ».2011

- « Action n°3 : développer les tests rapides d'orientation diagnostique sur les agents microbiens et généraliser leur utilisation »
- « Action n°9 : informer et sensibiliser le grand public »
- « Action n°11 : surveiller la consommation d'antibiotiques »

Il est ensuite présenté dans le détail aux professionnels de santé les divers moyens possibles à mettre en œuvre pour réaliser ces actions afin de contribuer au bon usage des antibiotiques.

En juin 2015, des propositions pour la préservation des antibiotiques ont été mises en œuvre dans un rapport nommé « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques ». ³⁴

Ce rapport écrit par le docteur Jean Carlet et Pierre Le Coz et publié par le ministère de la santé est également destiné aux professionnels de santé.

A la différence du « plan national d'alerte sur les antibiotiques », ce rapport ne propose pas d'actions à mettre en œuvre par les professionnels de santé. En revanche, il met davantage l'accent sur le coût de l'antibiorésistance ou encore sur l'impact que peut avoir l'antibiorésistance sur l'environnement.

1.1.5.2. Les campagnes de sensibilisation de la population

Depuis le début des années 2000, la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) met en place diverses campagnes afin de sensibiliser la population au bon usage des antibiotiques.

Ainsi de 2002 à nos jours ce sont 4 grandes campagnes de sensibilisation qui ont été successivement mises en œuvre :

- 2002 - 2005 : « les antibiotiques c'est pas automatiques »
- 2005 – 2008 : « Viral, pas d'antibiotiques »
- 2009 – 2011 : « Les antibiotiques, utilisés à tort ils deviendront moins forts »
- 2015 – 2018 « Les antibiotiques, juste ce qu'il faut »

Nous allons maintenant détailler les deux campagnes qui ont eu le plus d'impact auprès du grand public.

³⁴ CARLET Jean et Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « Tous ensemble sauvons les antibiotiques ».2015

1.1.5.2.1. Campagne de 2002

Au début des années 2000, la consommation des antibiotiques en France était très importante avec une DDJ en 2000 supérieure à 33.³⁵

C'est dans ce contexte qu'a été mise en place, de 2002 à 2005, la première campagne de sensibilisation de la population pour un usage raisonné des antibiotiques.

Cette campagne, dirigée par la CNAMTS avait 2 cibles :

- Le grand public au moyen d'un slogan qui reste encore aujourd'hui ancré dans la mémoire de la population française : « les antibiotiques, c'est pas automatique »
- Les médecins qui, durant cette campagne, ont reçu la visite de délégués de l'assurance maladie pour les aider à prescrire les antibiotiques de façon plus raisonnée.

Cette campagne de 2002 a été un vrai succès, avec pour conséquence une diminution rapide et majeure de la consommation des antibiotiques en ville qui est alors passée de 32 DDJ/ 1000 habitants en 2002 à 27,1 DDJ / 1000 habitants en 2004.

Il faut dire que les moyens mis en œuvre étaient considérables. Avec un budget de 7 millions d'euros, la CNAMTS a touché toute la population via des affiches dans les lieux publics mais aussi principalement grâce à des spots télévisuels et radiographiques.³⁶

Cette campagne de 2002 reste encore aujourd'hui celle qui a eu le plus grand impact en terme de diminution de la consommation d'antibiotiques.

1.1.5.2.2. Campagne de 2010

En 2010, une nouvelle campagne est lancée avec pour slogan « les antibiotiques, utilisés à tort ils deviendront moins fort ».

Une fois encore, cette campagne est destinée aux professionnels de santé, mais également à la population.

Axée principalement sur l'explication du phénomène de la résistance bactérienne des antibiotiques, elle a permis une meilleure compréhension par tous de ce phénomène.

³⁵ ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) ».

³⁶ CARLET Jean et Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, « Tous ensemble sauvons les antibiotiques ».2015

Elle a également mis l'accent sur des pathologies courantes telles que les angines ou les rhinopharyngites ce qui a permis au grand public de prendre conscience qu'une antibiothérapie ne doit pas toujours être mise en place, car bien souvent la pathologie est d'origine virale.

Avec un budget important de plus de 10 millions d'euros, cette campagne a permis une diminution de la consommation des antibiotiques en ville passant de 29,6 à 28,2 DDJ par jour pour 1000 habitants entre 2009 et 2010.

Cette diminution a malheureusement été éphémère puisque dès 2011, les chiffres de la consommation des antibiotiques sont repartis à la hausse atteignant même en 2013 le chiffre de 30,1 DDJ / jour pour 1000 habitants ce qui est supérieur à la consommation constatée au début de cette campagne de 2010.

Pour conclure, nous pouvons dire que toutes les campagnes de sensibilisation de la population ont eu pour conséquence une diminution de la consommation des antibiotiques, même si cette dernière a été parfois éphémère.

Ceci nous prouve qu'en l'absence de communication touchant à la fois le grand public mais aussi les professionnels de santé, la consommation des antibiotiques augmente.

Mettre en place des campagnes de sensibilisation représente certes un coût important pour les autorités mais il est contrebalancé par une diminution de la consommation des antibiotiques.

De plus, une diminution de la consommation d'antibiotique induit une moindre antibiorésistance et donc d'une diminution du nombre d'hospitalisations causées par des échecs thérapeutiques.

Investir dans les campagnes de sensibilisation semble être un moyen efficace pour diminuer la consommation d'antibiotique et l'antibiorésistance.

Ajoutons qu'en parallèle de ces campagnes, il existe également des journées d'actions pour la lutte contre l'antibiorésistance. Ainsi le 18 novembre 2016 s'est déroulée la « Journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques ». Lors de cette journée, l'objectif était de mettre en avant la problématique que constitue la résistance bactérienne auprès des acteurs de santé afin de permettre un meilleur usage des antibiotiques.³⁷

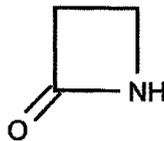
³⁷ ANSES (Anne Chevance et al.) « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable ». 2016

2. Généralités sur les pénicillines disponibles à l'officine

2.1. Structure chimique

Les pénicillines, tout comme les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames appartiennent au groupe des bêta-lactamines.

Toutes ces familles ont en commun une structure chimique de base indispensable à leur activité : le cycle β -lactame.³⁸



Représentation du cycle β -lactame.

Le cycle β -lactame correspond au cycle tétragonal azetidine porteur d'une fonction amide intra-cyclique.

Un second cycle accolé au cycle β -lactame permet de distinguer les diverses familles de β -lactamines.

Dans le cas des pénicilles, il s'agit d'un cycle thiazolidine composé de cinq sommets.

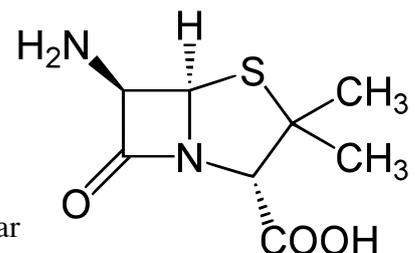
La fusion du cycle β -lactame au cycle pentagonal thiazolidine forme le noyau pénème.

L'action de pénamidases sur ce cycle pénème entraîne une hydrolyse de la fonction amide extra-cyclique et permet l'obtention de la structure commune à toutes les pénicillines : l'acide 6-amino-pénicillanique (6-APA).

C'est ainsi que toutes les pénicillines dérivent de ce 6-APA.

Représentation de la structure de l'acide 6-amino-pénicillanique (6-APA)

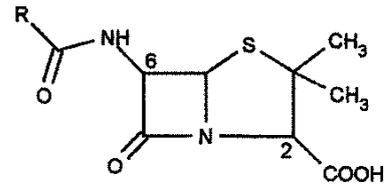
Les différentes pénicillines dérivent de cette structure de 6-APA par acylation de la fonction amine.



³⁸ Vincent Bianchi et Sarra El Anbassi, *Médicaments*.201

Ainsi, les différentes pénicillines se différencient uniquement par la nature d'un substituant R porté par la fonction amide extra-cyclique.

Représentation de la structure générale des pénicillines:
l'acide acylamino-pénicillanique.



Pour les pénicillines dites naturelles, R est un substituant benzyl (benzylpénicilline également appelée pénicilline G) ou un substituant phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V).

Pour les pénicillines hémisynthétiques, la fonction R est variable à l'infini.
Les pénicillines hémisynthétiques sont réparties en deux grands groupes:

- Les pénicillines du groupe II correspondant aux pénicillines M.
- Les pénicillines du groupe III renfermant les aminopénicillines, les carboxypénicillines, l'ureidopénicilline et une aminopénicilline.

Tout au long de cette thèse, nous allons nous consacrer uniquement aux familles de pénicillines disponibles en ville c'est à dire les pénicillines naturelles, les pénicillines M, les aminopénicillines et l'amidinopénicilline.

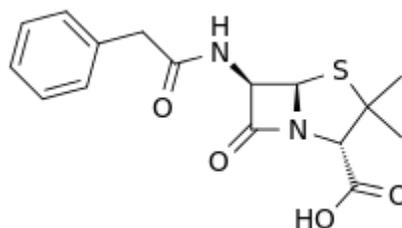
Nous allons maintenant présenter la structure chimique du substituant R pour ces différentes pénicillines.

Structure chimique de la pénicilline G (benzathine benzylpénicilline) :

La pénicilline G présente un substituant R benzyl, il s'agit de la benzylpénicilline.

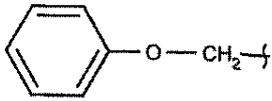
La pénicilline G est instable en milieu acide, c'est pourquoi elle est administrée uniquement par voie parentérale sous forme de sel.

Représentation de la benzylpénicilline



Structure chimique de la pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline) :

La pénicilline V est également appelée phénoxyéthylpénicilline.

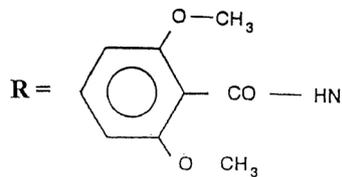


Représentation du substituant phénoxyéthyl

Ce substituant est électroattracteur ce qui permet à la pénicilline V d'être stable en milieu acide et de pouvoir être administrée par voie orale.

Structure chimique des pénicillines M (Cloxacilline / Oxacilline) :

Les pénicillines M, possèdent un substituant R isoxazolyl-phényl. Ce substituant volumineux leur permet de résister à l'action des pénicillinasés et de restaurer une activité sur les souches de *Staphylococcus aureus* méti-S.



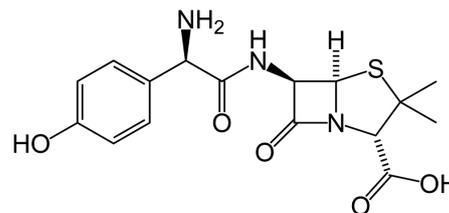
Représentation du substituant isoxazolyl-phényl

Ce substituant R étant attracteur d'électrons, les pénicillines M sont stables en milieu acide.

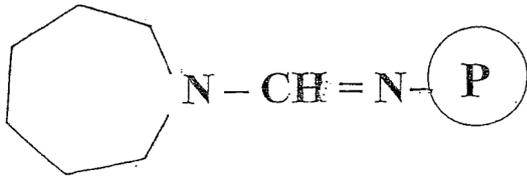
Structure chimique des pénicillines du groupe A (Amoxicilline / Ampicilline) :

Cette famille possède une structure dérivée de la pénicilline G par substitution d'une fonction amine primaire. Ce substituant R permet d'élargir le spectre des aminopénicillines à quelques bacilles Gram,- (cf 1.2.3 spectre d'activité).

Représentation des pénicillines du groupe A



Structure chimique des amidinopénicillines (Pivmécillinam) :



Dans la structure des amidinopénicillines, la chaîne amide en 6 est remplacée par une chaîne amidine. Cette modification a des conséquences sur le spectre d'activité de cette famille qui est très étroit et limité uniquement à des bacilles Gram -.

2.2. Mécanisme d'action

Les pénicillines ont pour cible la paroi bactérienne.

Elles agissent en provoquant une inhibition complète et irréversible de la synthèse de la paroi bactérienne, élément indispensable à la survie d'une bactérie.

Le mécanisme d'action des pénicillines repose avant tout sur l'interaction entre les protéines de liaison des pénicillines (= PLP, appelées aussi PBN (penicillin binding protein)) et les β -lactamines.

Pour rappel, les PLP sont des enzymes jouant un rôle clé dans la synthèse du peptidoglycane, constituant majeur de la paroi bactérienne.

Cette liaison antibiotique / PLP est à l'origine d'une inhibition de la biosynthèse ainsi que d'un remodelage du peptidoglycane par l'inhibition des fonctions de transpeptidation : c'est l'effet bactériostatique.

Les pénicillines possèdent également un effet bactéricide, c'est à dire qu'elles tuent 99,9% des bactéries présentes après 24 heures d'exposition. Cet effet bactéricide repose sur une interaction avec le système de régulation de l'activité des autolysines.³⁹

Le mécanisme d'action des pénicillines repose donc sur une inhibition l'étape de polymérisation de la synthèse du peptidoglycane (élément constitutif de la paroi bactérienne).

2.3. Spectre d'activité

Comme nous l'avons précisé précédemment, nous nous intéressons dans cette thèse uniquement aux familles des pénicillines disponibles en ville.

³⁹ Bouvet, *Guide d'antibiothérapie pratique*. 2010

Chacune de ces familles à un spectre d'activité différent.

Nous présenterons le spectre « utile » de chacune d'elles, c'est à dire limité aux espèces habituellement sensibles à ces antibiotiques.⁴⁰

Les pénicillines naturelles G et V ont un spectre étroit, principalement orienté sur les bactéries Gram positif et sont très sensibles aux pénicillinases.

Elles ont donc une activité sur les bactéries suivantes :

- **Cocci Gram +** : *Streptococcus A, C, G* ainsi que le *Streptococcus pneumoniae*
- **Cocci Gram -** : *Neisseria meningitidis*
- **Bacilles Gram +** : *Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Erysipelothrix, Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Clostridium botulinum, Propionibacterium acnes*
- **Bacille Gram -** : *Pasteurella multocida, Fusobacterium*
- **Spirochètes** : *Treponema, Leptospira, Borrelia*

Le spectre d'activité des pénicillines du groupe M est étroit avec une action portant essentiellement sur les staphylocoques méti-S (producteurs ou non de pénicillinases) et sur le *Streptococcus pyogenes*.

Les pénicillines du groupe A ont un spectre d'activité large déplacé vers les Gram - Elles possèdent le spectre des pénicilline M élargi aux entérocoques et à certains bacilles Gram- : *Haemophilus influenzae*

- Entérobactéries : *Salmonella, Shigella, Escherichia coli, Proteus mirabilis*
- Bactérie micro-aérophile : *Helicobacter pylori*

Précisons ici que les aminopénicillines sont inactivées par les bêta-lactamases.

Enfin, le spectre d'activité des amidinopénicillines est très étroit et se limite à certains bacilles G- tels que *Escherichia Coli*.⁴¹

⁴⁰ Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT), *E.PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2018 26ème édition. 2017*

⁴¹ D. Vital Durand et C. Le Jeune, *Dorosz : Guide pratique des médicaments 34ème édition.2015*

2.4. Résistances

Avant de citer les diverses espèces résistantes aux pénicillines, il est important de décrire les différents mécanismes de résistances existant dans cette famille.

Trois mécanismes de résistance ont été décrits vis à vis des pénicillines :

- Une modification de la structure des protéines cibles (observée surtout chez les cocci Gram +)
- Une production d'enzymes hydrolysant les bêta-lactamines : les bêta-lactamases (retrouvée chez les bacilles G-)
- Une diminution de la perméabilité de la membrane externe (phénomène que l'on retrouve uniquement chez les bacilles à Gram -)

Pour les pénicilles naturelles sont décrite des :

- **Résistances naturelles** de la plupart des bacilles Gram -, entérocoques, *Bacteroides*, mycoplasmes, germes intracellulaires ainsi qu'aux mycobactéries
- **Résistances acquises** par les staphylocoques, gonocoques, *Streptococcus pneumoniae*

Pour les pénicillines M sont décrites des :

- **Résistances naturelles** des Gram -, anaérobies, bacilles Gram +, mycoplasmes, germes intracellulaires, mycobactéries
- **Résistances acquises** par le pneumocoque et par les souches bactériennes productrices de bêta-lactamases (staphylocoques, *E.Coli*, *Proteus mirabilis*, *Shigella*, *Salmonella*, , *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*..)

Associées à un inhibiteur de bêta-lactamases (l'acide clavulanique ou le sulbactam par exemple), les aminopénicillines ont une activité restaurée sur les souches bactériennes incluses dans leur spectre productrices de bêta-lactamases.⁴²

La famille des amidinopénicillines ayant un spectre très étroit, les résistances naturelles à cette famille sont très nombreuses. L'intérêt principal du pivmécillinam réside dans sa stabilité fréquemment observée vis à vis des BLSE.

⁴² D. Vital Durand et C. Le Jeune. 2015

Parmi les espèces bactériennes ayant acquis une résistance aux pénicillines, nous avons cité *Streptococcus pneumoniae* En 2009 en France, plus de 30% des pneumocoques étaient devenus de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Cette résistance commence cependant à s'estomper, passant de 41% en 2005 à 23% en 2015 ⁴³

Il est important de prendre en compte ces données épidémiologiques pour une meilleure prise en charge du patient, notamment pour la prise en charge en probabiliste de pathologies telles que les otites aiguës moyenne de l'enfant.

2.5. Indications thérapeutiques et posologies

Dans cette partie, nous allons présenter les pathologies pouvant justifier un traitement par pénicilline ainsi que les posologies recommandées. Nous nous limiterons ici aux indications prises en charges en ambulatoire et qui sont donc susceptibles de faire l'objet d'une intervention pharmaceutique à l'officine.

a. Angine aiguë de l'adulte ^{44 45}

Dans cette pathologie, le traitement antibiotique est recommandé lorsque le TDR (Test de diagnostic rapide) est positif au streptocoque du groupe A.

Chez l'adulte, il est recommandé de pratiquer le TDR uniquement si le score de Mac-Isaac est ≥ 2 . Seul un TDR positif confirme l'étiologie à streptocoque du groupe A.

Le score de Mac Isaac présenté ci-dessous repose sur plusieurs critères attribuant chacun un nombre de points que l'on additionnera pour obtenir un score final.

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

Tableau permettant la réalisation du score de Mac Isaac

⁴³ ANSES (Anne Chevance, Emilie Gay et al.) « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable ». 2016

⁴⁴ SPILF, « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant ».2011

⁴⁵ HAS (Haute autorité de Santé), « Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte ».2016

Si le TDR s'avère positif, il est préconisé d'administrer l'amoxicilline à la posologie de 2 grammes par jour en 2 prises pendant 6 jours.⁴⁶ (cf annexe 1)

b. Angine aiguë de l'enfant^{47 48}

Pour les enfants entre 3 et 15 ans, le TDR devra systématiquement être réalisé.

Comme pour l'adulte, l'antibiothérapie dans le traitement d'une angine n'est pas systématique chez les enfants.

Ainsi, chez un enfant de moins de 3 ans avec un TDR négatif, le traitement sera uniquement symptomatique.

L'antibiothérapie ne sera administrée que chez les enfants de plus de 3 ans présentant une angine aiguë dont le TDR est positif. Le traitement reposera alors sur l'amoxicilline à la posologie de 50 mg/kg/j en 2 prises pour une durée de 6 jours.⁴⁹ (cf annexe 2)

Chez l'enfant de moins de 3 ans, le TDR n'est pas recommandé et le traitement doit être uniquement symptomatique.

c. Otite moyenne aiguë de l'enfant⁵⁰

L'otite moyenne aiguë (OMA) de l'enfant est une pathologie fréquente de l'enfant mais qui est causée dans la plupart des cas par des virus (90%).⁵¹

Seulement 10% des OMA sont donc d'origine bactérienne et nécessitent une antibiothérapie.

Parmi les bactéries les plus souvent impliquées dans cette pathologie, sont retrouvées l'*Haemophilus influenzae* suivi de *Streptococcus pneumoniae*.

Une antibiothérapie ne doit donc pas systématiquement être mise en place. Ainsi, lorsque le médecin constate une OMA congestive ou séro-muqueuse, la première intention consiste à mettre en place un traitement symptomatique (antalgique et antipyrétique si nécessaire) accompagné d'une surveillance clinique. Deux à trois jours après la mise en place de ce traitement symptomatique, en absence d'amélioration clinique, une origine bactérienne de l'otite de l'enfant est alors suspectée et fera l'objet d'une antibiothérapie probabiliste.

⁴⁶ HAS (Haute autorité de Santé).2016

⁴⁷ SPILF, « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant ».2011

⁴⁸ HAS (Haute autorité de Santé), « Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'enfant ».2016

⁴⁹ HAS (Haute autorité de Santé). 2016

⁵⁰ HAS (Haute autorité de Santé), « Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois ».2016

⁵¹ Collectif, German, et Caulin, *VidalRecos: Recommandations en pratique_ 6ème édition*.

Chez un enfant de moins de 2 ans qui présentent une OMA purulente, le traitement de première intention repose sur l'administration d'amoxicilline à la posologie de 80 à 90 mg/kg/j en 2 à 3 prises pendant une durée de 8 à 10 jours.

Chez les enfants de plus de 2 ans qui présentent une otite avec des symptômes peu bruyants l'antibiothérapie ne sera pas recommandée. On préférera alors mettre en place un traitement symptomatique.

L'administration d'amoxicilline à la posologie de 80 à 90 mg/kg/j ne sera recommandée que lors de la présence de symptômes bruyants. Le traitement est alors mis en place pour une durée de 5 jours.

Enfin, pour les enfants présentant un syndrome otite-conjonctivite, l'administration d'amoxicilline-acide clavulanique à la posologie de 80 mg/kg/j est recommandée pour une durée de 8 à 10 jours chez les moins de 2 ans et de 5 jours pour les enfants de plus de 2 ans.⁵² (cf annexe 6) Ce syndrome otite-conjonctivite est classiquement dû à *Haemophilus influenzae* et l'association amoxicilline-acide-clavulanique préconisée permet de couvrir les souches d'*Haemophilus influenzae* productrices de bêta-lactamases.

d. Otite moyenne aiguë de l'adulte⁵³

L'incidence de cette pathologie chez l'adulte est beaucoup plus rare comparativement à l'OMA de l'enfant.

Chez l'adulte, seules les OMA purulentes confirmées par examen des tympanes par un médecin justifient d'une antibiothérapie.

Dans ce cas, le traitement de première intention est l'amoxicilline à la posologie de 1 gramme 2 fois (ou 3 fois) par jour pour une durée de 5 jours.⁵⁴

En cas d'échec de ce traitement de première intention ou si le patient présente un syndrome otite-conjonctivite, l'association amoxicilline- acide clavulanique est préconisée à la posologie de 1 gramme 2 (ou 3) fois par jour d'amoxicilline pour une durée de 5 jours également.⁵⁵ (cf annexe 7)

⁵² HAS (Haute autorité de Santé), « Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois ».2016

⁵³ HAS (Haute autorité de Santé), « Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte ».2016

⁵⁴ SPILF, « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant ».2011

⁵⁵ HAS (Haute autorité de Santé), « Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte ».2016

e. Sinusite aigüe de l'adulte⁵⁶

La sinusite aigüe de l'adulte n'est pas systématiquement prise en charge par une antibiothérapie. En effet, cette pathologie est dans la plupart des cas d'origine virale et régresse en une semaine à l'aide d'un simple traitement symptomatique.

Face à une sinusite aigüe purulente non compliquée que l'on suspecte d'origine bactérienne, une antibiothérapie précoce pourra être mise en place si le patient présente au moins deux des trois critères majeurs suivants⁵⁷ :

- Persistance ou augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomatique administré pendant 48 heures.
- Type de douleur : unilatérale et/ou augmentation lorsque la tête du patient est penchée en avant et/ou caractère pulsatile et/ou intensité plus prononcée en fin de journée et la nuit.
- Augmentation de la rhinorrhée et caractère continu de la purulence. Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont unilatéraux

L'amoxicilline à la posologie de 2 ou 3 grammes par jour répartis en 2 à 3 prises quotidiennes pour une durée de 7 jours est alors recommandée.⁵⁸

Face à une sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire, est préconisée l'administration de l'association amoxicilline- acide clavulanique à la posologie de 2 ou 3 grammes d'amoxicilline par jour pendant 7 jours en raison de la responsabilité des anaérobies en cas de foyer dentaire.

Cette antibiothérapie doit toujours être accompagnée d'un traitement symptomatique pour permettre une guérison optimale (soins locaux, antalgiques, décongestionnant et antipyrétiques si nécessaire).

Enfin, en cas de sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale le traitement par amoxicilline – acide clavulanique sera également préconisé à la posologie de 2 ou 3 grammes d'amoxicilline par jour pendant 7 jours.⁵⁹ (*cf annexe 8*)

⁵⁶ HAS (Haute autorité de Santé), « Sinusite de l'adulte ». 2016

⁵⁷ HAS (Haute autorité de Santé). 2016

⁵⁸ SPILF, « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant ».2011

f. Sinusite aigüe de l'enfant ⁶⁰

Chez l'enfant, la sinusite aigüe maxillaire peut être prise en charge en ambulatoire.

Toutes les sinusites maxillaires purulentes ainsi que les formes subaigües avec des facteurs de risques associés justifient d'emblée une antibiothérapie par amoxicilline à la posologie de 80 à 90 mg/kg/j en 2 ou 3 prises pour une durée de 7 à 10 jours.

Tout comme la prise en charge d'une sinusite chez l'adulte, le traitement antibiotique devra être accompagné d'un traitement symptomatique (antalgiques et antipyrétiques si nécessaire)

Les enfants présentant des sinusites maxillaires subaigües sans facteur de complication doivent recevoir un traitement symptomatique avec une réévaluation du traitement 48 à 72 heures après la mise en place de ce dernier qui débouchera, si nécessaire à la mise en place d'un traitement antibiotique.

Précisons que tous les cas de sinusites ethmoïdales nécessitent hospitalisation au cours de laquelle une antibiothérapie par voie parentérale sera mise en place.⁶¹ (*cf annexe 9*)

g. Exacerbation de BPCO (Broncho-pneumopathie chronique obstructive) ⁶²

L'antibiothérapie n'est pas systématique. Un antibiotique peut être administré en cas d'augmentation de la purulence associée soit à une augmentation de la dyspnée, soit à une augmentation du volume de l'expectoration. L'antibiothérapie repose en 1^{ère} intention sur l'amoxicilline seule ou avec de l'acide clavulanique à la posologie de 3g/j en 3 prises pendant une durée de 5 à 7 jours.

En présence de facteur de risque, seule l'association amoxicilline- acide clavulanique est recommandée et à la posologie plus élevée de 3 grammes d'amoxicilline par jour pendant 5 à 7 jours également.

⁵⁹ HAS (Haute autorité de Santé), « Sinusite de l'adulte ». 2016

⁶⁰ HAS (Haute autorité de Santé), « Sinusite de l'enfant ».2016

⁶¹ HAS (Haute autorité de Santé).2016

⁶² SPILF, afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), et SPLF (société de pneumologie de la langue française), « Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte Pneumonie aiguë communautaire Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive ».2010

h. Pneumonie aigüe communautaire de l'adulte⁶³

En l'absence de signes de gravité, la pneumonie aigüe communautaire peut être prise en charge en ambulatoire par une antibiothérapie probabiliste.

Streptococcus pneumoniae est la bactérie la plus fréquemment en cause et la plus souvent responsable de décès précoce par pneumonie. Aussi en ambulatoire chez un sujet présumé sain, sans signe de gravité, c'est l'amoxicilline, antibiotique actif sur *Streptococcus pneumoniae* qui est le traitement de 1^{ère} intention à la dose de 3 grammes par jour *per os* pour une durée de 7 jours.

Chez un sujet âgé et/ou présentant des comorbidités, sans signe de gravité, ce n'est pas l'amoxicilline seule mais l'association amoxicilline-acide clavulanique qui pourra être la pénicilline prescrite à la posologie de 3 grammes par jour *per os* pour une durée de 7 jours.

Dans tous les cas une évaluation de l'efficacité du traitement au bout de 48 à 72 heures est indispensable.

L'évolution d'une pneumonie aigüe communautaire peut s'avérer grave (insuffisance respiratoire, pleurésie purulente ou encore abcès du poumon) c'est pourquoi en absence d'amélioration clinique une hospitalisation sera obligatoire.

i. Infections respiratoires basses de l'enfant⁶⁴

Les infections respiratoires basses de l'enfant regroupent les bronchiolites, les bronchites et les pneumonies. Ces dernières sont prises en charge en ambulatoire en l'absence de signes de gravité. Sauf cas particulier que nous allons détailler juste après, les bronchiolites et les bronchites ne nécessitent pas d'antibiothérapie.

En revanche, le pneumocoque représente, chez l'enfant de moins de 3 ans, la première bactérie responsable de pneumonies c'est pourquoi le traitement par amoxicilline sera prescrit en première intention.

Chez l'enfant de plus de 3 ans, il faudra distinguer les pneumonies causées par des bactéries atypiques des pneumonies causées par le pneumocoque. C'est uniquement quand on aura un tableau clinique en faveur d'un pneumocoque que l'amoxicilline est recommandé en première intention.

⁶³ SPILF, afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), et SPLF (société de pneumologie de la langue française).2010

⁶⁴ Antibiolor (le réseau Lorrain d'antibiologie), « Infections respiratoires basses de l'enfant ».2015

Dans les deux cas, l'amoxicilline sera prescrit pour une durée de 10 jours (avec une réévaluation du traitement nécessaire à 48 heures) à la posologie de 80 à 100 mg/kg par jour en 3 prises pour un enfant de moins de 30 kg.

Comme nous l'avons évoqué plus haut, les bronchites ne nécessitent pas en général d'antibiothérapie car ces dernières sont le plus souvent d'origine virale. Cependant, si le tableau clinique est composé d'une fièvre persistante depuis plus de 3 jours associée ou non à une otite moyenne et/ou une pneumonie, il est alors recommandé de mettre en place un traitement par amoxicilline- acide clavulanique.⁶⁵

j. Cystite aigue simple de la femme^{66 67}

Face à une cystite simple non compliquée évoquée par des signes cliniques tels que des brûlures, des douleurs mictionnelles, une pollakiurie ou encore des mictions impérieuses ; la stratégie thérapeutique repose sur la réalisation d'une bandelette urinaire. Si cette dernière est positive (avec des leucocytes et/ou des nitrites positifs), un traitement antibiotique probabiliste est recommandé.

Précisons que si bandelette urinaire est douteuse (avec par exemple des leucocytes positifs mais des nitrites négatifs) ou l'inverse (des leucocytes négatifs mais des nitrites positifs), un ECBU sera réalisé.

Dans le cas d'une cystite aigüe simple sans aucun facteur de risque de complications l'ECBU ne sera pas prescrit d'emblée.

Le traitement de première intention repose sur l'administration en dose unique de fosfomycine trométamol.

En seconde intention, le pivmécillinam, est recommandé. C'est la seule indication de cet antibiotique.

Le pivmécillinam (Selexid®) doit être prescrit à la posologie 800 mg en 2 prises par jour

⁶⁵ Antibiolor (le réseau Lorrain d'antibiologie).2015

⁶⁶ SPILF, « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ».2015

⁶⁷ HAS (Haute autorité de Santé), « Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme ». 2016

pendant 5 jours en deuxième intention lors d'une cystite aigüe simple chez la femme. ^{68 69} (cf annexe 3)

k. Cystite à de risques de complications ^{70 71}

On parle de cystite aigüe à risque de complications quand la patiente présente au moins un facteur de risque de complications parmi les suivants : grossesse, anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml / min), immunodépression grave, âge supérieur à 75 ans, ou supérieur à 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité selon Fried : perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse ou fatigue, activité physique réduite.

Dans le cas d'une cystite aigüe à risque de complication sera réalisée une bandelette urinaire suivie d'un ECBU si cette dernière s'avère positive.

Le diagnostic de cystite est posé si la leucocyturie est supérieure à 10^4 /ml et si la bactériurie est supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml pour *Escherichia coli* et *Staphylococcus saprophyticus*. Le diagnostic pourra également être posé si la bactériurie est supérieure ou égale à 10^4 UFC/ml pour les autres entérobactéries qu'*E. Coli*, les entérocoques, *Corynebacterium urealyticum*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

Dans cette pathologie, il est recommandé de différer chaque fois que possible l'antibiothérapie pour un traitement d'emblée adapté à l'antibiogramme.

En effet, sur ce terrain, le risque d'antibiorésistance est beaucoup plus élevé que dans les cystites simples. L'antibiotique recommandé en 1^{ère} intention après réalisation de l'antibiogramme est l'amoxicilline à la posologie de 1 gramme 3 fois par jour pour une durée de 7 jours.

⁶⁸ HAS (Haute autorité de Santé).2016

⁶⁹ SPILF, « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ».2015

⁷⁰ HAS (Haute autorité de Santé), « Cystite aigüe simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme ». 2016

⁷¹ SPILF, « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ».2015

En seconde intention c'est le pivmécillinam à la posologie de 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours qui est recommandé.⁷²

Dans le cas où le traitement ne peut pas être différé, une antibioprofylaxie sera mise en place avec de la nitrofurantoïne en première intention. Précisons ici que dans ce cas, une adaptation secondaire de l'antibiothérapie sera obligatoirement réalisée dès que les résultats de l'antibiogramme seront obtenus.⁷³ (cf annexe 3)

l. Colonisation urinaire de la femme enceinte⁷⁴

Comme nous l'avons vu précédemment, la grossesse est considérée comme un facteur à risque de complications lors de la survenue d'une cystite.

Le dépistage de la colonisation urinaire chez une femme enceinte sans risque particulier d'infection urinaire est un examen obligatoire et mensuel à partir du 4^{ème} mois de grossesse. Cet examen consiste en la réalisation d'une bandelette urinaire, qui, si elle s'avère positive sera complétée par un ECBU.

Pour les femmes enceintes à risque d'infection urinaire (c'est à dire les femmes diabétique, ou les femmes avec des antécédents de cystites aiguës récidivantes ou encore les femmes avec une uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle), un ECBU sera réalisé lors de la première consultation de suivi de grossesse puis systématiquement tous les mois dès le 4^{ème} mois de grossesse.

Ce n'est que lorsque l'ECBU est positif et que l'antibiogramme est obtenu que l'on mettra en place une antibiothérapie. Dans aucun cas un traitement probabiliste n'est préconisé.

La thérapie recommandée repose alors sur l'amoxicilline à la posologie de 1 gramme 3 fois par jour pour une durée de 7 jours.

Le traitement de seconde intention reposera quant à lui sur l'administration de pivmécillinam à la dose de 400 mg 2 fois par jour pour une durée d'une semaine également.

m. Cystite de la femme enceinte⁷⁵

Si l'un des symptômes évocateur d'une infection urinaire est présent, un ECBU est systématiquement indiqué.

⁷² SPILF.2015

⁷³ HAS (Haute autorité de Santé), « Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme ». 2016

⁷⁴ HAS (Haute autorité de Santé), « Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite ».2016

⁷⁵ HAS (Haute autorité de Santé). 2016

Chez la femme enceinte, en cas de cystite aigüe, il est recommandé de débiter immédiatement un traitement probabiliste sans attendre les résultats de l'antibiogramme. Ce traitement repose sur l'administration de fosfomycine trométamol à la posologie de 3 grammes en une prise unique en 1^{ère} intention ou du pivmécillinam en 2nde intention. à la posologie de 400 mg 2 fois par jours pendant 7 jours.

Une fois les résultats de l'antibiogramme obtenus, l'antibiothérapie entreprise doit être réévaluée et un traitement de relais par amoxicilline à la posologie de 1 gramme 3 fois par jour pendant 7 jours pourra selon la sensibilité de la souche être entrepris.⁷⁶

Dans tous les cas, la présence d'une colonisation urinaire ou d'une cystite aigüe pendant la grossesse nécessitera la réalisation d'un ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie ainsi qu'un ECBU tous les mois jusqu'à l'accouchement.⁷⁷ (cf annexe 4)

n. Diverticulite colique non compliquée⁷⁸

La présence de diverticule colique est une anomalie anatomique qui, le plus souvent est asymptomatique. Ce n'est que lorsqu'on est en présence d'une inflammation ou d'une infection de celle-ci que l'on parlera de diverticulite colique.

Seule la diverticulite colique symptomatique non compliquée plus ou moins associée à de la fièvre, des douleurs, des troubles du transit ou un syndrome inflammatoire pourra être prise en charge en ambulatoire.

Dans un premier temps le traitement sera symptomatique. Lorsque ce traitement symptomatique ne se montre pas suffisamment efficace, une antibiothérapie doit être mise en place. L'association amoxicilline- acide clavulanique à la posologie de 1g/ 125 mg 3 fois par jour sera préconisée pour une durée de 7 jours.

Dans cette pathologie, l'antibiothérapie doit toujours être accompagnée d'une surveillance clinique.

⁷⁶ SPILF, « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ».2015

⁷⁷ HAS (Haute autorité de Santé), « Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite ».2016

⁷⁸ HAS (Haute autorité de Santé), « Synthèse de la recommandation de bonne pratique: prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique ».2017

En absence d'amélioration après 48 à 72 heures de traitement antibiotique, une hospitalisation sera recommandée.⁷⁹

o. Erysipèle⁸⁰

L'érysipèle est pris en charge en ambulatoire quand il n'y a pas de doute sur le diagnostic et que le contexte est favorable (pas de comorbidité, contexte social permettant un suivi en ville et pas de signes généraux majeurs associés).

Le traitement de première intention repose sur l'amoxicilline à la posologie de 3 à 4,5 grammes par jour per os en 3 prises (ou 50 à 100 mg/kg/j IV) pour une durée de 10 jours.

On pourra également voir prescrit une pénicilline V, l'oracilline, à la posologie de 3 à 6 MUI par jour pendant 10 jours également.

L'administration de l'association amoxicilline- acide clavulanique peut aussi être envisagée chez des terrains particuliers tels que les diabétiques.

Le traitement d'un érysipèle nécessite une réévaluation clinique au bout de 72 heures, permettant de décider d'une poursuite de l'antibiothérapie pendant 15 jours ou alors, en cas d'évolution défavorable, d'une hospitalisation.

Dans les formes récidivantes (≥ 4 épisodes/an), après avoir vérifié la prise en charge de tout facteur favorisant, il est possible de mettre en place, une antibioprophylaxie au long cours par de la benzathinebenzylpénicilline en IM à la posologie de 2,4M UI toutes les 2 à 3 semaines ou l'oracilline à la posologie de 2 à 4 MUI par jour en 2 prises. (*cf annexe 5*)

p. Impétigo de l'enfant⁸¹

L'impétigo de l'enfant est pris en charge par des antibiotiques de la famille des pénicillines uniquement en cas de forme sévère d'impétigo (atteinte de plus de 2% de la surface cutanée totale de l'enfant, plus de cinq sites lésionnels actifs, extension rapide des lésions ...).

Face à ces formes sévères ou face à un impétigo peu sévère mais qui ne s'améliore pas après 48 heures d'un traitement local avec des antiseptiques (chlohexidine, soluté de Dakin...) ou des pommades antibiotiques (acide fusidique ou mupirocine), une antibiothérapie générale par voie orale peut être justifiée.

⁷⁹ HAS (Haute autorité de Santé). 2017

⁸⁰ M.F. Avril (président de la société française de dermatologie) et D. Peyramond, « Érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge ».2000

⁸¹ Collectif, « Stratégie thérapeutique : impétigo / ENFANT - IR non ».

Chez les enfants de moins de 6 ans est recommandée une prise en charge par l'amoxicilline – acide clavulanique à la posologie de 80 mg/kg/jour en 3 prises quotidiennes (soit une dose poids 3 fois par jour) pour une durée de 7 jours.

Chez l'enfant de plus de 6 ans, une autre pénicilline peut être utilisée : il s'agit de la cloxacilline (Orbénine®) à la posologie de 50 mg/kg/jour en 3 prises quotidiennes, en seconde intention.⁸²

q. Infection du pied diabétique⁸³

Les infections du pied diabétique peuvent être traitées en ambulatoire et faire l'objet d'une antibiothérapie par pénicilline. Ces infections sont principalement causées par des cocci Gram+ tels que *Staphylococcus aureus* ou le streptocoques β -hémolytique du groupe A. Les infections de plaies superficielles et datant de moins de 1 mois pourront être traitées par voie orale en ambulatoire par l'association amoxicilline – acide clavulanique à la posologie de 3 grammes d'amoxicilline par jour pour une durée d'une à deux semaines (la durée de traitement optimale n'étant pas clairement définie). Dans tous les cas, une réévaluation clinique au bout de 48 à 72 heures devra être réalisée.

Précisons également que le traitement antibiotique de l'infection du pied diabétique s'ajoute à une prise en charge générale du patient (soins de la plaie, décharge mécanique de la plaie, contrôle glycémique...) ^{84 85}

r. Infections dentaires et parodontales⁸⁶

Les pénicillines peuvent être prescrites dans la prise en charge des infections dentaires et parodontales selon ces deux schémas:

- L'antibiothérapie prophylactique : elle est mise en place chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse lors de la réalisation de tout acte dentaire impliquant une manipulation de la gencive ou de la région périapicale de la dent et

⁸² Collectif. « Stratégie thérapeutique : impétigo / ENFANT - IR non »

⁸³ Hartemann-Heurtier et al., « Place de l'antibiothérapie dans le traitement du pied diabétique ». 2008

⁸⁴ Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT), *E.PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2018 26ème édition*. 2017

⁸⁵ Hartemann-Heurtier et al., « Place de l'antibiothérapie dans le traitement du pied diabétique ». 2008

⁸⁶ afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), « Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire : recommandations ».2011

en cas d'effraction de la muqueuse orale.

Elle est également recommandée quel que soit le patient en fonction du risque infectieux du patient et de l'acte invasif pratiqué, il conviendra alors au dentiste de juger de la mise en place ou non de l'antibiothérapie prophylactique.

L'administration par voie orale ou par voie intraveineuse d'amoxicilline à la posologie de 2 grammes en une prise unique est recommandée. Cette prise est réalisée dans l'heure qui précède l'acte à risque.

Chez les enfants, l'amoxicilline est administrée à la posologie de 50 mg/kg (sans dépassement de la posologie adulte) en une prise unique également.

- L'antibiothérapie curative vise à traiter une infection, uniquement lorsque le foyer infectieux a été mis en évidence par le professionnel de santé. Elle est toujours associée à un traitement local adéquat.

Chez l'adulte, le traitement de première intention repose sur l'amoxicilline à la posologie de 2 grammes par jour en 2 prises pendant 7 jours.

Le traitement de seconde intention, envisagé lorsque le traitement par amoxicilline a échoué consistera en l'administration d'amoxicilline- acide clavulanique à la posologie de 2 grammes d'amoxicilline par jour pendant une durée de 7 jours également.

Chez l'enfant, les recommandations étant les mêmes, le traitement par amoxicilline est prescrit à la posologie de 50 à 100 mg/kg/ jour en 2 prises.

L'association amoxicilline – acide clavulanique est administrée en seconde intention à la posologie de 80 mg/kg/ jour d'amoxicilline en 3 prises.

La durée de traitement chez l'enfant reste la même que pour l'adulte.⁸⁷

s. Suspicion clinique de maladie de Lyme (borréliose de Lyme)⁸⁸

La maladie de Lyme est une pathologie transmise par la piqûre de tique du genre Ixodes.

Cette dernière transmet la bactérie *Borrelia burgdorferi* à l'origine de la maladie.

La borréliose de Lyme évolue en plusieurs phases, la première étant caractérisée par une atteinte cutanée appelée érythème migrant. L'évolution secondaire est marquée par l'atteinte

⁸⁷ afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).2011

⁸⁸ Collectif, German, et Caulin, *VidalRecos: Recommandations en pratique_ 6ème édition*.2016

d'organes tels que le cerveau, le cœur, les articulations etc.

Enfin, il y aura une évolution tertiaire marquée par un processus immunologique.

Les recommandations stipulent qu'en cas de présence de traces de piqûre de tique ou en cas de présence d'une tique qui a été retirée puis désinfectée correctement, une surveillance clinique pendant 30 jours est nécessaire sans antibioprophylaxie.

Cependant, s'il y a apparition d'un érythème migrant (dans les 3 à 30 jours suivant la piqûre), ou si dès la piqûre des manifestations cliniques caractéristiques de la phase secondaire ou tertiaire sont constatées, une antibiothérapie précoce est recommandée.

Le traitement de première intention sera alors l'amoxicilline *per os* à la posologie de 3 grammes par jour en 3 prises chez l'adulte. Pour l'enfant, la posologie est de 50 mg/kg/j en 3 prises.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, cette antibiothérapie est d'une durée 14 jours, prolongée à 21 jours en cas d'érythèmes migrants multiples ou accompagnés de signes extra-cutanés.

t. Infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte⁸⁹

L'infection à *Helicobacter pylori* entraîne des risques majeurs de développement d'ulcères gastroduodénaux et de cancers gastriques.

Cette bactérie peut être éradiquée par la mise en place d'une antibiothérapie associée à un IPP (inhibiteur de la pompe à protons).

Dans tous les cas, avant de débiter l'éradication de cette bactérie, il est nécessaire de prouver la présence d'*Helicobacter pylori* dans la muqueuse gastrique.

Il est aussi judicieux de réaliser, par le biais d'une gastroscopie, de biopsies et d'examen bactériologiques, une étude de sensibilité aux antibiotiques avant de débiter tout traitement.

Comme nous allons le voir juste après, le traitement repose en première intention sur une trithérapie à base de clarithromycine, molécule fortement impliquée dans les phénomènes de résistances, ce qui justifie la nécessité d'une étude de sensibilité aux antibiotiques.

Lorsque l'étude de sensibilité aux antibiotiques a été réalisée et que cette dernière montre que la souche d'*Helicobacter pylori* est sensible à la clarithromycine, une trithérapie associant : IPP, amoxicilline et clarithromycine est mise en place. L'amoxicilline est alors administrée à la posologie de 1 gramme 2 fois par jour pendant 10 jours.

⁸⁹ CNPHGE (Conseil National professionnel d'Hépatogastroentérologie) et HAS (Haute autorité de Santé), « Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte ».2017

En cas de souche résistante à la clarithromycine mais sensible à la lévofloxacine, une trithérapie basée sur l'association IPP-amoxicilline – lévofloxacine est utilisée.

Dans les deux cas cités ci-dessus, la trithérapie sera mise en place pour une durée de 10 jours.

Lorsque l'étude de la sensibilité aux antibiotiques n'a pu être réalisée, un traitement probabiliste de 14 jours est mis en place et sera composé d'une quadrithérapie comprenant un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.

Pour la trithérapie comme pour la quadrithérapie, l'amoxicilline est prescrite à la posologie de 1 gramme 2 fois par jour. La clarithromycine, la lévofloxacine tout comme le métronidazole quant à eux doivent être prescrits à la posologie de 500 mg matin et soir.

L'algorithme de traitement d'une infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte réalisé par la HAS est présenté en annexe 10.

Un contrôle de l'éradication de la bactérie devra dans tous les cas être réalisé au moins 4 semaines après la fin du traitement antibiotique. Ce contrôle repose le plus souvent sur un test respiratoire à l'urée marqué mais la recherche d'antigène fécal peut également être réalisé.⁹⁰

Pour conclure cette partie consacrée aux indications des pénicillines susceptibles de faire l'objet d'une intervention pharmaceutique à l'officine, un tableau récapitulatif regroupant les indications, les traitements correspondant et les posologies Ce tableau a été réalisé en mai 2018 dans le cadre de cette thèse à partir des recommandations de la HAS, de l'ANSM et de la SPILF. Il est destiné aux médecins mais également aux pharmaciens afin de les aider respectivement dans la prescription et la/ délivrance d'une antibiothérapie par pénicilline. Ce document permet de retrouver rapidement les posologies et les durées de traitement en vigueur en fonction de l'indication.

⁹⁰ CNPHGE (Conseil National professionnel d'Hépatogastroentérologie) et HAS (Haute autorité de Santé).2017

Recommandations concernant les prescriptions de pénicillines en médecine de ville

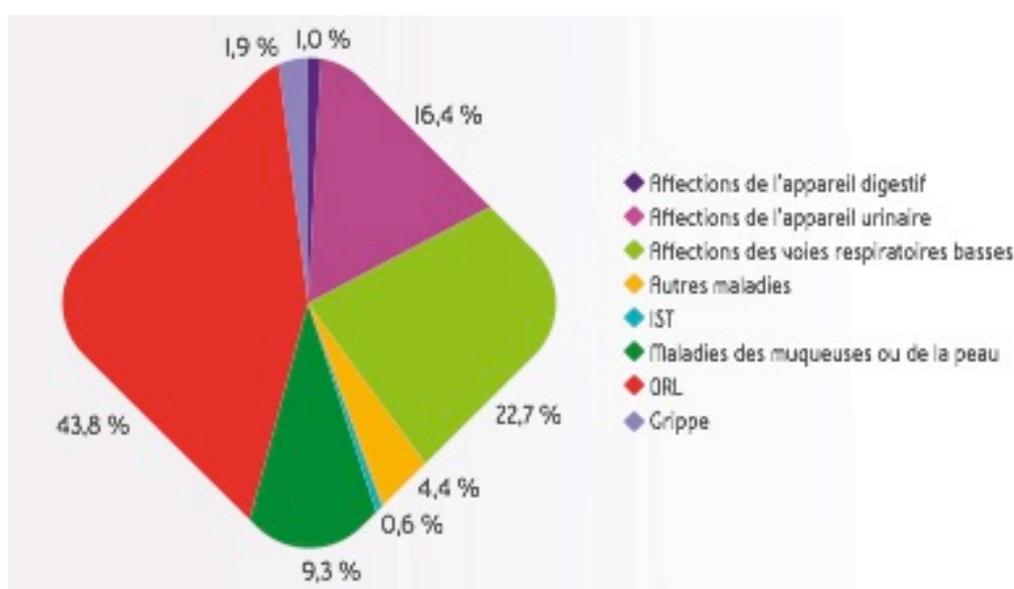
| Indication | Molécule | Posologie | Durée de traitement |
|---|--|--|--------------------------|
| Angine aiguë de l'adulte (TDR +) | • Amoxicilline | • 1 g x 2 /j | 6 jours |
| Angine aiguë de l'enfant (TDR+) | • Amoxicilline | • 50 mg/kg/j en 2 prises (sans dépasser 2g/j) | 6 jours |
| BPCO (prise en charge des exacerbations) | • Amoxicilline • Amoxicilline/Ac.clavulanique | • 1 g x 3/j • 1 g x 3/j d'amoxicilline | 5 à 7 jours |
| Cystite aiguë simple | Pivmécillinam (2 ^{de} intention) | • 2 x 400 mg/j | 5 jours |
| Cystite à risque de complications | • Amoxicilline • Pivmécillinam | • 1 g x 3/j • 400 mg x 2 /j | 7 jours |
| Colonisation urinaire de la femme enceinte | • Amoxicilline • Pivmécillinam | • 1 g x 3/j • 400 mg x 2/j | 7 jours |
| Cystite de la femme enceinte | • Pivmécillinam (2 ^{de} intention) • Amoxicilline (après résultat antibiogramme) | • 400 mg x 2/j • 1g x 3/j | 7 jours |
| Diverticulite colique non compliquée | • Amoxicilline/ Ac.clavulanique | • 1g x 3/j d'amoxicilline | 7 jours |
| Eradication d'<i>Helicobacter pylori</i> | Amoxicilline, dans le cadre : | | |
| | - soit d'une quadrithérapie probabiliste -soit d'une trithérapie en traitement guidé | • 1 g x 2 /j • 1 g x 2 /j | 14 jours 10 jours |

| | | | |
|--|--|---|--|
| Erysipèle | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline | <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 1,5 g x3/j | 10 jours |
| Erysipèle récidivant | <ul style="list-style-type: none"> • Oracilline • Benzathine-benzylpénicilline | <ul style="list-style-type: none"> • 2 à 4 M UI/j en 2 prises • 2,4 M UI toutes les 2 à 3 semaines (IM) | Antibiothérapie au long cours à réévaluer périodiquement |
| Impétigo de l'enfant de moins de 6 ans | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline- Acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises | 7 jours |
| Impétigo de l'enfant de plus de 6 ans | <ul style="list-style-type: none"> • Cloxacilline (2^{de} intention) | <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg/kg/j en 3 prises (sans dépasser 4g/j) | 7 jours |
| Infection du pied diabétique (plaie superficielle et récente <1mois) | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline-acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • 1g x 3 d'amoxicilline/j | 14 jours |
| Infection dentaire et parodontale : traitement prophylactique | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline | <ul style="list-style-type: none"> • Adulte : 2 g • Enfant : 50mg/kg | Prise unique |
| Infection dentaire et parodontale : traitement curatif | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline • Amoxicilline- acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • Adulte : 1 g x2/j • Enfant : 50 à 100 mg/kg/j en 2 prises • Adulte : 1 g x2/j d'amoxicilline • Enfant: 80 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises | 7 jours 7 jours |
| Pneumonie de l'enfant | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline | <ul style="list-style-type: none"> • 80 à 100 mg/kg/j en 3 prises | 10 jours |
| Suspicion de maladie de Lyme | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline | <ul style="list-style-type: none"> • Adulte : 1 g x 3/j • Enfant : 50 mg/kg/j en 3 prises | 14 jours (augmenté à 21 jours si érythème migrans) |

| | | | |
|--|--|--|-------------|
| OMA de l'enfant de moins de 2 ans | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline • Amoxicilline –acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • 80-90 mg/kg/j en 2 à 3 prises • 80 mg/kg/j d'amoxicilline en 2 à 3 prises | 8 jours |
| OMA chez l'enfant de plus de 2 ans avec symptômes bruyants | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline • Amoxicilline- acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • 80 à 90 mg/kg/j en 2 à 3 prises (sans dépasser 3 g/j) • 80 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises | 5 jours |
| OMA de l'adulte | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline • Amoxicilline- acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • 1 g x 2 (ou 3)/j • 2 à 3 g/j d'amoxicilline en 2 ou 3 prises | 5 jours |
| Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline • Amoxicilline- acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • 1 g x 3 /j • 3 g d'amoxicilline/j en 3 prises | 7 jours |
| Sinusite maxillaire aiguë de l'enfant | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline | <ul style="list-style-type: none"> • 80 à 90 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (sans dépasser 3 g/j) | 7 -10 jours |
| Sinusite maxillaire de l'enfant d'origine dentaire ou frontale | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline- acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg/kg/j en 3 prises | 7 jours |
| Sinusite maxillaire aiguë de l'adulte | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline | <ul style="list-style-type: none"> • 1 g x 2 (ou 3)/j | 7 jours |
| Sinusite frontale, ethmoïdale, sphénoïdale ou sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline – acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • 1 g x 2 (ou 3)/j | 7 jours |

Tableau réalisé à partir des recommandations de la SPILF, de la HAS et de l'ANSM

Les pénicillines sont en grande majorité indiquées dans le traitement des pathologies de la sphère ORL et des affections des voies respiratoires basses. Ainsi, comme nous pouvons le voir sur le schéma ci-dessous ces 2 catégories représentent 2/3 des prescriptions dans le secteur de ville en 2016.



Graphique représentant le motif de prescriptions des pénicillines en ville en pourcentage.⁹¹

Dans le cadre de cette thèse, un tableau décisionnel présenté ci-dessous a été réalisé pour les infections qui occasionnent le plus souvent la prescription de pénicillines en ville, c'est à dire les infections de la sphère ORL. Ce tableau a été réalisé comme le tableau précédent, à partir des recommandations de la HAS, de l'ANSM ainsi que de celle de la SPILF, citées en bibliographie.

Il a pour objectif de guider les médecins dans la prescription de l'antibiothérapie préconisée pour ces infections.

Ainsi, lors d'une contre-indication liée à une allergie aux pénicillines, ce tableau permet de retrouver rapidement quelle est l'antibiothérapie de seconde intention recommandée et de

⁹¹ ANSM, « La consommation d'antibiotiques en France en 2016 ».2017

connaître les recommandations en cas d'allergie à l'ensemble des β -lactamines.

Ce document permet également au pharmacien de vérifier que les prescriptions de pénicillines sont bien conformes aux recommandations en vigueur et de pouvoir le cas échéant proposer au médecin une solution thérapeutique, par exemple quand une contre-indication a échappé au prescripteur et qu'une alternative doit être trouvée.

Cet outil est donc destiné aussi à aider le pharmacien à jouer pleinement son rôle dans le bon usage des pénicillines et dans la lutte contre l'antibiorésistance.

| Pathologie | Traitement recommandé en 1 ^{ère} intention | Traitement recommandé en cas de contre-indication aux pénicillines | Traitement recommandé en cas de contre-indication aux β -lactamines |
|--|---|--|---|
| Angine aiguë de l'adulte | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline : 2 g/j en 2 prises pendant 6 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Cefpodoxime : 200 mg/j en 2 prises pendant 5 jours • Céfuroxime : 500 mg/j en 2 prises pendant 4 jours. • Céfotiam: 400 mg/j en 2 prises pendant 5 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Azithromycine : 500 mg/j en 1 prise pendant 3 jours • Clarithromycine : 500 mg/j en 2 prises pendant 5 jours • Josamycine : 2 g/j en 2 prises pendant 5 jours. |
| Angine aiguë de l'enfant | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline : 50 mg/kg/j pendant 6 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Cefpodoxime : 8mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Azithromycine : 20mg/kg/j en 1 prise pendant 3 jours • Clarithromycine : 15mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours • Josamycine : 50 mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours |
| Otite moyenne aiguë de l'adulte | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline : 2-3 g/j en 2-3 prises pendant 5 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Cefpodoxime : 400 mg/j en 2 prises pendant 5 jours • Céfuroxime-Axétil : 500 mg/j en 2 prises pendant 5 jours • Céfotiam : 400 mg/j en 2 prises pendant 5 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazole : 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime pendant 5 jours |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Otite moyenne aiguë de l'enfant | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline : 80-90 mg/kg/j en 2 à 3 prises Durée : 8 jours (enfant < 2 ans) 5 jours (enfant >2 ans) | <ul style="list-style-type: none"> • Cefpodoxime : 8mg/kg/j en 2 prises pendant 5 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Erythromycine-Sulfafurazole : 50mg/kg/j d'érythromycine et 150 mg/kg/j de sulfafurazole pendant 10 jours • Cotrimoxazole : 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j de triméthoprimé pendant 5 jours (enfant >2ans); 8 jours(enfant<2ans) |
| Sinusite maxillaire aiguë de l'adulte | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline : 2-3g/j en 2-3 prises pendant 7 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Cefotiam : 400mg/j en 2 prises pendant 5 jours • Cefpodoxime : 400 mg/j en 2 prises pendant 5 jours • Cefuroxime-axétil : 500 mg/j en 2 prises pendant 5 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Pristinamycine : 2g/j pendant 4 jours |
| Sinusite maxillaire aiguë de l'enfant | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline : 80-90 mg/kg/j en 2 prises pendant 7 à 10 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Cefpodoxime : 8 mg/kg/j en 2 prises pendant 8 à 10 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Pristinamycine: > 6 ans 50mg/kg/j en 2 ou 3 prises pendant 8 jours. • Cotrimoxazole : < 6 ans 30mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j de triméthoprimé pendant 8 jours |

Tableau réalisé à partir des recommandations de la SPILF, de la HAS et de l'ANSM.⁹² (Cf annexe 11)

⁹² SPILF, « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant ».2011

2.6. Spécialités disponibles en officine

A l'officine sont disponibles diverses spécialités appartenant aux pénicillines naturelles, aux pénicillines M, aminopénicillines et amidinopénicillines, présentées dans le tableau ci-dessous^{93 94}. Précisons ici que ne sont pas nommés tous les génériques existants sur le marché et commercialisés par divers laboratoires.

⁹³ D. Vital Durand et C. Le Jeune, *Dorosz : Guide pratique des médicaments 34ème édition*.2015

⁹⁴ Collectif, German, et Caulin, *VidalRecos: Recommandations en pratique_ 6ème édition*. 2016

| Groupe | DCI | Exemple de spécialité | Dosage |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Pénicilline G | benzathine benzylpénicilline | <ul style="list-style-type: none"> • Extencilline | 2,4 MUI (poudre pour solution injectable) |
| Pénicilline V | Phenoxyméthylpénicilline | <ul style="list-style-type: none"> • Oracilline | 1 MUI (comprimés) 1 MUI /dose (susp.buvable) 0,5 MUI/ dose 0, 25 MUI/ dose |
| Pénicilline M | <ul style="list-style-type: none"> • Cloxacilline • Oxacilline | <ul style="list-style-type: none"> • Orbénine • Bristopen | <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg (gélules) • 1000 mg (perfusion pour administration IV) • 1000 mg (perfusion pour administration IV) |
| Pénicillines A (aminopénicilline) | <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline • Amoxicilline / Acide clavulanique | <ul style="list-style-type: none"> • Amodex • Bactox • Clamoxyl • Clamoxyl • Augmentin | <ul style="list-style-type: none"> • 1 g (comprimés) • 500mg (gélules) • 125 mg/dose (sirop) • 250 mg /dose (sirop) • 500 mg/dose (sirop) • 500 mg ou 1g (flacon pour administration IV) • 1g / 125 mg (sachet) • 500 mg/ 62,5 (comprimés) • 100 mg/ml / 12,5 |

| | | | |
|--------------------|--|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Amipicilline + Sulbactam | <ul style="list-style-type: none"> • Unacim | (susp buvable pour usage pédiatrique) <ul style="list-style-type: none"> • 500mg / 50 mg* • 1000 mg / 100 mg * • 2000 mg / 200 mg * • 1000 mg (flacon pour administration IM) |
| Amidinopénicilline | <ul style="list-style-type: none"> • Pivmécollinam | <ul style="list-style-type: none"> • Selexid | <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg comprimés |

Légende :

* : forme galénique pédiatrique sous forme de flacon pour une administration intraveineuse

2.7. Effets indésirables

Les effets indésirables décrits avec les pénicillines sont principalement d'ordre digestifs ou allergiques.

Les réactions d'hypersensibilité décrites avec les pénicillines peuvent être très graves.

En cas de manifestation allergique, il est obligatoire d'arrêter immédiatement le traitement et de contre indiquer toute réadministration de pénicillines et plus globalement de toutes les β lactamines car dans 10% des cas une hypersensibilité croisée est décrite avec toutes les autres β lactamines (à l'exception de l'aztréonam).

Il existe plusieurs classes d'hypersensibilité que l'on distingue selon le type d'immunoglobulines mises en jeu ⁹⁵ :

- L'hypersensibilité immédiate à IgE: c'est la plus grave des hypersensibilités car elle est peut être à l'origine d'un choc anaphylactique. Elle peut aussi être caractérisée par un érythème, une urticaire ou un œdème de Quincke.
- L'hypersensibilité accélérée à IgE et IgG: apparaît 1 à 72 heures après l'administration de pénicillines et se caractérise par l'apparition d'un érythème, d'une urticaire ou d'un œdème de Quincke.

⁹⁵ Vincent Bianchi et Sarra El Anbassi, *Médicaments*. 2012

- L'hypersensibilité retardée à IgM et IgE: cette hypersensibilité tardive apparaît plus de 72 heures après l'administration du traitement. Elle se caractérise par un rash mobilliforme, une néphrite interstitielle, une vascularite ou encore un syndrome de Steven-Johnson.

Les réactions d'hypersensibilités ne sont pas les seuls effets indésirables retrouvés avec les pénicillines. On peut ainsi établir la liste suivante : ^{96 97 98}

- Effet indésirable d'ordre dermatologique : éruption cutanée, purpura vasculaire
- Néphrotoxicité : néphropathie tubulo- interstitielle
- Troubles ioniques : hypokaliémie
- Effets indésirables d'ordre neurologique : convulsions, encéphalopathie (uniquement lors de prescription de pénicilline à forte dose chez l'insuffisant rénal) et syndrome confusionnel.
- Effets indésirables d'ordre gastro-intestinaux: diarrhées, nausées, vomissements, troubles gastriques, colite pseudo membraneuse à *Clostridium difficile*, élévation des transaminases.
- Troubles hépatiques : hépatite cytolytiques et/ou cholestatiques, candidose cutanéomuqueuse.
- Troubles hématologiques : anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, thrombopathie, troubles de la coagulation.

⁹⁶ Bouvet, *Guide d'antibiothérapie pratique*. 2010

⁹⁷ Collectif, German, et Caulin, *VidalRecos: Recommandations en pratique_ 6ème édition*.2016

⁹⁸ Vincent Bianchi et Sarra El Anbassi, *Médicaments*. 2012

Il est également possible de constater le développement d'un rash en cas de mononucléose ou lors d'une association à un hypouricémiant tel que l'allopurinol (traitement de fond de la goutte).⁹⁹

Concernant les effets indésirables recensés avec le pivmécillinam, ils sont peu nombreux. Sont décrits des troubles digestifs tels que les nausées, vomissements et diarrhées, mais également le risque de développement d'une candidose ou encore des éruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non.¹⁰⁰

2.8. Interactions médicamenteuses

Il y a peu d'interactions médicamenteuses décrites avec les pénicillines.

Les pénicillines interagissent avec le méthotrexate. Cette interaction repose sur l'inhibition de la sécrétion tubaire rénale du méthotrexate à l'origine d'une augmentation de sa toxicité hématologique. Cette association est déconseillée.

Par ailleurs, les pénicillines interagissent avec les AVK. Le risque hémorragique est augmenté lors d'une co prescription antibiotique / anti vitaminique K (AVK). Le déséquilibre de la flore intestinale causé par l'antibiotique est à l'origine d'une diminution de la synthèse de vitamine K ce qui a pour conséquence de diminuer le TP et donc de potentialiser l'effet des AVK.

En cas de prescription de pénicillines chez une personne traitée par anticoagulant oral, il est alors judicieux de surveiller l'INR et d'adapter, si nécessaire, la posologie de l'AVK.

Une administration de vitamine K en prévention peut également être envisagée.

Enfin, l'association des aminopénicillines avec l'allopurinol (inhibiteur de la synthèse d'acide urique) augmente le risque de réaction cutanée, elle est déconseillée.¹⁰¹

2.9. Précautions d'emplois et contre-indications

Les pénicillines, utilisées à des doses élevées exposent à un risque d'encéphalopathie majoré, chez les patients insuffisants rénaux, imposant une surveillance de la fonction rénale.

Une adaptation posologique est recommandée pour des clairances de la créatinine inférieures à 30 ml/min. De plus, en cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, un apport

⁹⁹ Vincent Bianchi et Sarra El Anbassi.

¹⁰⁰ Collectif, German, et Caulin, *VidalRecos: Recommandations en pratique_ 6ème édition*.

¹⁰¹ Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT), *E.PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2018 26ème édition*.

hydrique suffisant doit être assuré, pour réduire les risques de cristallurie.

Concernant la femme enceinte et allaitante, le site internet du CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) est rassurant quant à l'utilisation des pénicillines chez ce type de population.

Ainsi le CRAT indique qu'il est possible d'utiliser les pénicillines quel que soit le terme de la grossesse à posologie efficace. Il précise aussi qu'en cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement par pénicilline, il faut rassurer la patiente quant au risque malformatif des pénicillines.

Bien qu'il existe un passage dans le lait de la mère allaitante, celui-ci engendre des taux plasmatique chez le nourrisson qui sont bien inférieurs aux doses thérapeutiques pédiatriques (inférieur à 1% de la dose pédiatrique en mg/kg).

L'usage des pénicillines en cours d'allaitement est donc possible. C'est ainsi que l'usage de l'amoxicilline en cours d'allaitement est très répandu et bien toléré.

Précisons toutefois que quelques effets secondaires à type de diarrhées ou de rash ont été rapportés chez des nourrissons allaités par une mère traitée par pénicilline. Si le cas se présente, il est alors recommandé d'arrêter le traitement antibiotique ou, si possible d'arrêter l'allaitement le temps de la prise médicamenteuse.¹⁰²

Les contre-indications des pénicillines sont peu nombreuses.

La contre-indication majeure est la présence d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents dans la formulation de l'antibiotique.

De plus, les patients ayant présenté un antécédent d'allergie documenté aux pénicillines ont une contre-indication à toutes les pénicillines. Cette contre-indication est étendue à toutes les autres β -lactamines lorsque l'antécédent d'allergie aux pénicillines a été une réaction d'hypersensibilité immédiate et sévère (par exemple une réaction de type choc anaphylactique).

¹⁰² Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT). 2017

3. Le pharmacien d'officine : acteur clé du bon usage des médicaments

3.1. L'intervention pharmaceutique

3.1.1. Définition

La loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) de 2009 a permis au pharmacien d'officine de se voir attribuer de nouvelles missions parmi lesquelles les interventions pharmaceutiques.

Définie comme « Toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien »¹⁰³, l'intervention pharmaceutique permet au pharmacien d'être un véritable acteur de santé publique.

Quatre années après cette première définition, le British Journal of Clinical Pharmacology décrit l'IP comme « toute action réalisée par un pharmacien qui aboutit directement à une modification de la prise en charge thérapeutique du patient »¹⁰⁴.

Cette seconde définition inclut le patient et permet ainsi de se rendre compte du véritable impact que peut avoir un pharmacien dans la prise en charge d'un malade.

L'intervention pharmaceutique permet donc de mettre l'accent sur l'activité majeure du pharmacien d'officine qu'est l'analyse des prescriptions.

En effet, dans son travail quotidien, le pharmacien détecte, analyse et trouve des solutions face à des contre-indications, des interactions médicamenteuses ou encore face à des erreurs de posologies.

Les interventions pharmaceutiques représentent donc toutes les actions que réalise le pharmacien d'officine afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient.

3.1.2. Présentation de la « Fiche d'intervention pharmaceutique » mise en place par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)

Les interventions pharmaceutiques se sont d'abord développées dans le secteur hospitalier avant d'arriver dans le secteur officinal.

En effet, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a développé puis validé un outil

¹⁰³ Bright et Tenni, « The Clinical services documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services. » 2000

¹⁰⁴ Dooley et al., « A Prospective Multicentre Study of Pharmacist Initiated Changes to Drug Therapy and Patient Management in Acute Care Government Funded Hospitals ». 2004

d'aide à la formation d'interventions pharmaceutiques pour les pharmaciens hospitaliers. Cet outil, qui existait d'abord sous une forme papier, a été disponible dès 2006 en version informatique afin de toucher davantage de praticiens hospitaliers.

Dans le secteur hospitalier, les interventions pharmaceutiques ont un véritable succès et sont ancrées dans la pratique courante des pharmaciens. Ainsi, en 2015, plus de 270 000 IP ont été réalisées suite à l'analyse de plus de 2,7 millions de prescriptions par plus de 1 700 pharmaciens hospitaliers. On dénombre alors plus de 600 établissements hospitaliers Français impliqués dans la réalisation d'IP. ¹⁰⁵

En 2012 face à ce succès, la SFPC et plus particulièrement le groupe de travail « Standardisation et Valorisation des activités de pharmacie clinique » (SVAPC) ont décidé de développer les IP au sein du secteur officinal en adaptant la fiche d'intervention pharmaceutique à l'exercice du pharmacien d'officine.

Afin de prendre en compte la problématique de l'officine, la fiche d'intervention pharmaceutique présentée ci-dessous a été adaptée et validée par des pharmaciens d'officines dits « experts » (pharmaciens ayant participé à l'élaboration de la fiche d'IP) mais aussi par des pharmaciens officinaux dit « naïfs » (pharmaciens n'ayant pas participé à l'élaboration de la fiche d'IP).

Le but de cette fiche d'intervention pharmaceutique est de mettre en avant l'activité principale du pharmacien d'officine : l'analyse des prescriptions.

Afin de faciliter la compréhension et l'utilisation de cette fiche d'intervention pharmaceutique, la SFPC a joint deux tableaux explicatifs (*cf. Annexe n°12 et n°13*).

Le premier tableau définit et décrit les problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse. On y retrouve diverses définitions et explications qui permettent de distinguer une contre-indication d'une interaction médicamenteuse ou d'un effet indésirable par exemple.

Quant au second tableau, il définit les différents types d'interventions pharmaceutiques qui peuvent être réalisées par le pharmacien d'officine. Ceci permet de mieux orienter le pharmacien d'officine lors de la réalisation d'IP.

¹⁰⁵ Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), Conort, et Bedouch, « Développement et validation de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques (IP) adapté à la pratique pharmaceutique officinale ».2015

Grâce à toutes ces aides, il est plus facile pour le pharmacien d'officine de remplir la fiche d'intervention élaborée par la SFPC et le groupe de travail de la SVAPC présentée ci-dessous.

| | | |
|----------|--|----------|
| TAMPON : | Fiche Intervention Pharmaceutique | |
| | Démarche assurance qualité | Page 1/3 |

*Le N° d'enregistrement est indispensable pour l'externalisation des données patient et médecin (confidentialité)

| | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|
| Numéro d'enregistrement * | | NOM | | PRENOM | |
| Date : | | Code CIP du médicament | | N° Facture : | |
| | | | | Age : ans ou mois | |
| | | | | Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F | |
| 1 - PROBLEME (1 choix) : 1.1 <input type="checkbox"/> Contre-indication / Non conformité aux référentiels 1.2 <input type="checkbox"/> Problème de posologie 1.3 <input type="checkbox"/> Interaction médicamenteuse <input type="radio"/> A prendre en compte <input type="radio"/> Précaution d'emploi <input type="radio"/> Association déconseillée <input type="radio"/> Association contre-indiquée <input type="radio"/> Publiée 1.4 <input type="checkbox"/> Effet indésirable 1.5 <input type="checkbox"/> Oubli de prescription 1.6 <input type="checkbox"/> Médicament ou dispositif non reçu par le patient <input type="radio"/> Indisponibilité <input type="radio"/> Inobservance <input type="radio"/> Incompatibilité physico-chimique 1.7 <input type="checkbox"/> Prescription d'un médicament non justifié 1.8 <input type="checkbox"/> Redondance 1.9 <input type="checkbox"/> Prescription non conforme <input type="radio"/> Support ou prescripteur <input type="radio"/> Manque d'information, de clarté <input type="radio"/> Voie d'administration inappropriée 1.10 <input type="checkbox"/> Pharmacodépendance 1.11 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre | | 2 - PRESCRIPTEUR : Nom Prénom : 2.1 <input type="checkbox"/> Médecin généraliste 2.2 <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste 2.3 <input type="checkbox"/> Médecin hospitalier | | 5 - ORDONNANCE : 5.1 <input type="checkbox"/> Classée 5.2 <input type="checkbox"/> Transmise au prescripteur 2.4 <input type="checkbox"/> Sage-femme, 2.5 <input type="checkbox"/> Dentiste, 2.6 <input type="checkbox"/> Infirmier | |
| | | 3 - INTERVENTION (1 choix) 3.1 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique 3.2 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration 3.3 <input type="checkbox"/> Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration 3.4 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique 3.5 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle) 3.6 <input type="checkbox"/> Changement de médicament 3.7 <input type="checkbox"/> Arrêt ou refus de délivrer | | 4 - DEVENIR DE L'INTERVENTION 4.1 <input type="checkbox"/> Acceptée par le prescripteur 4.2 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur sans motif 4.3 <input type="checkbox"/> Non acceptée par le prescripteur avec motif 4.4 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance avec appel prescripteur 4.5 <input type="checkbox"/> Refus de délivrance sans appel prescripteur 4.6 <input type="checkbox"/> Acceptation du patient (information du patient et prescripteur non contacté) 4.7 <input type="checkbox"/> Non acceptation par le patient | |

DETAILS POUR ANALYSE DE L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE préciser : DCI, Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

Contexte de l'intervention

Problème

Intervention

Comme nous pouvons l'observer la fiche d'intervention pharmaceutique est composée de cases à cocher mais aussi de parties à remplir manuellement par le pharmacien d'officine afin d'obtenir une information complète et précise de l'IP réalisée.

Ainsi, le pharmacien doit rapporter diverses informations telles que :

- **Les caractéristiques médicales du patient.** Ici sont rapportés à la fois le nom, prénom, sexe du patient. Il est également important d'indiquer l'âge (en année ou en mois pour les ordonnances concernant les nourrissons) et le poids du patient.
- **Le type de prescripteur.** Cette partie permet de nous informer sur le type de praticien ayant réalisé l'ordonnance à l'origine d'une intervention pharmaceutique: les praticiens généralistes, les spécialistes, les médecins hospitaliers mais aussi les sages-femmes, les dentistes ou encore les infirmiers.
- **Informations complémentaires.** D'autres données doivent également être rapportées parmi lesquelles le numéro d'enregistrement, le numéro de facture, la date à laquelle a été réalisée l'IP mais également le code CIP du médicament concerné par l'IP. Enfin, il est demandé au pharmacien de préciser si l'ordonnance ayant fait l'objet de l'IP a été classée ou si cette dernière a été transmise au prescripteur.
- **L'identification du problème rencontré.** Dans cette partie le pharmacien d'officine doit cocher quel est le type de problème qui a engendré l'information. Onze problèmes peuvent être rapportés:
 - Contre-indication / non-conformité aux référentiels
 - Problème de posologie
 - Interaction médicamenteuse. Dans cette partie, le pharmacien doit alors préciser le type d'interaction rencontrée (interaction à prendre en compte, précaution d'emploi, association déconseillée, association contre-indiquée, publiée).
 - Effet indésirable
 - Oubli de prescription
 - Médicament ou dispositif non reçu par le patient. Là aussi le pharmacien doit informer de la raison pour laquelle le patient n'a pas obtenu son traitement :

indisponibilité du traitement, inobservance ou incompatibilité physico-chimique.

- Prescription d'un médicament non justifié
- Redondance
- Prescription non conforme (support ou prescripteur non conforme, manque d'information ou de clarté, voie d'administration inappropriée)
- Pharmacodépendance
- Monitoring à suivre

- **Le type d'intervention pharmaceutique réalisée.** Cette partie permet de mettre en avant la décision prise par le pharmacien d'officine suite au problème rencontré. Les divers types d'interventions pharmaceutiques qui peuvent être réalisées et rapportées dans la fiche d'IP par les pharmaciens officinaux seront détaillés dans la partie 2.1.3

- **Le devenir de l'intervention pharmaceutique.** Dans cette partie, le pharmacien d'officine rapporte les conséquences de son intervention pharmaceutique. Le pharmacien doit donc renseigner la fiche d'IP en indiquant le devenir de son intervention parmi les choix suivants :

- Acceptée par le prescripteur
- Non acceptée par le prescripteur sans motif
- Non acceptée par le prescripteur avec motif
- Refus de délivrance avec appel au prescripteur
- Refus de délivrance sans appel au prescripteur
- Acceptation du patient (information du patient et prescripteur non contacté)
- Non acceptation par le patient

- **Une partie « détail de l'intervention ».** Dans cette partie libre, le pharmacien précisera à la fois le contexte dans lequel l'intervention pharmaceutique a eu lieu, le problème rencontré mais il pourra également détailler le type d'intervention qu'il a réalisée.

Afin de mettre en avant l'impact qu'a pu avoir l'IP, il est ici capital que le pharmacien donne le maximum d'informations sur le contexte dans lequel a été réalisée l'IP

(pathologie dont souffre le patient, antécédents, autres traitements en cours par exemple).

3.1.3. Nature des interventions pharmaceutiques réalisées par le pharmacien d'officine

Comme nous l'avons vu précédemment, la fiche d'intervention pharmaceutique de la SFPC permet au pharmacien d'officine de rapporter le type d'IP qu'il a réalisé. Nous allons maintenant détailler chaque type d'IP possiblement réalisée par le pharmacien en nous aidant de la fiche explicative officielle de la SFPC (*fiche présentée en annexe n°13*)

- **Adaptation posologique.**

3 types d'adaptations posologiques réalisées par le pharmacien sont décrits dans la fiche explicative de la SFPC. Nous pouvons ainsi distinguer :

- L'adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite (item ne concernant pas les pénicillines qui sont, au contraire, des antibiotiques à marge large)
 - L'adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses. Ceci concerne les adaptations qui ont lieu lorsque le traitement n'est pas adapté au poids du patient, à son âge ou encore lorsque le traitement prescrit ne respecte pas l'AMM ou la situation clinique du patient.
 - L'allongement de la durée de traitement jugée trop courte.
- **Choix de la voie d'administration.** Le pharmacien réalise ce type d'IP lorsqu'une voie d'administration plus adaptée au patient peut lui être proposée. Ceci concerne par exemple les patients ayant des difficultés à déglutir pour lesquels une forme comprimée non adaptée est prescrite.
 - **Améliorer les méthodes de dispensation / d'administration.** Ce type d'intervention pharmaceutique comprend entre autre l'élaboration d'un plan de prise par le pharmacien afin d'aider à la bonne observance du traitement.

Le pharmacien peut également apporter divers conseils au patient afin de permettre une prise optimale du traitement (prise à jeun, à distance des repas...)

- **Suivi thérapeutique.** Ce type d'IP est notifié lorsque le traitement nécessite un suivi. Le pharmacien peut alors demander le dosage d'un médicament ou le suivi d'un traitement (clairance de la créatinine, mesure de la concentration d'un médicament, suivi clinique...)

Dans la pratique, ce type d'IP est peu réalisé par le pharmacien d'officine mais tend à être davantage effectué, notamment grâce à l'accès au DMP du patient (*cf 3.2 limites de l'étude*).

- **Ajout (prescription nouvelle).** Cet item doit être notifié par le pharmacien lorsque ce dernier ajoute un médicament ou un dispositif au traitement d'un patient pour permettre une meilleure administration du traitement.

C'est par exemple le cas d'une ordonnance de bronchodilatateurs par voie inhalée pour nourrissons souffrant d'asthme. Il est alors indispensable d'ajouter des chambres d'inhalations pour permettre une prise du traitement.

Aucun ajout de traitement n'est a priori nécessaire pour les ordonnances contenant des pénicillines.

- **Changement de médicament, mise en place d'une alternative thérapeutique.**

Ici le pharmacien d'officine apporte une alternative au traitement prescrit par le médecin. Cela peut être une substitution générique ou bien un changement de thérapeutique approuvés par le prescripteur. Cet item sera mis en avant lorsque le pharmacien détecte une contre-indication ou une interaction médicamenteuse. Un appel au médecin prescripteur lui permet de proposer un changement de thérapeutique afin que le patient puisse être correctement pris en charge.

- **Arrêt ou refus de délivrance du traitement.** Le pharmacien peut être amené à réaliser une intervention pharmaceutique lorsqu'il décide d'arrêter un des traitements pris par le patient ou encore lorsqu'il refuse de délivrer un antibiotique nouvellement prescrit. Ceci peut se faire avec accord du prescripteur ou bien sans accord, le pharmacien doit alors justifier les raisons de son refus de délivrance.

3.1.4. Le Dossier Pharmaceutique (DP) : un outil nouveau et complémentaire dans la réalisation des interventions pharmaceutiques

Le dossier pharmaceutique a été créé en septembre 2005 après approbation du conseil national de l'ordre des pharmaciens. Ce service, proposé gratuitement à tous les patients a pour objectif d'améliorer le bon usage du médicament et d'apporter une meilleure sécurité sanitaire. Il permet aussi de consulter en temps réel pour un patient donné qui présente sa carte vitale l'historique des médicaments dispensés dans n'importe quelle officine durant les quatre derniers mois.

Le DP permet avant tout au pharmacien d'officine de réaliser son rôle d'acteur de santé publique. En effet, le DP favorise la coordination entre les diverses officines et ainsi permet de mettre en place une meilleure qualité et continuité des soins pour le patient mais aussi une sécurisation de la dispensation des médicaments à l'officine.

Ainsi, le dossier pharmaceutique est un outil très utile et performant puisqu'il est capable de détecter et d'alerter le pharmacien via un message d'alerte automatique en cas d'éventuelles interactions médicamenteuses et/ou de contre-indications pour un même patient qui prend ses médicaments dans diverses officines.

Concrètement, au 1^{er} février 2018, 36 526 749 dossiers pharmaceutiques étaient actifs (rapporté au 66,9 millions d'habitants que comporte la France, ceci signifie que près de 54,6% des Français ont un DP ouvert aujourd'hui en France)

Le dossier pharmaceutique est bien présent en France puisque quasiment toutes les pharmacies de métropoles (99,9%) sont connectées au DP, ce qui représente 21 970 officines.

¹⁰⁶

Le choix d'ouvrir ou non son dossier pharmaceutique est une décision qui appartient entièrement au patient. Ainsi en 2012, 1 511 343 personnes ont refusé l'ouverture d'un DP. Précisons ici que ces refus sont formulés en majorité par des personnes de plus de 75ans, la plupart ne trouvant pas d'intérêt à cet outil car déclarant se rendre systématiquement dans la même officine.

¹⁰⁶ Site de l'ordre national des pharmaciens, « Qu'est ce que le DP ? » 2017

Il est également possible de demander la fermeture de son DP, mais là encore cette démarche est très peu courante, on dénombre 4 377 demandes de fermetures de DP en 2012.¹⁰⁷

Il faut savoir que le DP contient également des médicaments dispensés sans ordonnance. En février 2011 près de 4 millions de médicaments dispensés sans ordonnance inscrits dans le DP ont été rapportés. Une seule condition reste cependant nécessaire pour que ces médicaments apparaissent dans le DP d'un patient : la présence de la carte vitale au moment de la délivrance du traitement.

Une fois la carte vitale retirée du lecteur, les données du DP sont automatiquement effacées de l'ordinateur de la pharmacie.

Le dossier pharmaceutique contient des informations telles que l'identification du bénéficiaire (nom de famille, prénom, date de naissance, sexe), les données concernant les médicaments délivrés dans les quatre derniers mois : identification du médicament, quantité et date de délivrance des médicaments avec ou sans ordonnance. Par contre, dans le DP ne sont pas mentionnés : le nom du prescripteur, la posologie ou encore la durée du traitement.

Précisons que l'accès au contenu du DP est réservé aux pharmaciens d'officine, aux préparateurs en pharmacie ainsi qu'aux étudiants (inscrits en pharmacie à partir de la 3^{ème} année).¹⁰⁸

Le DP représente aujourd'hui un outil ancré dans le quotidien des équipes officinales. 85% des pharmaciens interrogés ont rencontré des situations intéressantes où le DP a été utile (situation d'interactions médicamenteuses, de dépannage ou encore détection de surconsommation de médicaments).

Le dossier pharmaceutique est donc un nouvel outil pour le pharmacien qui s'avère très utile pour la réalisation d'intervention pharmaceutique. En effet, le pharmacien n'a pas toujours connaissance de l'ensemble des traitements pris par le patient. Le DP est alors présent pour lui donner ces informations et aider le pharmacien dans la détection d'éventuelles contre-indications ou associations déconseillées pouvant faire l'objet d'une IP.

¹⁰⁷ CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens) et Isabelle Adenot, président du CNOP, « Le Dossier Pharmaceutique : Rapport d'activité 2015 ». 2015

¹⁰⁸ CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens) et Isabelle Adenot, président du CNOP, « Le Dossier Pharmaceutique : Chiffres, mode d'emploi, perspectives et acteurs majeurs : l'essentiel pour mieux comprendre cet outil professionnel incontournable. » 2011

Une étude a montré l'impact que pouvait avoir le dossier pharmaceutique dans la réalisation d'interventions pharmaceutiques. Ainsi, entre 2014 et 2015 l'« Etude IPADAM » (Intervention Pharmaceutiques A propos du Dossier Pharmaceutique et de l'Automédication) a permis d'évaluer la qualité et la quantité d'interventions pharmaceutiques réalisées sur des médicaments hors prescriptions (étude réalisée uniquement sur l'ibuprofène et la pseudoéphédrine utilisés seuls ou en association dans une même spécialité).

Au cours de la période étudiée, 12 160 dispensations ont fait l'objet d'une demande spontanée du patient. Sur les 6250 patients qui disposaient de leur carte vitale au moment de leur demande spontanée (indispensable pour l'accès au DP), 3160 avaient un DP ouvert et pour 83 d'entre eux une IP a été réalisée grâce au DP.

Parmi les types d'interventions pharmaceutiques alors réalisées, une proposition d'alternative thérapeutique est retrouvée dans 88% des cas, une adaptation posologique dans 7% des cas et une orientation vers un médecin dans 5% des cas.

Dans 90% des cas, l'intervention pharmaceutique du pharmacien d'officine a été acceptée.¹⁰⁹

Cette étude IPADAM nous permet donc de montrer le rôle essentiel du dossier pharmaceutique dans la réalisation d'une intervention pharmaceutique.

3.2. Conseils apportés au patient

3.2.1. Accompagnement pour une bonne observance thérapeutique

Le pharmacien d'officine est un véritable acteur du bon usage des médicaments et plus particulièrement dans le domaine de l'antibiothérapie et la lutte contre l'antibiorésistance.

Ainsi, lors de la délivrance d'antibiotiques, le pharmacien d'officine tient un rôle clé.

Tout d'abord, il doit d'insister sur la nécessité d'une bonne observance, élément essentiel pour éviter le développement de résistances et/ou d'échec thérapeutique.

Il est ainsi important de sensibiliser les patients à l'antibiorésistance, notamment en leur rappelant à chaque délivrance d'antibiotiques l'importance de bien prendre le traitement à la bonne posologie et pendant toute la durée prescrite par le médecin, même si les symptômes de

¹⁰⁹ CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens) et Isabelle Adenot, président du CNOP, « Le Dossier Pharmaceutique : Rapport d'activité 2015 ». 2015

la maladie ont disparus.

La posologie et la durée de traitement font que, parfois, le patient se retrouve en fin de traitement avec des unités de médicaments restantes. Il est alors essentiel de préciser à nos patients lors de la délivrance du traitement de ne pas réaliser d'automédication avec ces unités d'antibiotiques restantes et lui indiquer de ramener les boîtes entamées à son pharmacien qui se chargera de les recycler.

Lors de la délivrance de formes pédiatriques, le pharmacien doit rappeler au patient les bonnes pratiques pour mettre en suspension la poudre.

Ainsi, le pharmacien doit indiquer au patient de réaliser dans l'ordre les étapes suivantes :

- Agiter le flacon afin de bien homogénéiser et décoller la poudre des parois
- Ajouter de l'eau jusqu'au trait circulaire gravé dans le verre du flacon ou indiqué sur l'étiquette collée sur le flacon
- Bien agiter jusqu'à l'obtention d'un liquide homogène
- Laisser reposer quelques minutes afin que la mousse qui se forme retombe
- Visualiser le niveau du liquide et compléter avec de l'eau pour amener le niveau du liquide jusqu'au trait circulaire.
- Agiter de nouveau ; la mousse qui se forme doit alors se trouver au-dessus du trait circulaire.

Il faut également préciser à notre patient qu'une fois ces étapes de reconstitution réalisées, la suspension buvable est prête à être utilisée. En aucun cas il ne faudra ajouter à nouveau de l'eau au cours du traitement ce qui entraînera une dilution trop importante du principe actif à l'origine d'un sous dosage.

Enfin, pour tous les sirops contenant des pénicillines, il faudra préciser à nos patients qu'une fois reconstituées, les suspensions buvables se conservent au réfrigérateur.

L'explication de ces étapes est indispensable afin d'assurer une mise en suspension correcte du sirop. Une mauvaise réalisation peut être à l'origine d'un sous dosage ou d'un surdosage pouvant être la cause d'échec thérapeutique.

Grâce à ces conseils apportés auprès du patient lors de la délivrance d'un traitement contenant des pénicillines, on comprend le rôle indispensable que tient le pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance.

3.2.2. Prévention des effets indésirables

La prévention des effets secondaires par le pharmacien d'officine représente une part importante dans son rôle contre l'antibiorésistance.

En effet, c'est en informant le patient des éventuels effets indésirables que peuvent lui causer son traitement mais surtout en lui donnant les moyens de les prévenir que ce dernier sera davantage observant.

Comme nous l'avons évoqué auparavant, le principal effet indésirable causé par les pénicillines est l'apparition de troubles digestifs à type de diarrhées.

Bien souvent, les patients pensent que la survenue de cet effet secondaire est le signe d'une allergie à la pénicilline. Il est donc essentiel pour le pharmacien de préciser au patient que la prise de pénicilline peut entraîner l'apparition de selles liquides mais qu'il existe des moyens pour éviter ce désagrément.

Nous pouvons également conseiller à nos patient de prendre des levures (telles que l'Ultra-Levure®, Lactéol®) ou des probiotiques comme le Lactibiane® par exemple.

Ces composants favorisent la restauration de la flore intestinale altérée par l'antibiotique. Ainsi, les effets indésirables à type de troubles digestifs sont réduits.

Le pharmacien tient donc un rôle important dans la prévention des effets indésirables qui sont souvent à l'origine d'une mauvaise observance et donc potentiellement d'antibiorésistance et d'échec thérapeutique.

**PARTIE II : Etude des interventions
pharmaceutiques réalisées sur les
ordonnances contenant des pénicillines.**

1. Présentation de l'étude

1.1.Objectifs de l'étude

L'étude présentée dans cette thèse repose sur les interventions pharmaceutiques réalisées par des étudiants de pharmacie durant leur stage de pratique officinale de sixième année.

En effet, durant leurs six mois de stage, les étudiants devaient relever chaque semaine le nombre de prescriptions comportant des pénicillines.

Ils devaient également notifier, via la plateforme de l'université de Rouen, toute réalisation d'intervention pharmaceutique concernant les pénicillines mais également les benzodiazépines. Nous prendrons en compte ici uniquement les interventions pharmaceutiques portant sur les pénicillines.

Cette étude permet ainsi d'évaluer le nombre d'IP réalisées par rapport au nombre d'ordonnances contenant des pénicillines délivrées par les pharmaciens d'officine afin d'en déduire le pourcentage d'interventions pharmaceutiques réalisées.

L'objectif est de montrer l'impact que peuvent avoir ces interventions pharmaceutiques notamment en terme d'antibiorésistance. Effectivement, une posologie non conforme aux recommandations ou encore une durée de traitement trop courte peuvent être à l'origine d'échec thérapeutique et donc potentiellement de développement de résistances bactériennes.

1.2.Présentation du questionnaire

Afin de simplifier la réalisation des interventions pharmaceutiques par les étudiants de 6^{ème} année, la faculté de pharmacie de Rouen a mis en place un questionnaire simplifié directement inspiré de la fiche d'interventions pharmaceutiques de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique) présentée dans la partie I. 3.1.2 .

C'est à partir de ce questionnaire simplifié que l'étude des interventions pharmaceutiques sur les ordonnances contenant des pénicillines a été réalisée.

Trois points sont abordés dans ce questionnaire :

- L'identification du problème faisant l'objet d'une intervention pharmaceutique (présence de contre-indication, problème de posologie ou encore présence d'une

interaction médicamenteuse...)

- La nature de l'intervention pharmaceutique réalisée (adaptation posologique, adaptation de la forme galénique, changement de médicament...)
- Le devenir de l'intervention pharmaceutique (acceptation de l'intervention pharmaceutique par le prescripteur, par le patient...)

Interventions pharmaceutiques Pénicillines

Ajouter une description du contexte lié au patient (ex : pathologies associées, résultats d'analyses etc) :

Informations concernant le patient

Sexe du patient :

Féminin

Masculin

Age du patient (ans ou mois) :

Poids du patient (Kg) :

Informations concernant le prescripteur

Profession du prescripteur : Veuillez sélectionner une seule des propositions (Rayez les mentions inutiles)

- * Généraliste
- * Spécialiste
- * Hospitalier
- * Dentiste
- * Sage-femme
- * Infirmier

Identification du problème

Type(s) de problème (plusieurs réponses possibles)

- Posologie non conforme
- Effet indésirable
- Contre-indication : allergie
- Contre-indication : autres
- Oubli de prescription
- Médicament non disponible
- Durée du traitement non conforme
- Redondance
- Prescription non conforme à la réglementation
- Interaction médicamenteuse : association contre indiquée
- Interaction médicamenteuse : à prendre en compte
- Interaction médicamenteuse : précaution d'emploi
- Interaction médicamenteuse : association déconseillée
- Inobservance identifiée
- Autre :

Aide :

Contre-indication : allergie : cocher cette case si allergie vraie c'est à dire éruption cutanée, œdèmes des voies respiratoires supérieures ; différente d'effets indésirables

Contre-indication : autres : voir RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit)

Effets indésirables : intolérance (diarrhée induite par pénicilline) ou pathologie induite (colite pseudomembraneuse)

Redondance : prescription d'un même PA

Durée traitement non conforme : pas de durée ou trop court ou trop long

Médicament indisponible : en rupture ou ne se fait plus ou n'existe pas

Prescription non conforme à la réglementation : non conformité sur la forme, date, signature, âge, adresse prescripteur

Posologie non conforme : non conformité par rapport au RCP et dosage en fonction des différentes pathologies

Intervention(s) pharmaceutique(s)

Nature de l'intervention Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Adaptation de la posologie
- Dispensation adaptée par le pharmacien
- Adaptation de la forme galénique
- Changement de médicament
- Non délivrance

Aide

Dispensation adaptée par le pharmacien: délivrance fractionnée si besoin (tous les 7 jours ou autre), identification des moments de prise, choix d'une voie d'administration plus adaptée...

Devenir de l'intervention Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Prescripteur non joignable
- Acceptée par le prescripteur
- Non acceptée sans motif par le prescripteur
- Non acceptée avec motif par le prescripteur
- Refus de délivrance maintenu après appel du prescripteur
- Refus de délivrance non maintenue après appel du prescripteur
- Acceptation de l'intervention pharmaceutique par le patient
- Non acceptation de l'intervention pharmaceutique par le patient

Afin de se familiariser à ce questionnaire, les étudiants ont eu 3 heures de cours obligatoire avant le début de leur stage.

Ce cours était l'occasion de sensibiliser une fois de plus les étudiants à l'importance des IP et à l'impact que ces dernières peuvent avoir.

Cet enseignement permettait également aux étudiant de prendre connaissance de la plateforme de l'université de Rouen donc de s'entraîner à notifier des IP.

Ajoutons ici que des documents d'aide à la réalisation d'IP tels que les dernières recommandations en vigueur étaient mis à disposition des étudiants sur la plateforme de l'université de Rouen. Tous ces documents formaient une sorte de « boîte à outils » dans laquelle l'étudiant pouvait facilement se rapporter tout au long de son stage.

1.3. Matériel et Méthode

1.3.1. Période de réalisation de l'enquête

L'étude a été réalisée de début janvier à fin juin 2016 et de début janvier à fin juin 2017 dans toutes les officines de Normandie accueillant un étudiant de 6^{ème} année de pharmacie en stage.

Notons que 2016 ayant été l'année du démarrage des interventions pharmaceutiques la mobilisation des étudiants a été difficile. C'est pourquoi, dans cette thèse, nous étudierons uniquement les IP réalisées par les étudiants de 6^{ème} année de pharmacie entre janvier et juin 2017.

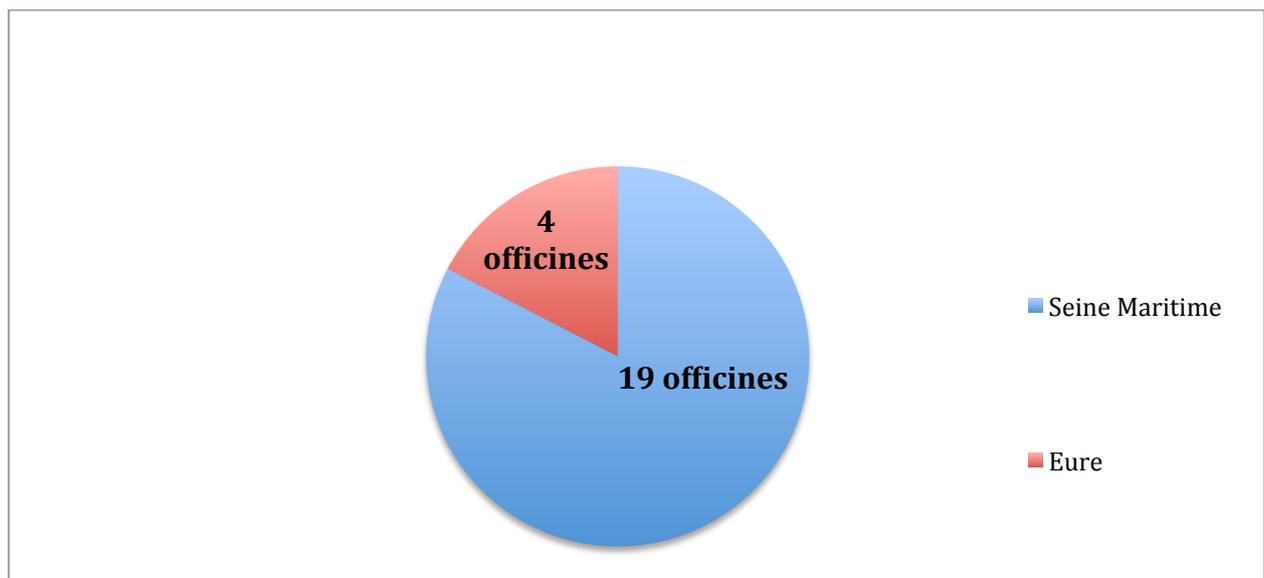
Précisons enfin que la réalisation d'interventions pharmaceutiques par les étudiants de 6^{ème} année a été poursuivie en 2018.

1.3.2. Personnes ayant participé à l'enquête

Les interventions pharmaceutiques réalisées dans le cadre de notre étude ont été effectuées en partenariat avec l'UFR Santé de Rouen et l'association des maîtres de stage. C'est pourquoi tous les pharmaciens d'officines accueillant un étudiant en 6^{ème} année de pharmacie s'engageaient à participer aux IP. Les IP s'inscrivant dans un projet tutoré pour les étudiants de 6^{ème} année de la filière officine, les maîtres de stage ainsi que toutes les équipes officinales

accueillant un étudiant en stage de fin d'études étaient amenés à réaliser des interventions pharmaceutiques.

Pour l'année 2017, ce sont 26 étudiants de 6^{ème} année de pharmacie ainsi que moi-même qui avons participé à cette étude, ce qui représente donc un total de 27 officines de la région Normandie (4 officines de l'Eure et 19 officines de Seine Maritime) impliquées dans la réalisation d'interventions pharmaceutiques. En fait, seulement 23 officines ont été incluses dans notre étude. En effet, sur les 27 étudiants impliqués seuls 23 ont réalisé au moins une intervention pharmaceutique durant leur stage de fin d'études.



Répartition géographique des officines ayant participé aux interventions pharmaceutiques

Précisons que parmi ce panel d'officines tous les types de structures ont été impliqués dans la réalisation d'IP (officines de ville, officines rurales mais aussi des officines de centre commercial.)

1.3.3. Les outils d'aide à la réalisation d'intervention pharmaceutique

Parmi les nombreux outils d'aide mis à la disposition du pharmacien et des étudiants pour réaliser les interventions pharmaceutiques, on retrouve tout d'abord les logiciels disponibles à l'officine.

En effet, des équipements comme Alliadis® ou encore LGPI® sont reliés à la banque de données Claude Bernard ou Vidal® qui permettent d'avoir toutes les monographies et les AMM (autorisations de mise sur le marché) de tous les médicaments commercialisés en France.

Les logiciels représentent donc un outil d'aide majeur à la réalisation d'interventions pharmaceutiques puisqu'ils détectent les interactions médicamenteuses, les contre-indications mais également les allergies (si la partie concernant les allergies du patient a été au préalable remplie par le pharmacien)¹¹⁰.

Précisons également que tous les logiciels informatiques sont reliés au dossier pharmaceutique du patient (lorsque ce dernier est ouvert) ce qui permet de détecter davantage d'interactions lorsque le patient s'est fait délivrer des ordonnances dans d'autres pharmacies.

Bien que les logiciels soient très utiles dans le quotidien du pharmacien et apportent une sécurité supplémentaire lors de la délivrance d'ordonnances, il faut nuancer le bien-fondé de ces derniers. Ainsi, ces logiciels ne prennent pas en compte les indications hors AMM des traitements. Ils ne sont pas non plus capables de détecter une anomalie de posologie ou bien encore une forme galénique inadaptée pour le patient.

Cela montre donc l'intérêt d'associer plusieurs outils et sources d'information afin de réaliser une intervention pharmaceutique correcte.

Lorsqu'une question concernant l'indication ou la posologie d'un traitement se pose, le pharmacien et son équipe officinale peuvent consulter les dernières recommandations rédigées le plus souvent par l'HAS, l'ANSM et par la SPILF dans le cas de l'antibiothérapie. C'est le site internet de ces organismes que les pharmaciens pourront consulter pour obtenir une information précise et sûre.

De plus il existe des outils d'aide à la décision thérapeutique en antibiothérapie tels que le site

¹¹⁰ Lefèvre, « Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées lors de la validation des prescriptions médicales, au sein d'une officine de pharmacie _ Analysis of pharmaceutical interventions realized during the validation of the prescriptions within a pharmacy ».2011

Antibiocliv qui fournit des informations sur la prise en charge des infections bactériennes courantes en médecine de ville.

A l'officine, de nombreux documents papier sont également à la disposition du pharmacien et de son équipe. Ils permettent d'obtenir rapidement une information concernant la posologie, les contre-indications ou encore les effets indésirables d'un traitement.

Nous pouvons ici citer le Vidal®, le Vidal Recos® ou encore le Doroz® parmi les ouvrages les plus souvent retrouvés en officines.

Il faut cependant mettre en garde les professionnels de santé utilisant uniquement ces documents papiers qu'ils ne sont pas toujours mis à jour.

Enfin, face à toute autre question concernant l'usage d'un antibiotique, le pharmacien ainsi que son équipe officinale peuvent également contacter le CRPV (centre régional de pharmacovigilance). En effet, les CRPV ont pour mission l'analyse des notifications d'effets indésirables médicamenteux, mais sont aussi présents pour répondre aux questions des professionnels de santé concernant un risque d'allergie croisée ou un risque d'interaction médicamenteuse par exemple.

1.3.4. Méthode de saisie des données

Quelques semaines avant de commencer leur stage de pratique officinale, les étudiants ont pris connaissance de la méthode mise en place pour saisir une intervention pharmaceutique afin de se familiariser avec cette dernière.

C'est via la plateforme de l'université de Rouen (UniversiTice) que les étudiants ont pu notifier leurs travaux tout au long de leur stage.

Entre janvier et juin 2017, il a été demandé aux étudiants de 6^{ème} année de pharmacie de réaliser des interventions pharmaceutiques sur toutes les ordonnances contenant des pénicillines mais également sur les ordonnances contenant des benzodiazépines.

Ainsi, sur UniversiTice, une page nommée « Interventions pharmaceutiques » est dédiée aux étudiants et leur a permis d'entrer chaque semaine le nombre de prescription contenant des pénicillines.

Sur cette page « Interventions pharmaceutiques » un lien permettait aux étudiants d'avoir directement accès à une plateforme sur laquelle ils pouvaient notifier une intervention pharmaceutique en répondant directement aux questions présentées dans le questionnaire simplifié que nous avons détaillé précédemment.

Pour les étudiants qui avaient impliqué toute l'équipe officinale dans la réalisation d'intervention pharmaceutique, le format PDF du questionnaire était également disponible sur la plateforme. Ceci permettait aux préparateurs et pharmaciens de l'officine de réaliser une intervention pharmaceutique directement sur papier et de la déposer directement dans un rangement mis en place par l'étudiant au sein de son officine. Ce rangement pouvait par exemple être représenté par une bannette, une pochette ou encore un casier dédié aux interventions pharmaceutiques.

Ainsi, chaque semaine, l'étudiant pouvait récupérer dans ce rangement l'intervention pharmaceutique et la notifier en version électronique sur le site de l'université de Rouen.

Dans tous les cas l'intervention pharmaceutique réalisée devait être enregistrée par l'étudiant sur internet via la plateforme UniversiTice afin de faciliter le travail de récolte des données.

1.4. Exemples d'ordonnances recueillies

CABINET MEDICAL Drs N
rue d
76
Médecine générale-Médecine du sport
Téléphone : 02-35

Dr F
N°RPPS:100
N°AM:76

Dr Is

N°RPPS:10
N°AM:
SUI GÉNÉRALISME LUNDI-MERCREDI-VENDREDI

Consultation libre - 9h00 à 12h00
- 15h00 à 19h30

Rendez vous - 16h00 à 17h45

Fermé le JEUDI

contexte : Angine
Appel médecin car patiente
sous métaject®. Changement
pour clarithromycine 500mg/jour
pendant 5 jours.

R

SOLUPRED oro disp 20mg
3 CP 1e matin pendant 4 jours
AMOXICILLINE 1G RPG CPR DISPERS E
1 Comprimé matin midi et soir 6 jours
DIMETANE AD SOL BUV S/SUCR 200ML
1 grande cuillère 3 fois par jour 4 jours
DOLIPRANE 1000MG CPR SECABLE 8
1 Comprimé 3 fois par jour 4 jours
LOCABIOTAL 1% PULV BUCNAS 5ML
1 Pulvérisation toutes les 4 heures pendant 5 + 10 jours.

Remplacer par
Pouproxy 1 à 2 mg/kg 5j
Clarithromycine 500mg
après 4 jours de
traitement



le 23-01-2017

Cette première ordonnance présentée est celle d'une patiente de 36 ans présentant une angine avec fièvre associée.

Son médecin généraliste lui a prescrit le traitement présenté ci-dessus. Après interrogation de la patiente, cette dernière ne présente pas d'allergie à la pénicilline. Or, deux problèmes sont présents sur cette ordonnance.

- D'une part la posologie de l'amoxicilline (1 gramme matin, midi et soir pendant 6 jours) n'est pas conforme aux recommandations de prise en charge d'une angine aiguë de l'adulte (2 grammes par jour pendant 6 jours).¹¹¹

Ce premier point n'a pourtant pas été l'objet de l'intervention pharmaceutique notifiée.

- D'autre part, la consultation du dossier pharmaceutique de la patiente a indiqué la présence d'une injection hebdomadaire de Metoject^R afin de prendre en charge la polyarthrite rhumatoïde dont souffre la patiente.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'association amoxicilline- méthotrexate entraîne une inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines. Cette association est donc fortement déconseillée car elle peut-être à l'origine d'une augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Suite à l'appel au médecin généraliste, le traitement par amoxicilline a été substitué par la clarithromycine à la posologie de 500 mg par jour pendant 5 jours.

Là-encore, l'administration d'un macrolide aurait pu être discutée avec le médecin. Comme nous l'avons abordé dans la partie 2.5 *Indications et posologies* de cette thèse, les macrolides ne sont aujourd'hui recommandés dans le traitement d'une angine qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines en raison des résistances acquises par le SBHA vis à vis des macrolides qui exposent à un risque d'échec plus élevé qu'avec une bêta-lactamine.

En cas d'angine chez l'adulte, la première intention repose sur la mise en place d'une

¹¹¹ SPILF, « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant ». 2011

antibiothérapie par amoxicilline à la posologie de 2 grammes par jour pendant 6 jours. En cas d'allergie aux pénicillines, ce sont les céphalosporines qui sont recommandées. Les macrolides ne doivent être mis en place qu'en troisième intention, lorsqu'une contre-indication à l'ensemble des bêta-lactamines est présente.

C'est pourquoi ici, pour cette patiente pour laquelle l'usage de pénicillines associées aux méthotrexate est délétère, mais sans contre-indication à l'ensemble des β -lactamines, une céphalosporine aurait dû être mise en place. Par conséquent il aurait été plus judicieux de recommander au médecin la prescription de cefpodoxime à la posologie de 200 mg par jour pendant 5 jours ou encore la prescription de cefuroxime à la posologie de 500 mg par jour pendant 4 jours.



COURDIMANCHE, le 07/03/2017

Monsieur



9 ans 3/4

1 CLAMOXYL 500 MG boîte de 12 gélules

Prendre 1 gélule matin, midi et soir pendant 8 jours

→ remplacé par Amoxicilline 500 mg
sirop
1 c. mesure matin, midi, soir
8 jours confirmé au
appel du prescripteur
le 08/03/17.

Cette seconde ordonnance présentée comporte un problème galénique.

En effet, le prescripteur a prescrit du Clamoxyl ® sous la forme gélules chez un enfant de 9 ans.

L'enfant ne pouvant pas avaler les gélules, un changement au profit de la forme suspension buvable a été réalisé.

Aucun changement de posologie n'a été effectué. En effet la posologie initiale indiquait la prise d'une gélule de Clamoxyl 500 mg matin midi et soir pendant 8 jours. Le changement au

profit de la suspension buvable d'amoxicilline 500 mg/ 5ml a été réalisé à la posologie de 1 cuillère-mesure de 5 ml matin midi et soir pendant 8 jours.

Un appel au prescripteur a été ici réalisé afin de lui demander son accord quant à ce changement. Ce dernier a accepté l'intervention pharmaceutique.

Précisons que la réalisation d'interventions pharmaceutiques de type « changement de galénique » ne fait pas systématiquement l'objet d'un appel auprès du prescripteur.

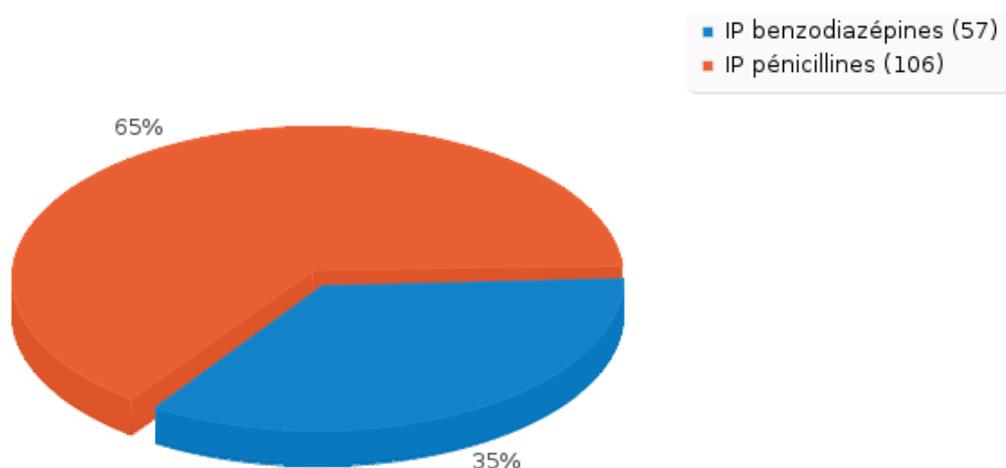
Bien souvent, seul l'accord du patient est nécessaire pour effectuer ce type de changement.

Le contexte pathologique du patient n'étant pas indiqué par l'étudiant, nous ne pouvons pas réaliser de commentaire sur la posologie prescrite.

2. Résultats

2.1. Généralités

Au total, entre janvier et juin 2017, 163 interventions pharmaceutiques dont 106 IP sur les pénicillines (sur un total de 8 330 prescriptions) et 57 sur les benzodiazépines (sur un total de 12 535 prescriptions) ont été réalisées par les étudiants de 6^{ème} année de pharmacie. Notons ici que parmi les 27 étudiants impliqués, 4 étudiants n'ont réalisé aucune intervention pharmaceutique durant les six mois de leur stage de pratique officinale.



Proportion d'IP portant sur les pénicillines et sur les benzodiazépines

Parmi toutes les interventions pharmaceutiques réalisées par les étudiants, nous constatons que 65 % portaient sur des prescriptions de pénicillines.

Sur les 106 interventions pharmaceutiques concernant les pénicillines réalisées par les étudiants :

- Une intervention est incomplète puisqu'aucune ordonnance n'a été scannée.
- Une intervention est composée uniquement du scan de l'ordonnance. Aucun contexte ni explication n'est précisé ce qui ne nous permet pas de traiter cette IP.
- Enfin, une IP a été enregistrée en double et n'a été comptabilisée qu'une seule fois.

Au total, ce sont donc 103 interventions pharmaceutiques sur les pénicillines qui sont exploitées dans notre étude.

Pour évaluer l'importance des interventions pharmaceutiques, il a été demandé aux 26 étudiants en stage de relever chaque semaine le nombre d'ordonnances contenant des pénicillines.

Ainsi, entre janvier et juin 2017, ce sont 8 330 ordonnances contenant des pénicillines qui ont été délivrées dans les officines accueillant un étudiant de 6^{ème} année.

Si l'on compare ce chiffre aux 103 interventions pharmaceutiques réalisées par les étudiants, on constate que 1,27 % des ordonnances contenant des pénicillines ont fait l'objet d'une IP.

Si l'on extrapole nos données à l'échelle nationale, nous pouvons nous rendre compte de l'impact considérable que peuvent avoir les interventions pharmaceutiques.

Au 1^{er} mars 2018, l'Ordre national des pharmaciens indiquait qu'il y avait en France 21 775 officines.

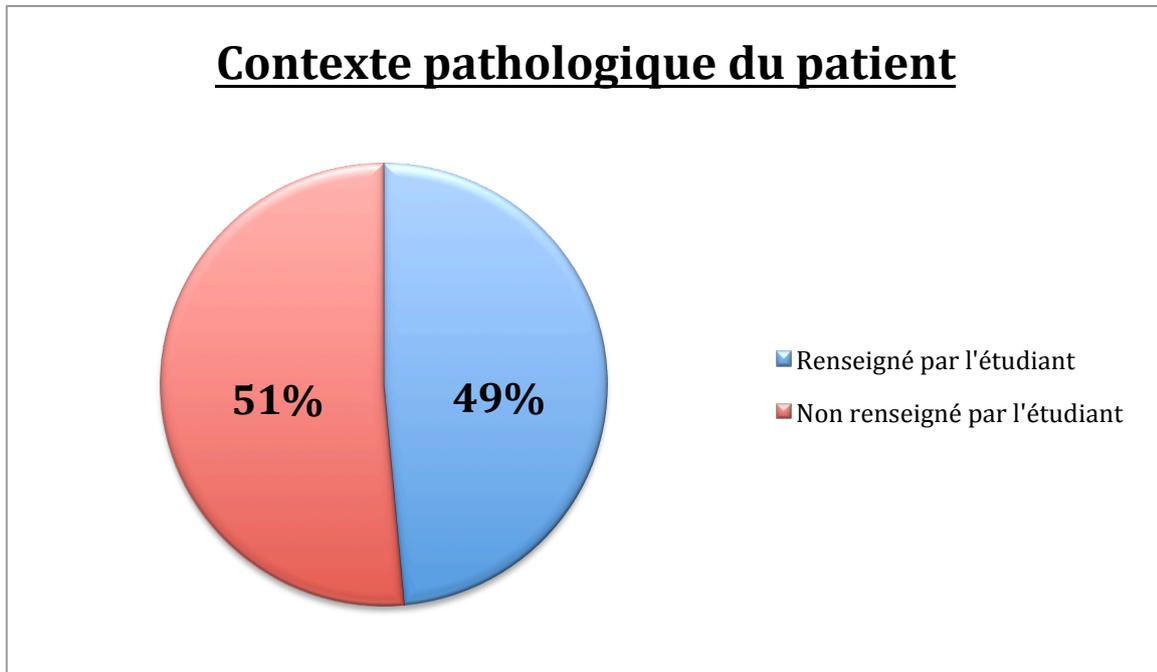
Si on élargit nos données au niveau national, ce sont 83 065 interventions pharmaceutiques sur des ordonnances contenant des pénicillines qui auraient été potentiellement réalisées en France entre janvier et juin 2017.

Ce chiffre montre l'impact majeur qu'ont les pharmaciens d'officines dans l'optimisation de l'usage des pénicillines, et notamment dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Lors de la réalisation de l'intervention pharmaceutique, il était demandé aux étudiants de donner le maximum d'informations sur le contexte pathologique du patient. Ceci nous permet

de mieux comprendre pourquoi l'intervention pharmaceutique a eu lieu.

Sur les 103 ordonnances, seulement 50 ordonnances étaient associées à un contexte pathologique. Ce sont 53 ordonnances pour lesquelles aucun contexte pathologique n'a pas été précisé par l'étudiant.



Concernant les ordonnances pour lesquelles le contexte pathologique a été indiqué, nous pouvons constater que :

- 15 ordonnances étaient établies pour une angine (soit 30%)
- 8 ordonnances concernaient une infection ORL pour adulte ou pour enfant (sans plus de précision de la part de l'étudiant sur le type d'infection ORL) (soit 16%)
- 7 prescriptions concernaient une antibioprofylaxie suite à une intervention dentaire (soit 14%)
- 3 ordonnances étaient établies pour une OMA de l'enfant (soit 6%)
- 2 ordonnances concernaient une cystite (soit 4%)
- 2 ordonnances étaient établies dans le cadre d'une infection persistante chez un enfant (sans plus de précisions sur le type d'infection) (soit 4%)
- 2 ordonnances étaient établies dans le cadre d'une bronchite chez un enfant (soit 4%)
- 2 ordonnances ont été établies pour le traitement d'une infection dentaire (soit 4%)
- 1 ordonnance concernait une infection gynécologique (soit 2%)

- 1 ordonnance a été établie dans le cadre d'une bronchite chez un adulte (soit 2%)
- 1 ordonnance concernait une sinusite (soit 2%)
- 1 ordonnance a été rédigée dans un contexte de rhume aggravé d'une toux grasse et de fièvre (soit 2%)
- 1 ordonnance a été établie dans un contexte de pneumopathie (soit 2%)
- 1 ordonnance a été établie suite à une ablation des amygdales (soit 2%)
- 1 ordonnance a été établie suite à une opération de la hanche chez un enfant (soit 2%)
- 1 prescription a été rédigée pour un enfant présentant une éruption cutanée avec la présence de vésicules (soit 2%)
- Enfin, une ordonnance a été établie dans un contexte d'infection chez un adulte (sans plus de précision sur le type d'infection) (soit 2%)

2.2. Informations concernant le patient

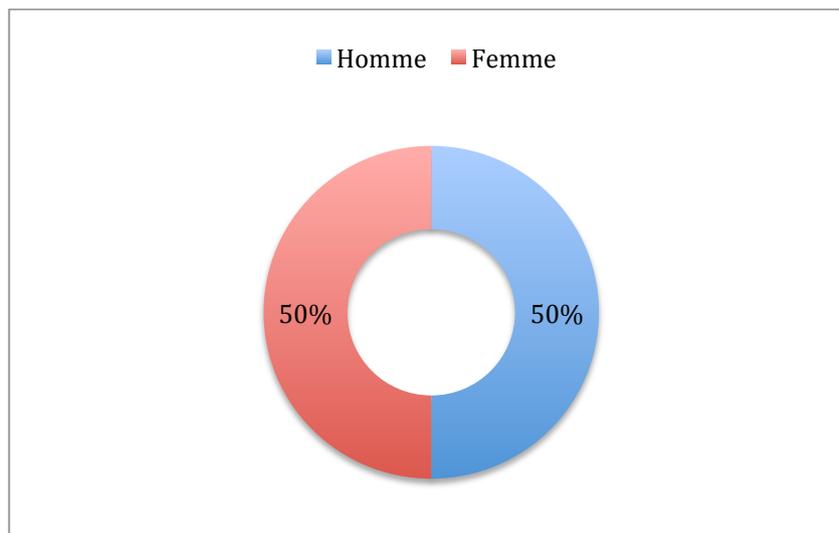
2.2.1. Sexe

Parmi les informations recueillies sur les patients, il était demandé aux étudiants de préciser le sexe du patient pour lequel l'ordonnance était rédigée.

Pour cette partie, nous prendrons en compte les réponses informatiques des étudiants, et donc les 106 ordonnances.

En effet, les ordonnances scannées ayant été anonymisées, il est pour la plupart d'entre elles difficile de savoir si elle concerne un homme ou une femme.

Sur les 106 ordonnances, 53 étaient destinées à des femmes et 53 étaient destinées à des hommes.



Pourcentage d'ordonnances ayant fait l'objet d'une IP en fonction du sexe.

Nous pouvons constater que les interventions pharmaceutiques concernant les pénicillines touchent autant les hommes que les femmes.

2.2.2. Age et poids

Concernant l'âge du patient, nous prendrons ici en compte les 106 ordonnances ayant fait l'objet d'interventions pharmaceutiques sur les pénicillines.

Sur les 106 ordonnances de notre étude, l'âge moyen des ordonnances ayant fait l'objet d'une intervention pharmaceutique est de 27 ans.

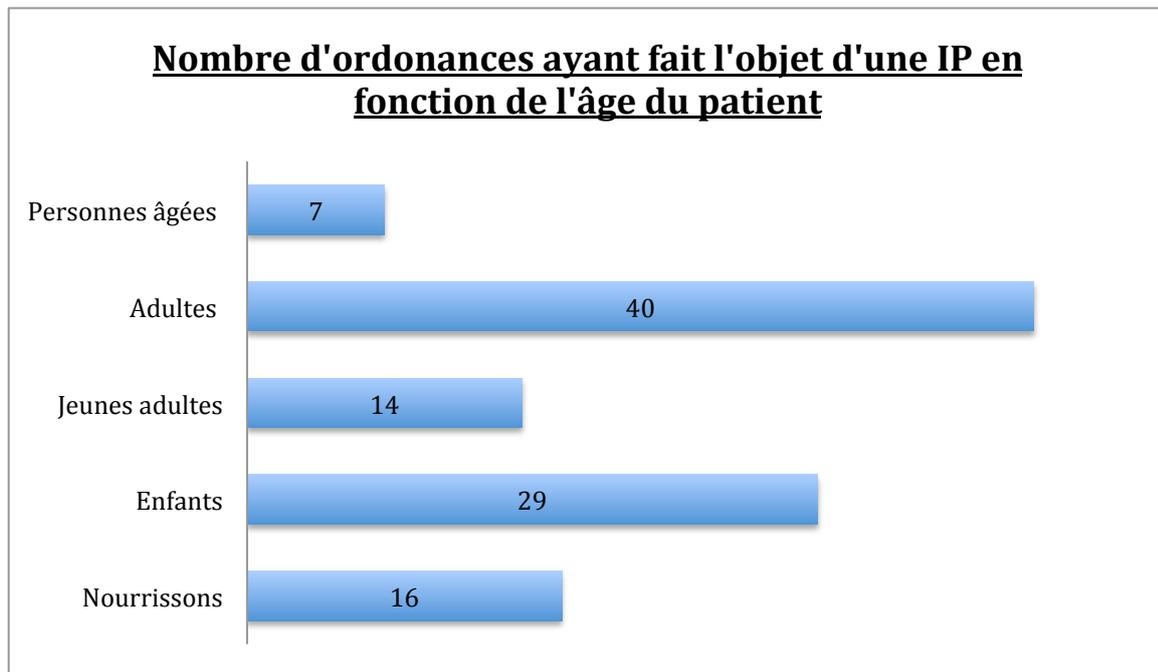
Ce résultat est cependant à nuancer car il était demandé aux étudiants de rentrer informatiquement l'âge du patient en mois ou en années sans pour autant pouvoir notifier clairement quelle unité concernait l'ordonnance.

Par exemple, à la question « âge du patient », la réponse figurant sur les données récoltées était « 12 » mais rien ne nous indique si l'ordonnance concernait un nourrisson de 12 mois ou un enfant de 12 ans. Parfois, il était possible de trouver cette information lorsque plus de précisions étaient présentes sur l'ordonnance, mais dans certains cas, aucune information complémentaire n'était présente. Dans ces situations, nous avons retenu ici le résultat en années.

Nous avons ici classé les ordonnances par catégories d'âge afin de savoir quelle tranche d'âge était le plus concernée par les interventions pharmaceutiques.

Nous avons donc séparé les ordonnances en cinq catégories :

- Nourrissons : de 0 à 3 ans
- Enfants : de 4 à 15 ans
- Jeunes adultes : de 16 à 25 ans
- Adultes : de 25 à 64 ans
- Personnes âgées pour les 65 ans et plus



Le graphique ci-dessus nous permet de constater que les ordonnances de pénicillines pour des adultes ont été celles qui ont fait le plus l'objet d'interventions pharmaceutiques. Ainsi, 40 ordonnances sur 106 étaient destinées à des adultes.

Les enfants âgés de 4 à 15 ans représentent la seconde catégorie de patients ayant le plus fait l'objet d'intervention pharmaceutique.

Il y avait également 14 ordonnances destinées à des jeunes adultes. Enfin, 16 ordonnances étaient rédigées pour des nourrissons de 3 ans ou moins ce qui représente tout de même 15% d'ordonnances.

Les personnes âgées de 65 ans et plus représentent quant à elles la catégorie de patients qui ont le moins fait l'objet d'interventions pharmaceutiques, avec seulement 7 ordonnances concernées.

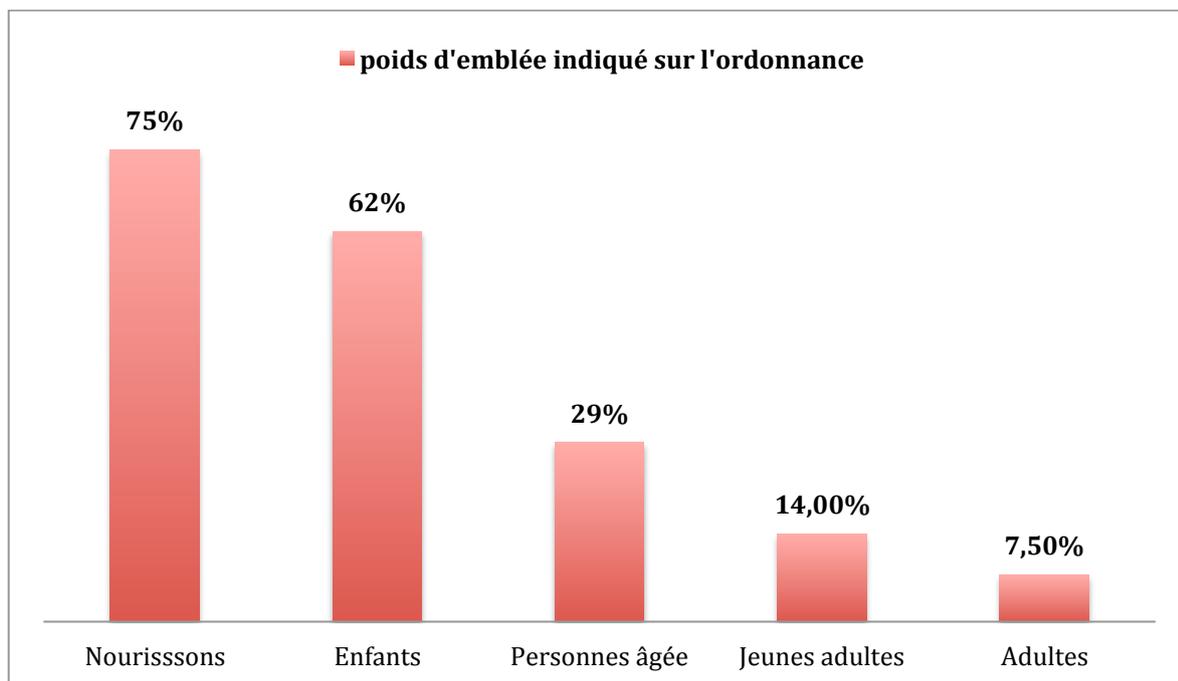
Concernant le poids du patient, cette information était d'emblée présente sur 37 ordonnances soit 36 %. Ce sont donc 66 ordonnances pour lesquelles une information concernant le poids du patient était absente.

Sur ces 66, 17 ordonnances soit 25 % ont été renseignées suite à l'interrogatoire du pharmacien. Dans 9 % des cas, cette information ajoutée a été le motif de la réalisation de l'intervention pharmaceutique (soit 6 ordonnances concernées).

Le poids n'est pas une information obligatoirement présente sur une ordonnance. Cependant, il doit être indiqué quand le médecin prescrit un médicament en dose-poids afin que le pharmacien puisse vérifier la cohérence du traitement.

Or, sur les 16 ordonnances destinées à des enfants de moins de 3 ans, nous avons pu constater que l'information concernant le poids du patient était présente sur 12 ordonnances (soit 75%)

Pour les ordonnances concernant les enfants, ce sont 18 ordonnances sur les 29 présentées dans notre étude qui comportaient l'information sur le poids du patient (soit 62%)



Le graphique ci-dessus permet de prendre conscience que le poids, information normalement obligatoire sur les ordonnances destinées aux enfants, n'est pas toujours indiqué sur l'ordonnance, ce qui constitue une cause d'interventions pharmaceutique.

Ainsi sur les 103 ordonnances incluses dans notre étude, 38 comportaient un antibiotique pédiatrique prescrit en dose-poids pour lesquelles l'information « poids » était indispensable. Pourtant 11 ordonnances (soit 29 %) ne comportaient pas cette information qui a dû être ajoutée par le pharmacien suite à l'interrogatoire des parents.

2.3. Informations concernant le prescripteur

2.3.1. Profession

Sur les 103 IP réalisées, la grande majorité (75 ordonnances) était réalisée sur des ordonnances rédigées par des médecins généralistes.

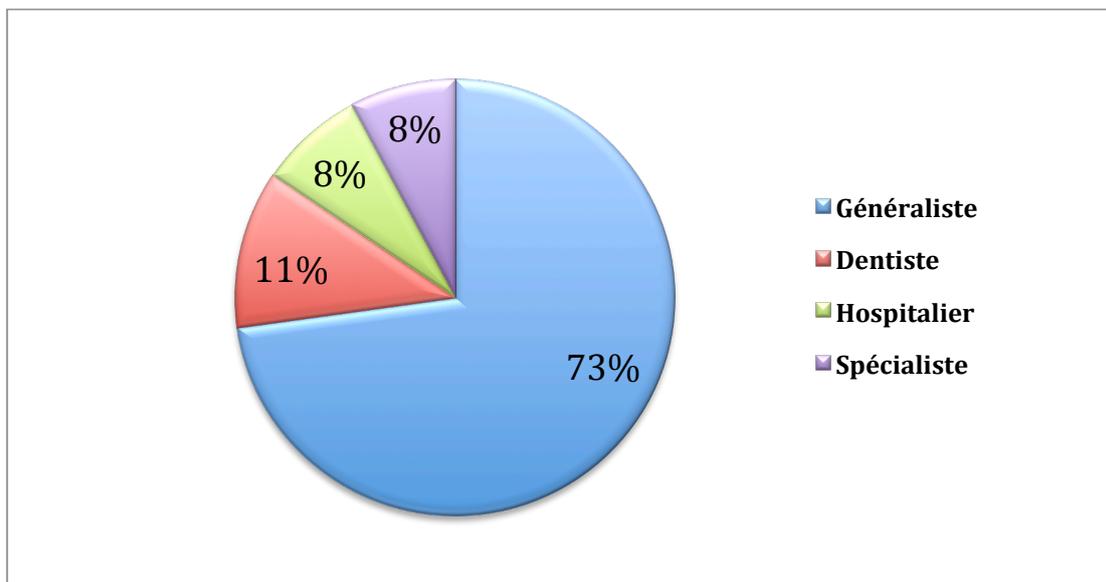
Les ordonnances prescrites par les dentistes ont quant à elle fait l'objet de 12 interventions pharmaceutiques.

Enfin, les ordonnances émanant des médecins spécialistes (pédiatres, stomatologues, gynécologues...) et des médecins hospitaliers ont chacun fait l'objet de 8 IP.

Les ordonnances hospitalières proviennent des services de pédiatrie / néonatalogie, du service des urgences (adulte et pédiatrique), du service clinique chirurgicale infantile ou encore du service ORL.

Il ne faut pas pour autant stigmatiser ici les médecins généralistes quant à leur qualité de prescription. En effet, à l'officine, la majorité des ordonnances proviennent de médecins généralistes.

Lors de notre étude, il n'était pas demandé aux étudiants de notifier la profession de chaque médecin réalisant l'ordonnance contenant des pénicillines. Il est donc impossible ici d'établir le pourcentage d'ordonnances réalisées par un médecin généraliste ayant fait l'objet d'une IP par rapport aux autres catégories de prescripteurs.



Professions des prescripteurs ayant fait l'objet d'IP

2.4.Types de problèmes rencontrés

Sur les 103 ordonnances récoltées, le principal problème rencontré est la présence d'un antécédent d'allergie.

En effet, 30 ordonnances ont été concernées par ce problème ce qui représente un pourcentage de 29,13 %.

Les autres types de problèmes rencontrés sont:

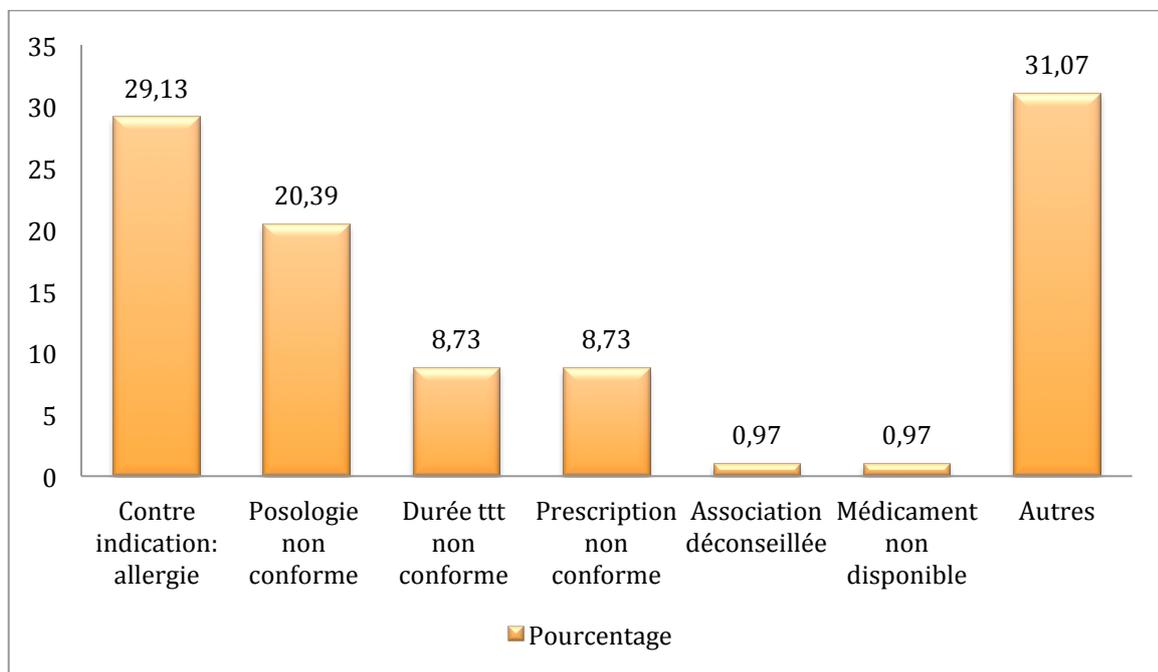
- **Posologie non conforme:** 21 ordonnances concernées dont 11 ordonnances posant un problème de sous-dosage et 10 par un problème de surdosage.
- **Durée de traitement non conforme :** 9 ordonnances concernées
- **Prescription non conforme à la réglementation :** 9 ordonnances concernées
- **Interaction médicamenteuse - association déconseillée :** 1 ordonnance concernée (association amoxicilline-méthotrexate) (*cf 1.4 exemples d'ordonnances recueillies*)
- **Médicament non disponible :** 1 ordonnance concernée par la prescription de Totapen® (Ampicilline), médicament retiré du marché en 2012 et prescrit par un gynécologue dans le cadre d'une infection gynécologique.

- **Autres** : 32 ordonnances concernées

Les ordonnances pour lesquelles le poids de l'enfant, ou le dosage du médicament prescrit n'était pas indiqué sur l'ordonnance ont été classées dans la catégorie « prescription non conforme à la réglementation ».

Enfin, la catégorie «autres» prend notamment en compte toutes les ordonnances pour lesquelles la forme galénique n'était pas adaptée (par exemple la prescription de sachets chez un patient préférant la forme comprimé ou encore la prescription de gélules chez un enfant (*cf 1.4 exemple d'ordonnances recueillies*))

Il n'y a donc aucune intervention pharmaceutique présentant un problème de redondance qui ait été enregistrée.



Graphique représentant en pourcentage les types de problèmes rencontrés

Les trois grands types de problèmes rencontrés par les étudiants ayant fait l'objet d'interventions pharmaceutiques sont donc :

- La présence d'une allergie aux pénicillines. Il est important de savoir si l'allergie du patient est une allergie vraie ou non.
En effet, lors de l'interrogatoire des patients, beaucoup affirment présenter une allergie

aux pénicillines mais cette dernière n'est pas documentée. Ainsi, de nombreux patients se considèrent allergiques aux pénicillines alors qu'en réalité ils ne tolèrent pas le traitement en raison d'effets indésirables, le plus souvent d'ordres digestifs (diarrhées) trop importants.

Il est donc intéressant de savoir si l'allergie a été documentée ou non. Le questionnaire de 2017 ne prenait pas en compte ce critère. C'est une amélioration qui a été apportée en 2018. Ainsi lorsqu'une IP pour allergie est notifiée, il est désormais demandé aux étudiants de se renseigner sur les caractéristiques de l'antécédent d'allergie. Ceci nous permettra à l'avenir de savoir combien d'allergies sont documentées mais aussi dans combien de cas l'allergie aux pénicillines contre-indique un changement de traitement par céphalosporine.

- La présence d'une galénique non adaptée. On dénombre 20 ordonnances qui ont fait l'objet d'une IP pour ce motif. Dans le détail, on dénombre :
 - 5 ordonnances pour lesquelles la prescription de gélules a été changée au profit de comprimés dispersibles.
 - 3 ordonnances pour lesquelles la prescription de sachets a été changée au profit de comprimés dispersibles.
 - 3 ordonnances pour lesquelles la prescription de gélules a été changée au profit d'une suspension buvable.
 - 2 ordonnances pour lesquelles la prescription de comprimés dispersibles a été changée au profit d'une suspension buvable.
 - 1 ordonnance pour laquelle la prescription de sachets a été changée au profit d'une suspension buvable.
 - 1 ordonnance pour laquelle la prescription d'une suspension buvable a été changée au profit de sachets.
 - 1 ordonnance pour laquelle la prescription de comprimés dispersibles a été changée au profit de gélules.
 - 1 ordonnance pour laquelle la prescription de gélules a été changée au profit de sachets.
 - 1 ordonnance pour laquelle la prescription de comprimés dispersibles a été changée au profit de sachets.

- 1 ordonnance pour laquelle la prescription d'une suspension buvable a été changée au profit de comprimés dispersibles.
 - 1 ordonnance pour laquelle la prescription d'une forme IV a été changée au profit de comprimés dispersible.
- La présence de problèmes de posologies (sous ou surdosage). Ce type d'IP sera détaillé dans la partie *2.5.1 Nature de l'intervention pharmaceutique*.

2.5. L'intervention pharmaceutique

2.5.1. Nature de l'intervention pharmaceutique

Problème d'allergie : sur les 30 ordonnances concernées par un problème d'allergie 4 types d'interventions ont été mises en place.

- Pour 2 de ces ordonnances, le prescripteur a refusé de changer le traitement
- Pour 1 ordonnance, le traitement antibiotique a été retiré sans être remplacé par un autre antibiotique
- Pour 1 ordonnance, le traitement antibiotique a été modifié par un autre antibiotique, mais aucune information supplémentaire sur ce nouvel antibiotique n'a été relayée par l'étudiant.
- Enfin, dans la majorité des cas (26 ordonnances sur 30) le traitement par pénicilline a été remplacé par un nouvel antibiotique.

Parmi les 26 ordonnances qui ont fait l'objet d'un changement d'antibiotique on dénombre:

- 9 changements en faveur de la Josacine® (Josamycine)
- 4 changements en faveur de la Pyostacine® (Pristinamycine)
- 3 changements en faveur du Birodogyl® (association Spiramycine / Métronidazole)
- 3 changements en faveur du Rulid® (Roxythromycine)
- 2 changements en faveur de l'Orelox® (Cefpodoxime)
- 2 changements en faveur de l'Azithromycine
- 1 changement en faveur de l'Oflocet® (Ofloxacine)
- 1 changement en faveur du Bactrim® (Sulfaméthoxazole / Triméthoprime)

- 1 changement en faveur de la Rovamycine® (Spiramycine)

Nous pouvons constater ici que 2 ordonnances sur 30 ont fait l'objet d'un changement contre une céphalosporine de 3^{ème} génération, l'Orelox, ce qui représente un pourcentage de 6,6 %. On remarque que par ailleurs dans 60 % des cas, les pénicillines sont remplacées par des macrolides (Josacine®, Birogodyl®, Rulid®, Azithromycine et Rovamycine®).

Il est important ici de vérifier si les changements d'antibiotiques suivent les recommandations émises par la HAS ou par la SPILF.

Prenons le cas des angines aiguës de l'adulte.¹¹²

En cas d'antécédent d'allergie à la pénicilline, le traitement recommandé repose sur certaines céphalosporines, à condition qu'il n'y ait pas d'antécédents d'allergie de type immédiat aux pénicillines. La prescription d'un macrolide est indiquée uniquement en cas de contre-indication aux pénicillines et aux céphalosporines, ceci en raison des résistances acquises par le SBHA vis à vis des macrolides qui exposent à un risque d'échec plus élevé qu'avec une β -lactamine.

Or nous pouvons constater que, dans la plupart des cas, les prescripteurs préfèrent changer de famille thérapeutique au profit des macrolides.

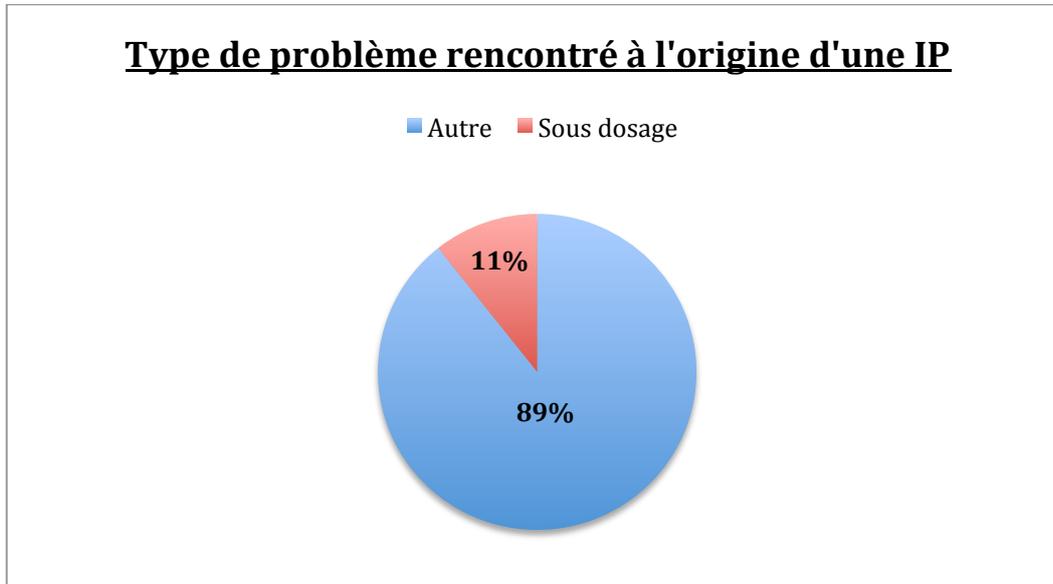
Pour juger réellement de la pertinence de la modification de la prescription, il aurait été intéressant de savoir combien de patients présentaient une allergie vraie aux pénicillines.

Ce point représente un axe d'amélioration qui a été mis en place en 2018.

¹¹² SPILF.2011

Problème de sous-dosage :

Parmi les 103 ordonnances incluses dans notre étude, 11 présentaient un problème de sous-dosage.



Plus de la moitié de ces ordonnances étaient destinées à des enfants d'âge compris entre 9 mois et 7 ans.

Pour comprendre le type d'IP réalisée face à un sous dosage, prenons un exemple concret.

CABINET MÉDICAL Docteurs N

Médecine générale - Médecine du sport

Tél. : 02 35

Dr F

Dr I

Consultations tous les jours
sauf jeudi
19 h - 12 h et 18 h - 19 h 30
Rendez-vous

Consultations
Lundi - Mercredi - Vendredi
Rendez-vous

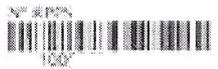
le 13/3/17 Enfant

contexte : otite (enfant 3ans, 17kg) D
dose non conforme mais durée conforme -
appel médecin. passage à dosage
500 mg 3x/jour pendant 5 jours.

300
17kg.

AMOXICILINE 250
1 cuill. mes à 3/
5.
NIFURAZOLONE supra
à 200

EMAZER



Membre du réseau HAS, et enregistré par l'Ordre des Médecins



Le poids de l'enfant (17 kg) permet de voir que la posologie prescrite par le médecin est bien inférieure à celle recommandée puisqu'elle est ici de 40 mg/kg/j.

L'appel du médecin a permis d'optimiser la posologie qui, suite à l'intervention pharmaceutique, a été ajustée à 500 mg/5ml : 1 cuillère mesure 3 fois par jour pendant 5 jours.

Ce qui est essentiel ici, c'est de voir l'impact qu'aurait pu avoir la prescription initiale du médecin.

Peut-être encore pires de conséquences qu'un surdosage en antibiotique, les sous-dosages peuvent être à l'origine d'un échec thérapeutique.

Lors d'un sous-dosage, les bactéries sont mises en contact avec l'antibiotique mais de façon insuffisante. Ainsi, elles développent plus facilement des résistances envers le traitement.

L'amoxicilline n'est pas la seule molécule ayant fait l'objet d'une IP pour sous-dosage. Deux ordonnances pour le traitement d'une cystite aiguë de la femme par Selexid (Pivmécillinam) ont également présenté ce problème.

Dans un premier cas, l'intervention pharmaceutique n'a pas été acceptée par le médecin.

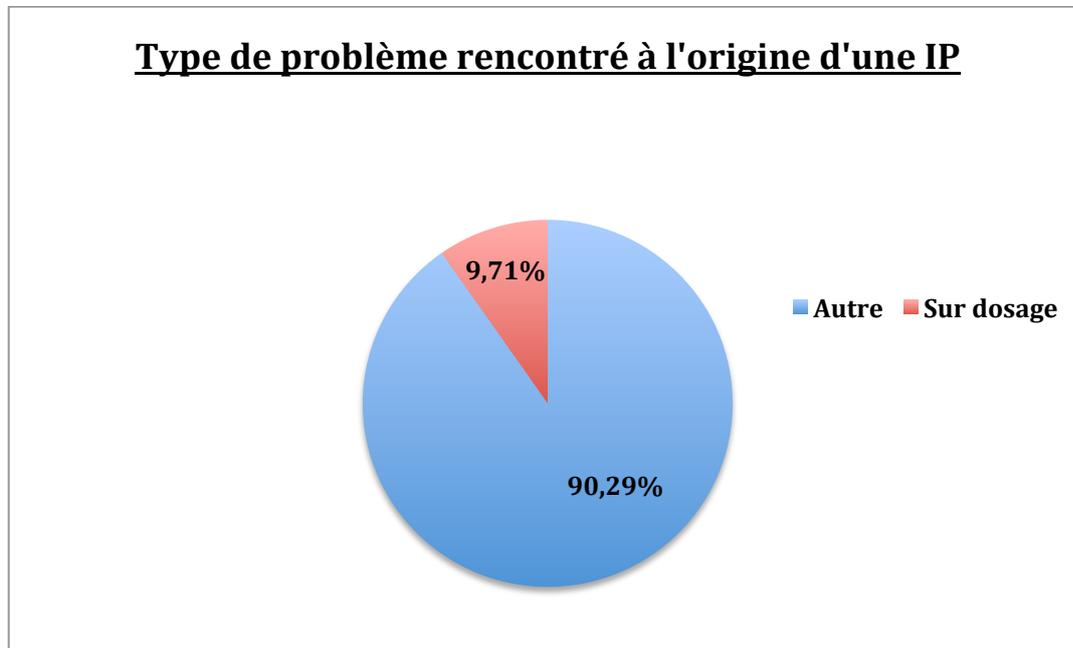
Ainsi, une ordonnance de Selexid 200 mg à la posologie de 1 comprimé matin, midi et soir pendant 5 jours ne suivait pas les recommandations (2 comprimés matin et soir pendant 5 jours). (*cf page 49*)

L'appel au médecin pour lui proposer un changement au profit de la posologie recommandée a été suivi d'un refus sans justification.

Dans le second cas, le Selexid était prescrit à la posologie de 400 mg par jour (1 comprimé matin et soir) pour une durée de 10 jours. Suite à l'intervention pharmaceutique, le médecin a accepté le changement de posologie à 400 mg matin et soir. Cependant, la nouvelle durée de traitement de 7 jours aurait pu de nouveau être discutée car elle ne suivait toujours pas les recommandations (5 jours). (*cf: Tableau page 49*).

Problème de surdosage :

Seulement 9,71 % IP ont été notifiées pour un problème de surdosage (soit 10 ordonnances sur 103), ce qui est légèrement inférieur aux ordonnances présentant par un problème de sous-dosage.



Dans 20 % des cas, l'IP a été effectuée sur des ordonnances où l'amoxicilline était prescrite dans un contexte d'angine chez un patient adulte.

Dans les deux cas, l'amoxicilline à la posologie de 1 gramme matin, midi et soir était prescrite alors que les recommandations préconisent pour cette pathologie l'administration 1 gramme 2 fois par jour pendant 6 jours. (*cf annexe n°1*)

La durée de traitement qui n'était pas conforme pour une de ces ordonnances (5 jours) a été également adaptée.

Une autre ordonnance concernée par un problème de surdosage a fait l'objet d'un refus d'intervention pharmaceutique par le médecin, elle est présentée ci-dessous ;



Tél :
Fax :

le 09/01/17

Lauréat de la Faculté de Médecine de Rouen
Diplômé de la Capacité de Médecine et de
Biologie du Sport par la Faculté de Médecine de Rouen
Diplômé de l'Aptitude Thérapeutique
à la Médecine d'Urgence
Diplômé en Lasers Médicaux
de la Faculté de Jussieu Paris VII

Consultation uniquement sur rendez-vous
tous les jours de la semaine
le matin de 9h à 10h30
l'après-midi de 14h à 19h
Visite à domicile tous les jours, sauf le Jeudi
matin (non après 10 heures)
avant le Jeudi



Amoxicilline

75 kg

150 MG/KG/J

S.t = 11 750 ~~kg~~ / jour

S.t = 12 g / jour

S.t : 4 g x 3 / jour pendant 7 jours



En cas d'urgence vitale, appelez le 15.
Membre d'une association agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.



Le médecin a ici prescrit une ordonnance d'amoxicilline à la posologie de 150 mg/kg/jour chez un patient pesant 75 kg pour le traitement d'une sinusite. Ceci représente l'administration de 4 grammes matin, midi et soir (soit 12 grammes par jour). Ici, il aurait été recommandé l'administration d'amoxicilline à la posologie de 3 grammes par jour pendant 7 jours. (cf annexe n°8)

L'appel au médecin a permis de comprendre le contexte de ce patient de 50 ans atteint d'une sinusite récidivante. Le patient avait débuté un traitement par amoxicilline qu'il avait arrêté

prématurément. La rechute de cette pathologie avait été traitée en vain par cefpodoxime puis par ofloxacine. Face à l'inefficacité de ces deux derniers traitements le médecin a prescrit de nouveau de l'amoxicilline à la posologie de 12 grammes par jour et malgré l'IP, il a maintenu la prescription.

Il aurait été intéressant de connaître les raisons de l'acceptation de délivrance d'une telle ordonnance par le pharmacien.

2.5.2. Devenir de l'intervention pharmaceutique

Pour l'étude du devenir de l'intervention pharmaceutique, nous allons prendre en compte les 106 ordonnances ayant fait l'objet d'interventions pharmaceutiques sur les pénicillines.

Parmi ces 106 ordonnances, nous obtenons 182 réponses concernant le devenir de l'intervention pharmaceutique. Il était effectivement possible de cocher à plusieurs réponses à cette question fermée ce qui explique ici le nombre de réponses plus important que le nombre d'IP réalisés.

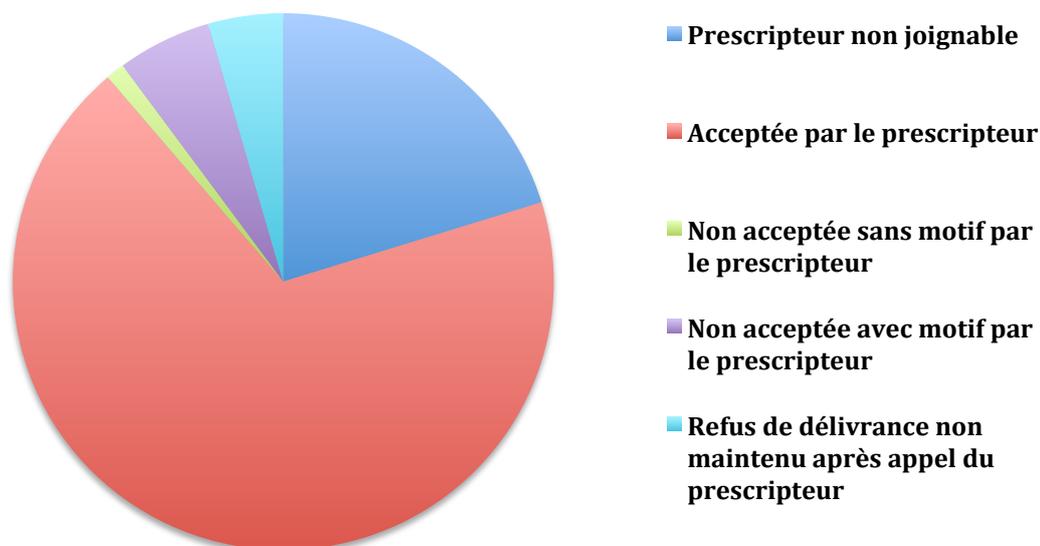
Voici le détail des résultats:

- 92 IP ont été acceptées par le patient (86,79 %)
- 61 IP ont été acceptées par le prescripteur (soit 57,55 %)
- Pour 18 IP le prescripteur n'a pas été joignable (soit 16,98 %)
- 5 IP ont été refusées et motivées par le prescripteur (soit 4,72 %).
- 4 IP ont fait l'objet d'un refus de délivrance initial qui n'a pas été maintenu après appel du prescripteur (soit 3,77 %)
- 1 IP a été refusée sans avoir été motivée par le prescripteur (soit 0,94 %)
- 1 IP n'a pas été acceptée par le patient (soit 0,94 %).
- Dans aucun cas le refus de délivrance de l'ordonnance par le pharmacien a été maintenu après appel du prescripteur

Précisons qu'il n'était pas demandé aux étudiants de nous indiquer le motif de refus d'une intervention pharmaceutique. C'est pourquoi nous ne pouvons pas donner plus d'informations sur les 5 IP qui ont fait l'objet d'un refus par le prescripteur. Il en est de même pour l'IP qui a été refusée par le patient.

Ces données chiffrées sont représentées sur les graphiques ci-dessous :

Devenir de l'intervention pharmaceutique

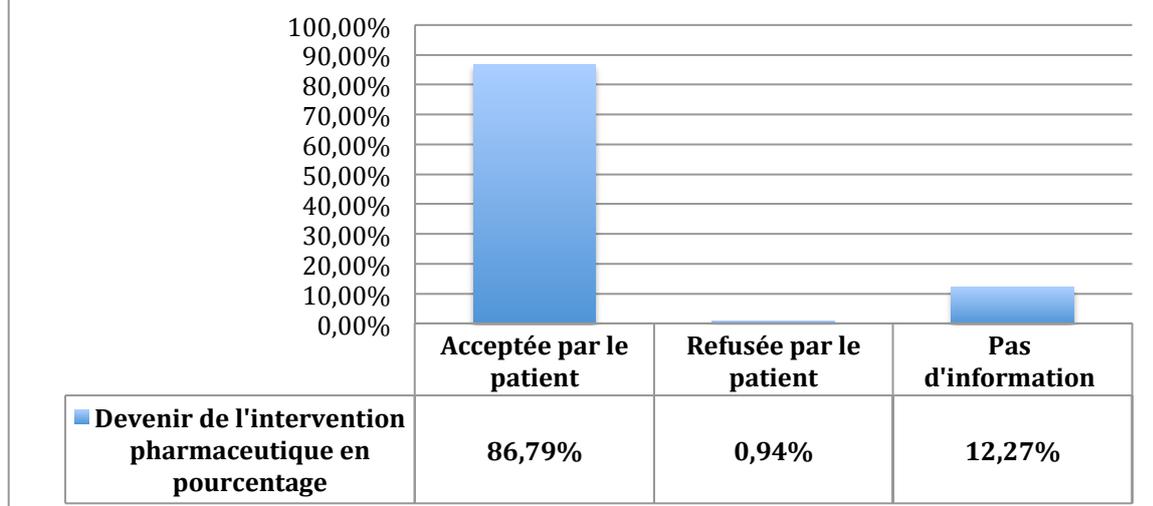


Globalement, nous pouvons constater que les interventions pharmaceutiques sont dans la grande majorité des cas acceptées par les prescripteurs et par les patients.

Ceci nous montre le lien important que peuvent avoir les pharmaciens avec les autres professionnels de santé. Dans 69% des cas, les médecins contactés ont accepté l'intervention pharmaceutique.

86% des patients ont accepté l'intervention pharmaceutique réalisée par le pharmacien. Ceci nous permet de mettre en avant la confiance qu'ont les patients envers leurs professionnels de santé.

Devenir de l'intervention pharmaceutique en pourcentage



3. Discussion autour des résultats de l'étude

3.1. Points forts de l'étude

Cette étude sur les interventions pharmaceutiques réalisées par les étudiants de 6^{ème} année au cours de leur stage de pratique officinale a permis de mettre en avant l'impact majeur que peuvent avoir les IP en terme d'antibiorésistance.

Ainsi, au travers de cette étude nous avons pu constater des erreurs de prescripteurs liées au non-respect des recommandations en vigueur.

Dans de nombreux cas, les sous ou surdosages pouvant avoir un impact majeur sur l'antibiorésistance sont causés par un manque de connaissances des dernières recommandations en vigueur par les médecins.

Le pharmacien, grâce à l'interrogatoire du patient a besoin de connaître l'indication pour laquelle le traitement lui a été prescrit afin de détecter d'éventuelles non-conformités aux recommandations.

Il doit prendre conscience qu'il est capital de corriger ces prescriptions incorrectes afin d'être un acteur clé dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Cette étude permet également de mettre en avant la valeur ajoutée pharmaceutique par l'apport technique du pharmacien.

Au-delà du simple contrôle posologique, le pharmacien a, de par sa formation, la possibilité d'apporter des solutions thérapeutiques aux médecins.

Ainsi, lorsqu'une prescription ne suit pas les recommandations, le pharmacien a un rôle de conseil pour apporter une solution concrète au médecin. Il devient ainsi un acteur clé dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Les situations rencontrées lors de la réalisation des IP permettent de pointer du doigt le fait que les pharmaciens ont parfois besoin d'outils pour les aider au quotidien.

En effet, malgré leur formation continue, il est parfois difficile pour les pharmaciens de se tenir au courant des dernières recommandations. C'est pourquoi des documents synthétiques leurs rappelant les recommandations en vigueur pourraient leur être utiles au quotidien.

Ces outils permettraient également au pharmacien d'apporter au médecin une solution face à une contre-indication ou un échec thérapeutique. (*cf tableaux page 49 et page 53*)

Du point de vue des étudiants en stage de 6^{ème} année, la réalisation d'interventions pharmaceutique représente une opportunité de s'impliquer pleinement dans la vie officinale. Elle leur permet de prendre contact avec les professionnels de santé et de partager avec eux et l'équipe officinale les dernières recommandations en vigueur qu'ils ont appris au cours de leurs études.

Enfin, la réalisation d'IP permet aux futurs pharmaciens de s'impliquer précocement dans les nouvelles missions qui leurs sont confiées.

Les résultats de l'étude sur le devenir de l'intervention pharmaceutique montre à quel point le lien entre les professionnels de santé est capital pour le bien de patient. Le pharmacien, professionnel de santé et avant tout expert du médicament joue un rôle capital dans l'analyse d'ordonnances. Le pharmacien doit savoir quand une prescription ne suit pas les recommandations en vigueur afin d'informer le prescripteur et de discuter autour d'une prescription qui pourrait être à l'origine d'antibiorésistance.

3.2.Limites de l'étude

De part les trois heures de cours qui leurs ont été dispensés avant leur stage mais également par les cours de thérapeutiques antibactériennes ou encore les cours de dispensation officinale, les étudiants ont été formés et sensibilisés au sujet des interventions pharmaceutiques.

De plus, les étudiants de 6^{ème} année n'ont pas utilisé la grille officielle éditée par la SFPC mais une grille adaptée. Ceci représente une limite puisque des éléments tels que le devenir de l'ordonnance (classée ou alors transmise au prescripteur), l'entrée du code CIP du médicament concerné par l'IP ou encore des informations sur le caractère vrai ou non d'une allergie ne sont pas ici renseignés.

Ce point a été pris en compte et modifié puisqu'en 2018, l'étude des interventions pharmaceutiques sur les ordonnances contenant des pénicillines a été poursuivie en utilisant la grille officielle de la SFPC.

Notre étude a été menée sur une courte période de 6 mois, il aurait été intéressant de connaître le nombre d'intervention pharmaceutique sur une année. Ceci nous aurait permis de mettre en évidence, si elle existe, une saisonnalité (période durant laquelle le nombre de prescriptions de pénicillines augmente et donc potentiellement une période où le nombre d'interventions pharmaceutiques serait plus important).

Il est important de préciser ici que notre durée d'étude de six mois est légèrement biaisée par le fait que les étudiants se sont consacrés pleinement aux interventions pharmaceutiques 15 jours après le début de leur stage.

De plus, du 20 mars 2017 au 10 avril 2017, les étudiants de 6^{ème} année devaient se consacrer à l'étude EGO2 (Evaluation Gériatrique à l'Officine 2) c'est pourquoi durant cette période aucune interventions pharmaceutique n'a été réalisée. Cependant, le relevé du nombre de prescription de pénicillines par semaine durant cette période représentait toujours une mission obligatoire.

Enfin au mois de juin, les étudiants étant pris par leurs examens, nous avons constatés qu'ils étaient beaucoup moins assidus dans la réalisation d'interventions pharmaceutiques ce qui biaise également notre étude.

L'implication de toute l'équipe officinale s'étant révélée parfois difficile au sein des officines, les résultats de notre étude sont biaisés par le fait que dans certaines officines toute l'équipe a participé aux IP alors que dans d'autres structures l'étudiant était le seul impliqué dans les interventions pharmaceutiques.

Par mon expérience personnelle, j'ai remarqué la difficulté de noter le nombre exact de prescriptions de pénicillines chaque semaine. En effet, les logiciels ne permettent pas d'obtenir ces données. Le relevé des prescriptions de pénicillines se fait donc de façon manuelle par l'étudiant et/ou l'équipe officinale (à chaque ordonnance de pénicilline est notée d'une croix sur un tableau). Cette façon de relever les ordonnances entraîne un risque important de faux résultats. L'étudiant se concentrant principalement sur sa délivrance, il est facile d'oublier de noter sur une feuille la prescription d'une pénicilline.

Une autre méthode, informatique cette fois-ci, est possible pour enregistrer le nombre de prescriptions de pénicillines par semaine. En effet, les logiciels permettent de prendre connaissance des « dernières ventes par clients ». C'est grâce à ce système que les étudiants peuvent relever, une fois par semaine, le nombre de prescriptions de pénicillines. Mais là encore, le risque d'erreur est important puisque l'étudiant doit scanner chaque spécialités et doit ensuite compter une par une le nombre de prescriptions qu'il y a eu dans la semaine.

Plus généralement, les interventions pharmaceutiques à l'officine sont limitées par le manque d'accès aux données cliniques et biologiques du patient (créatinémie, INR...) ce qui a pour conséquence un suivi thérapeutique plus difficile à réaliser à l'officine contrairement au milieu hospitalier où les interventions pharmaceutiques ont été développées en premier et où les données cliniques et biologiques sont beaucoup plus faciles d'accès.

C'est là tout l'intérêt du futur accès au DMP (dossier médical partagé) qui permettra d'avoir accès aux données biologiques du patient grâce à sa carte vitale. Par exemple, la connaissance par le pharmacien de la clairance rénale du patient pourrait lui permettre de vérifier l'adaptation posologique d'un antibiotique tel qu'une pénicilline chez un insuffisant rénal.

3.3. Propositions d'autres moyens favorisant le bon usage des antibiotiques à l'officine

3.3.1. Réalisation des TDR en officine

Le test de diagnostic rapide (TDR), appelé aussi Strepto-test est utilisé uniquement pour déterminer l'origine streptococcique ou non d'une angine aiguë érythémateuse ou érythématopultacée.¹¹³

En effet, cliniquement, aucun symptôme ne permet de distinguer une angine virale d'une angine à streptocoque bêta hémolytique du groupe A (SGA). Le TDR a pour objectif de différencier les angines virales des angines bactériennes au travers d'un test rapide et facile à réaliser. Une sensibilité supérieure à 90% et une spécificité qui dépasse les 95% font du TDR un test fiable¹¹⁴

Ce test, actuellement gratuit pour les médecins généralistes, les pédiatres et les ORL permet de prescrire des antibiotiques lors d'une angine uniquement quand cela est nécessaire. Dans 75 à 90% des cas chez l'adulte et 60 à 75% des cas chez l'enfant le TDR se révèle être négatif ce qui permet d'écarter l'origine streptococcique de l'angine et de mettre en place une prise en charge uniquement symptomatique et d'éviter de nombreuses antibiothérapies inutiles.

3.3.2. Dispensation des comprimés à l'unité

La dispensation des comprimés à l'unité semble aussi être un moyen efficace de lutter contre l'antibiorésistance.

En plus de permettre une meilleure observance du traitement, elle permettrait de lutter contre l'un des problèmes à l'origine de l'antibiorésistance: l'automédication des patients.

Lors de la délivrance d'un antibiotique, le pharmacien doit rappeler au patient l'importance d'une bonne observance thérapeutique, mais il doit également préciser au patient l'importance de rapporter à la pharmacie les comprimés non utilisés. Ceci est indispensable afin d'éviter la pratique de l'automédication.

Or peu de patients rapportent à la pharmacie les unités d'antibiotiques restant après un traitement.

¹¹³ Bouvet, *Guide d'antibiothérapie pratique*. 2010

¹¹⁴ Assurance Maladie, « Test de Diagnostic Rapide: le complément indispensable à votre examen clinique ».2017

La France a mené une étude durant laquelle 75 officines et 1 183 patients ont été concernés par la délivrance des comprimés à l'unité.¹¹⁵ Cette expérimentation a été menée durant trois périodes d'un mois entre novembre 2015 et novembre 2016.

Parmi les 14 antibiotiques concernés par cette étude, l'association amoxicilline-acide clavulanique était délivrée dans 44% des cas.

Les résultats de cette étude ont été publiés fin 2017 et permettent d'assurer que la délivrance des comprimés à l'unité est un bon moyen de lutte contre l'antibiorésistance.

En effet, lors de cette expérience, un déconditionnement a été nécessaire pour 60% des prescriptions. De plus, le nombre moyen de comprimés dispensés par patient a été réduit de 9,9% (soit en moyenne 3 comprimés de moins par patient).

En outre, 10,7% des patients ayant participé à l'étude présentée ici ont déclaré un possible futur usage des antibiotiques en automédication si le nombre d'unités exactes n'avait pas été délivré. La dispensation des comprimés à l'unité est donc un moyen efficace de lutter contre l'automédication.

3.3.3. Modalités de dispensation spécifiques aux antibiotiques critiques

Dans un rapport publié en novembre 2013, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) définit une liste d'antibiotiques considérés comme critiques.

Ce rapport, actualisé en 2015, permet de distinguer deux catégories d'antibiotiques critiques : les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes et les antibiotiques dits « de derniers recours » dont voici la liste :

- **Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances**
 - Association amoxicilline- acide clavulanique (Augmentin®)
 - Céphalosporines : plus particulièrement les C3G, les C4G
 - Fluoroquinolones
 - Témocilline

¹¹⁵ Carole Treibich et al., « The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills ». 2017

- **Antibiotiques de dernier recours**
 - Vis à vis des Coccis à Gram +
 - Daptomycine
 - Glycopeptides
 - Linézolide et tédizolide
 - Vis à vis des bactéries à Gram -
 - Colistine injectable
 - Carbapénèmes
 - Phénicolés
 - Tigécycline
 - Vis à vis des bactéries à Gram+ et à Gram-
 - Fosfosmycine injectable

L'ANSM précise que « tous les antibiotiques exercent une pression de sélection, et tous doivent faire l'objet d'une utilisation raisonnée. Cependant il est admis que certains antibiotiques puissent être plus particulièrement générateurs de résistances bactériennes en tenant compte de leur impact sur les flores commensales et leur action anti-anaérobie».

Au sein des pénicillines, l'association amoxicilline- acide clavulanique appartient à cette liste des antibiotiques critiques. Le rapport de 2013 reconnaît cependant que l'utilisation très importante de cet antibiotique en ville et à l'hôpital entraîne « une difficulté certaine à envisager des pistes d'encadrement de la prescription et de la délivrance ».

A l'avenir, il pourrait être intéressant de faire en sorte que ces antibiotiques critiques fassent l'objet d'une mesure de dispensation particulière. Cette mesure est déjà mise en place dans le secteur hospitalier. La justification obligatoire du motif de prescription d'un antibiotique critique permet de limiter considérablement le nombre de dispensation de ces derniers.

Dans le secteur de ville, il pourrait être intéressant de voir comment adapter ces mesures pour que les médecins généralistes justifient la prescription d'un antibiotique critique.

Ceci semble être une piste intéressante pour limiter le nombre de prescriptions d'antibiotiques critiques et donc de limiter considérablement le risque de développement de résistances.

A l'officine, la mise en place d'alertes sur les logiciels pourrait permettre au pharmacien de repérer un antibiotique critique. Le pharmacien devrait alors s'interroger sur la pertinence de la prescription de cet antibiotique et en cas de doute, il pourrait prendre contact avec le médecin prescripteur.

Conclusion

Le pharmacien d'officine est un des acteurs de soins mobilisés pour optimiser le bon usage des antibiotiques et sauver l'arsenal thérapeutique irremplaçable que constituent les antibiotiques.

Sa contribution est facilitée par les nouvelles missions qui lui ont été confiées par la loi HPST de 2009. Ainsi, la réalisation d'interventions pharmaceutiques est un des moyens permettant au pharmacien de rationaliser la prescription des antibiotiques.

Les pénicillines représentent aujourd'hui la famille d'antibiotiques de loin la plus prescrite en France. Ainsi l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique (association classée comme antibiotique particulièrement à risque de résistances) représente aujourd'hui plus de 60% de la consommation d'antibiotiques en ville. C'est pourquoi il a été choisi d'étudier les interventions pharmaceutiques réalisées sur des prescriptions de pénicillines. Ces interventions ont été réalisées par des étudiants de 6^{ème} année de pharmacie en stage officinal.

Parmi les 8 330 prescriptions de pénicillines notifiées au cours de cette étude menée entre janvier et juin 2017, 103 ont fait l'objet d'une intervention pharmaceutique. Les problèmes les plus fréquemment relevés ont été des contre-indications suivies de sous et surdosages en pénicillines.

Dans la grande majorité des cas, ces interventions pharmaceutiques ont été acceptées par les prescripteurs et par les patients.

Si les résultats de cette étude sont extrapolés à l'échelle nationale, ce sont potentiellement 83 000 interventions pharmaceutiques qui auraient été réalisées pendant cette période sur des ordonnances contenant des pénicillines.

Cette étude a donc permis de démontrer l'impact que peut avoir le pharmacien d'officine pour optimiser le bon usage des antibiotiques et notamment pour lutter contre l'antibiorésistance par le biais de ces interventions.

En outre, l'intérêt de notre travail consiste à avoir élaboré des tableaux récapitulatifs des recommandations relatives à la prescription des pénicillines en médecine de ville. Ces documents sont destinés à aider les pharmaciens dans leur analyse des prescriptions comportant des pénicillines et à leur permettre d'apporter des solutions aux prescripteurs lors d'interventions pharmaceutiques.

Précisons ici que l'un de ces documents, intitulé «*Recommandations concernant les prescriptions de pénicillines en médecine de ville*» a été distribué auprès de confrères pharmaciens à l'occasion des journées de l'APPEX qui se sont tenues à Rouen en mai 2018.

Une perspective serait de communiquer aussi ces documents d'aide à la prescription des pénicillines auprès de médecins prescripteurs.

Enfin, cette étude a mis en évidence que le métier de pharmacien d'officine est en constante évolution et en parfaite cohérence avec ses nouvelles missions de santé publique.

Annexes

Annexe n°1 : Fiche mémo de la HAS : prise en charge de la rhinopharyngite et de l'angine aiguë de l'adulte



Fiche Mémo Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

→ **Pas d'antibiotique** chez un adulte ayant :

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

→ En cas d'angine aiguë avec un score de Mac Isaac ≥ 2 et un TDR positif : amoxicilline, 2 grammes par jour, pendant 6 jours.

▶ En cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines, les antibiotiques suivants peuvent être utilisés :

- céfotiam hexétil, 400 mg/j, pendant 5 jours ;
- céfpodoxime proxétil, 200 mg/j, pendant 5 jours ;
- céfuroxime axétil, 500 mg/j, pendant 4 jours.

▶ En cas de contre-indication aux bêta-lactamines, les antibiotiques suivants peuvent être utilisés :

- azithromycine, 500 mg/j, pendant 3 jours ;
- clarithromycine, 500 mg/j, pendant 5 jours ;
- josamycine, 2 g/j, pendant 5 jours.

→ Score de Mac Isaac

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



www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

Annexe n°2 : Fiche mémo de la HAS : prise en charge de la rhinopharyngite et de l'angine aiguë de l'enfant



Fiche Mémo **Rhinopharyngite aiguë et** **angine aiguë de l'enfant**

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

- **Pas d'antibiotique** chez un enfant :
 - ayant une **rhinopharyngite aiguë** ;
 - de **moins de 3 ans** ayant une **angine aiguë** ;
 - de **3 ans et plus** ayant une **angine aiguë** avec un test diagnostique rapide (TDR) **négatif**.
- **Chez un enfant de 3 ans et plus** ayant une **angine aiguë** avec un TDR positif :
 - amoxicilline, 50 mg/kg/j, pendant 6 jours.
 - ▶ En cas d'**allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines**, le traitement recommandé est la cefpodoxime proxétil : 8 mg/kg/j, pendant 5 jours.
 - ▶ En cas de **contre-indication aux bêta-lactamines**, les antibiotiques suivants peuvent être utilisés :
 - azithromycine, 20 mg/kg/j, pendant 3 jours ;
 - clarithromycine, 15 mg/kg/j, pendant 5 jours ;
 - josamycine, 50 mg/kg/j, pendant 5 jours.

HAS
www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

Annexe n°3 : Fiche mémo de la HAS : prise en charge de la cystite aiguë simple ou à risque de complications chez la femme.



Fiche Mémo

Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

→ **Les facteurs de risque de complication** sont la grossesse, toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'immunodépression grave, un âge supérieur à 75 ans, ou supérieur à 65 ans avec au moins 3 **critères de Fried** (cf. page 3). Le diabète, type 1 ou 2, n'est pas un facteur de risque de complication.

Cystite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication)

→ Diagnostic clinique : signes seuls ou associés : brûlures et douleurs à la miction, pollakiurie, mictions impérieuses. Présence d'hématurie dans 30 % des cas.

→ Recherche de leucocytes et nitrites positive par réalisation d'une bandelette urinaire.

▶ Ne pas prescrire un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

→ **Les traitements recommandés sont :**

| | |
|---------------------------------|--|
| 1^{re} intention | fosfomycine-trométamol, 3 grammes en dose unique |
| 2^e intention | pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 5 jours |

* Pour les autres alternatives préconisées, se référer au texte de la recommandation de bonne pratique de la SPILF : « [Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte](#) » 2015.

→ Les autres antibiotiques ne sont pas indiqués.

→ Pas d'ECBU sauf si évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récurrence précoce dans les 2 semaines).

Cystite aiguë à risque de complications (au moins 1 facteur de risque)

- Réalisation d'une bandelette urinaire et en cas de positivité d'un ECBU.
 - ▶ Le diagnostic est posé si leucocyturie $> 10^4$ /ml et bactériurie $\geq 10^3$ UFC/ml pour *Escherichia coli*, *Staphylococcus* et $\geq 10^4$ UFC/ml pour les autres entérobactéries, *Corynebacterium urealyticum*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.
 - ▶ Un bilan étiologique est à envisager au cas par cas en fonction du facteur de risque de complication.

→ Si le traitement peut être différé : traitement adapté à l'antibiogramme.

- ▶ Par ordre de préférence et selon l'antibiogramme * :

| | |
|---------------------------|---|
| 1 ^{re} intention | amoxicilline, 1 g x 3/j, pendant 7 jours |
| 2 ^e intention | pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours |
| 3 ^e intention | nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise supérieure à 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques) |

* Pour les autres alternatives préconisées au-delà de la 3^e intention, se référer au texte de la recommandation de bonne pratique de la SPILF : « [Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte](#) », 2015.

→ Si le traitement ne peut pas être différé (cas rares : patiente très symptomatique, terrain particulier) : traitement probabiliste avec adaptation secondaire systématique de l'antibiothérapie à l'antibiogramme :

| | |
|---------------------------|--|
| 1 ^{re} intention | nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pour une durée totale de 7 jours (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise supérieure à 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques) |
| 2 ^e intention | <ul style="list-style-type: none">• céfixime, 200 mg x 2/j, pour une durée totale de 7 jours,• ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, ou ofloxacine, 200 mg x 2/j) pour une durée totale de 5 jours. |

- Pas d'ECBU sauf si évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récurrence précoce dans les 2 semaines).

Annexe n°4 : Fiche mémo de la HAS : prise en charge de la cystite chez la femme enceinte



Fiche Mémo Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

Colonisation urinaire chez la femme enceinte

→ Dépistage :

- chez les femmes **sans risque particulier d'infection urinaire** : bandelette urinaire (BU) mensuelle à partir du 4^e mois de grossesse. Si BU positive (leucocytes ou nitrites positifs), un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé ;
- chez les femmes **à risque d'infection urinaire** (uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle, diabète, antécédents de cystite aiguë récidivante) : un ECBU est réalisé (bactériurie $\geq 10^5$ UFC/ml quel que soit le germe) à la première consultation de suivi de grossesse, puis tous les mois à partir du 4^e mois.

→ Traitement adapté aux résultats de l'antibiogramme, à commencer dès réception des résultats (pas de traitement probabiliste).

→ Les traitements recommandés sont :

| | |
|--------------------------|---|
| 1 ^o intention | amoxicilline, 1 g x 3/j, pendant 7 jours |
| 2 ^o intention | pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours |
| 3 ^o intention | fosfomycine trométamol, 3 g en prise unique |
| 4 ^o intention | triméthoprim, 300 mg/j pendant 7 jours, à éviter pendant les 2 premiers mois de la grossesse |
| 5 ^o intention | <ul style="list-style-type: none">• nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours, traitements itératifs contre-indiqués (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise > 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques),• cotrimoxazole, 1 cp x 2/j, pendant 7 jours,• amoxicilline + acide clavulanique, 1 g x 3/j, pendant 7 jours,• céfixime, 200 x 2/j ou ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, pendant 7 jours. |

→ ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement.

Cystite aiguë de la femme enceinte

- Diagnostic clinique : brûlures et douleurs à la miction, mictions impérieuses, pollakiurie. Une hématurie est possible.
- Réalisation d'un examen cytot bactériologique des urines (ECBU) avec antibiogramme.
 - ▶ Le diagnostic est posé si leucocyturie $\geq 10^4$ /ml et bactériurie $\geq 10^3$ UFC/ml pour *E. coli* ou *Staphylococcus saprophyticus* et $\geq 10^4$ UFC/ml pour les autres entérobactéries, entérocoques, *Corynebacterium urealyticum*, *P. aeruginosa* et *S. aureus*.

→ Traitement probabiliste, à débiter sans attendre le résultat de l'antibiogramme* :

| | |
|---------------------------|---|
| 1 ^{re} intention | fosfomycine trométamol, 3 g en prise unique |
| 2 ^e intention | pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours |
| 3 ^e intention | nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours, traitements itératifs contre-indiqués (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise > 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques) |

* Pour les autres alternatives préconisées au-delà de la 3^e intention, se référer au texte de la recommandation de bonne pratique de la SPILF : « [Infections urinaires au cours de la grossesse](#) » 2015.

→ Traitement de relais à 48 heures, après réception de l'antibiogramme :

| | |
|---------------------------|--|
| 1 ^{re} intention | amoxicilline 1 g x 3/j, pendant 7 jours |
| 2 ^e intention | fosfomycine trométamol, 3 g en prise unique, ou pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours |
| 3 ^e intention | triméthoprime, 300 mg/j, pendant 7 jours, à éviter pendant les 2 premiers mois de la grossesse |
| 4 ^e intention | <ul style="list-style-type: none">• nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours, traitements itératifs contre-indiqués (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise > 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques),• cotrimoxazole, 1 cp x 2/j, pendant 7 jours,• amoxicilline + acide clavulanique, 1 g x 3/j, pendant 7 jours,• céfixime, 200 x 2/j, ou ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, pendant 7 jours. |

- ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement.



www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

- 9 Ronnen M, Suster S, Schewach-Millet M, Modan M. Erysipelas. Changing faces. Int J Dermatol 1985 ; 24 : 169-72.
- 10 Hribalova V, Sramek J, Vojtechovska H, Svandova E, Kriz P. Erysipelas - its occurrence and clinical aspects in Prague, 1993. A retrospective study. Adv Exp Med Biol 1997 ; 418 : 99-101.
- 11 Hugo-Persson M, Norlin K. Erysipelas and group G streptococci. Infection 1987 ; 15 : 184-7.
- 12 Jorup-Ronstrom C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. Scand J Infect Dis 1986 ; 18 : 519-24.
- 13 Crickx B, Chevron F, Sigal-Nahum M, Bilet S, Faucher F, Picard C, et al. Erysipèle : données épidémiologiques cliniques et thérapeutiques. Ann Dermatol Vénérolog 1991 ; 118 : 1-6.
- 14 Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. Clin Infect Dis 1996 ; 23 : 1091-8.
- 15 Lanoux P, Penalba C, Legin C, Kivade M, Reveil JC. L'érysipèle. A propos de 118 observations. Med Mai Inf 1993 ; 23 : 908-12.
- 16 Konopik J. Rezidivierendes Erysipelas. Med Klin 1967 ; 62 : 1162-4.
- 17 Bernard P, Bédane C, Mounier M, Denis F, Bonnetblanc JM. Dermohypodermes bactériennes de l'adulte : incidence et place de l'étiologie streptococcique. Ann Dermatol Vénérolog 1995 ; 122 : 495-500.
- 18 Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. Br Med J 1999 ; 318 : 1591-4.
- 19 Bernard P, Plantin P, Roger H, Sassolas B, Villaret E, Legrain V, et al. Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults : a comparative study. Br J Dermatol 1992 ; 127 : 155-9.
- 20 Bernard P, Toty L, Mounier M, Denis F, Bonnetblanc JM. Early detection of streptococcal group antigens in skin samples by latex agglutination. Arch Dermatol 1987 ; 123 : 468-70.
- 21 Grosshans E. The red faces : erysipelas. Clin Dermatol 1993 ; 11 : 307-13.
- 22 Kaplan EL, Reid HFM, Johnson DR, Kunde CA. Rapid detection in the diagnosis of group A streptococcal pyoderma: influence of "learning curve effect" on sensitivity and specificity. Ped Infect Dis J 1989 ; 8 : 591-3.
- 23 Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, Harms M, Saurat JH. Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. Arch Intern Med 1989 ; 149 : 293-6.
- 24 Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Dermatology. Berlin: Springer Verlag; 1991. p. 174-6.
- 25 Lorette Ci, Py F, Machet L, Vaillant L. Erysipèle : étude rétrospective de 100 cas. Med Hyg 1990 ; 48 : 764-8.
- 26 Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. Clin Infect Dis 1999 ; 29 : 1483-8.
- 27 Kopp M. Prise en charge des dermo-hypodermes bactériennes par les médecins généralistes : enquête de pratique et étude prospective. Méd Mal Infect 2000 ; 30 Suppl 4 : 336-42.
- 28 Mahé E, Toussaint P, Boutchnei S, Guisquen Y. Erysipèles dans la population jeune d'un hôpital militaire. Ann Dermatol Vénérolog 1999 ; 126 : 593-9.
- 29 Noblesse I, Carvalho P, Young P, Hellot ME, Levesque H, Caron F, et al. Facteurs de gravité des érysipèles de jambe. Ann Dermatol Vénérolog 1999 ; 126 Suppl 2 : 65.
- 30 Barrière H, Litoux P, Babeau C. Les érysipèles des membres inférieurs. Arch Méd Ouest 1977 ; 9 : 675-87.
- 31 Lindblad B, Wallmark E, Berqvist D, Cronberg S. Low specificity of the 125 I fibrinogen uptake test for the diagnosis of deep vein thrombosis in patients with erysipelas of the leg. Acta Med Scand 1988 ; 224 : 399-400.
- 32 Cone LA, Woodard D, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. N Engl J Med 1987 ; 317 : 146-9.

Question 2 – Quelle prise en charge pour l'érysipèle ?

Traitement antibiotique

Rationnel microbiologique et molécules utilisables

Le traitement de première intention de l'érysipèle doit faire appel à une antibiothérapie active sur les germes habituellement incriminés, c'est-à-dire en pratique les streptocoques β -hémolytiques (streptocoque de groupe A : *Streptococcus pyogenes*, et streptocoques des groupes B, C ou G).

Les antibiotiques utilisables dans ce traitement, en général présomptif, appartiennent à la famille des β -lactamines ou à celle des macrolides et apparentés (lincosamides et synergistes).

Les β -lactamines

In vitro, les streptocoques impliqués dans les érysipèles restent très sensibles aux β -lactamines.

Les pénicillines G et V ont un spectre antibactérien étroit incluant les streptocoques et certains germes anaérobies.

La pénicilline G injectable est l'antibiotique de référence du traitement de l'érysipèle, en grande partie validé par des études rétrospectives [1, 2] et seulement par deux études prospectives [3, 4]. Les doses, modalités d'administration et durée de traitement sont variables. La plupart des auteurs [2, 5] utilisent la pénicilline G par voie intraveineuse, à la dose de 12 millions d'unités par jour sur une durée de cinq à dix jours. Dès l'obtention d'une apyrexie stable et l'amélioration des signes locaux, un relais oral est effectué soit par pénicilline V (4 à 6 MU/j) [2, 5], soit par les macrolides (érythromycine 2 g/j) [5, 6] ou la clindamycine [3] en cas d'allergie à la pénicilline, soit par la pristinamycine (3 g/j) [7]. D'autres auteurs [2, 7] prennent d'emblée un relais par la benzathine-pénicilline par voie intramusculaire.

L'administration de pénicilline V (4 à 6 MU/j) en traitement oral d'emblée a été comparée à la pénicilline G dans une seule étude avec des résultats similaires, mais sur un petit nombre de patients [3].

Les pénicillines du groupe A, notamment l'amoxicilline, n'ont pas donné lieu à des essais spécifiques. Cependant leur spectre, leur pharmacocinétique et leur usage en pratique courante actuelle permettent d'envisager leur utilisation dans l'érysipèle. Elles ont l'avantage d'une bonne tolérance et d'une administration possible par voie orale (3 à 4,5 g/j en trois prises) ou intraveineuse (3 à 6 g/j en trois ou quatre administrations quotidiennes).

Les autres β -lactamines ont des spectres antibactériens élargis en particulier au *Staphylococcus aureus* méthicilline-sensible (pénicillines du groupe M avec l'oxacilline et la cloxacilline, associa-

¹¹⁶ M.F. Avril (président de la société française de dermatologie) et D. Peyramond, « Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge ».

tion amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines), à certains anaérobies et bacilles Gram négatif. Le rôle étiopathogénique de *Staphylococcus aureus* dans l'érysipèle typique de jambe restant incertain, il est impossible, dans l'état actuel des connaissances, de recommander en première intention un antibiotique actif à la fois sur le staphylocoque et le streptocoque. Ces autres β -lactamines trouvent leur place en deuxième intention, en cas d'évolution non satisfaisante.

Les macrolides et apparentés (lincosamides, synergistines)

Le taux de résistance de *Streptococcus pyogenes* à l'érythromycine est stable en France de 1995 à 1998, se situant entre 5 et 9 % [8, 9]. Il peut s'agir d'une résistance liée à une modification de la cible ribosomale avec une résistance croisée entre macrolides, lincosamides et composé B des synergistines (phénotype de résistance **MLSb**). Un mécanisme de résistance par efflux touchant des macrolides dont la structure comporte 14 ou 15 atomes (érythromycine, roxithromycine, clarithromycine, azithromycine) s'est récemment répandu dans certains pays comme l'Espagne [10]. Ces souches, à phénotype de résistance M, restent sensibles aux lincosamides (clindamycine) et aux synergistines.

Macrolides et lincosamides sont également actifs sur une partie des souches de *Staphylococcus aureus*, mais seules les synergistines restent actives sur la quasi-totalité des souches de cette espèce.

Deux études prospectives françaises, l'une comparant la roxithromycine à la pénicilline G [4] et une étude ouverte, non comparative avec la pristinamycine (3 g/j) [11] apportent des arguments d'usage de ces composés. L'utilisation d'un macrolide est sous-tendue par la sensibilité de l'agent en cause ; l'incertitude actuelle sur l'évolution des phénomènes de résistance des streptocoques aux macrolides justifie une surveillance épidémiologique des résistances et ne permet pas de les recommander en première intention. La pristinamycine a un spectre adapté au streptocoque en faveur de son utilisation, mais sa tolérance digestive variable peut rendre son observance difficile. L'usage de la clindamycine est limité par les effets indésirables digestifs (diarrhée, colite pseudomembraneuse).

Les glycopeptides

Ils sont toujours actifs sur *Streptococcus pyogenes* [12]. Leur usage n'est habituellement pas recommandé pour ce germe parce qu'ils n'offrent pas de supériorité sur les β -lactamines ou les macrolides et apparentés, ni en terme d'activité antibactérienne, ni en terme de diffusion tissulaire. En revanche, ils sont actifs contre les *Staphylococcus aureus* résistants aux β -lactamines et aux macrolides.

La nécessité d'une administration parentérale et leur coût sont des éléments défavorables.

Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques dans les érysipèles dépendent de la décision d'hospitalisation ou de maintien à domicile, de la gravité du tableau clinique local et général, de l'incertitude diagnostique devant un tableau atypique, de la notion d'allergie aux β -lactamines, de l'observance attendue d'un traitement par voie orale et des maladies associées.

La posologie choisie doit tenir compte des conditions d'élimination, notamment rénale, mais aussi du poids, particulièrement chez les sujets obèses.

En cas d'hospitalisation initiale

Un tableau clinique local ou général initial grave justifie le choix du traitement de référence par pénicilline G en quatre à six perfusions par jour (dix à 20 millions d'unités par jour). Les contraintes et risques iatrogéniques de perfusions répétées justifient la validation par des essais comparatifs de nouvelles approches d'administration parentérale (administration courte, administration univoquodienne par voie intramusculaire ou intraveineuse directe d'un antibiotique à demi-vie longue [ceftriaxone], et de traitements oraux d'emblée).

L'obtention de l'apyrexie permet le passage à une antibiothérapie orale (pénicilline V, amoxicilline) jusqu'à la disparition des signes locaux, avec une durée totale de traitement comprise entre dix et 20 jours.

Devant un érysipèle typique, sans signes de gravité, un traitement oral est justifié (amoxicilline). Il n'y a pas de consensus au sein du jury pour l'utilisation de la pristinamycine en première intention. La sortie précoce d'hospitalisation (3^e-5^e jour) est possible dès l'apyrexie sous réserve d'un relais par le médecin extra-hospitalier qui doit s'assurer de l'absence de complications locales et de l'observance.

En cas de maintien à domicile

Un traitement oral par amoxicilline (3 à 4,5 g/j en trois prises quotidiennes) est initié avec une surveillance attentive des signes généraux (apyrexie habituellement obtenue après 72 heures de traitement) et des signes locaux. Il n'y a pas de consensus au sein du jury pour l'utilisation de la pristinamycine en première intention. La persistance de la fièvre, l'apparition de nouveaux signes locaux ou généraux, la décompensation d'une maladie associée doivent conduire à une hospitalisation. Le traitement est habituellement de 15 jours, avec contrôle en fin de traitement de la guérison et mise en place d'une prévention secondaire si nécessaire.

En cas d'allergie aux β -lactamines

Le choix se porte sur la pristinamycine ou la clindamycine. Certains antibiotiques disposent d'une formulation parentérale intraveineuse.

Les glycopeptides, en cas d'intolérance digestive ou veineuse à ces antibiotiques, peuvent trouver ici une indication.

Évolution défavorable sous traitement

Le suivi de l'évolution sous traitement initial exige une attention particulière. En cas de non-amélioration ou d'aggravation, il faut penser à la possibilité de lésions profondes et/ou nécrosantes ou à celle de germes résistants. Il faudra alors reconsidérer le traitement antibiotique et, dans certains cas, décider un geste chirurgical.

Critères d'hospitalisation primaire et secondaire

Aucune étude clinique prospective n'a tenté de valider des critères d'hospitalisation primaire et secondaire au cours de ces 20 dernières années. Les études concernant l'érysipèle étant exclusivement hospitalières, il est impossible de déterminer les motifs de l'hospitalisation autrement que de façon indirecte.

Une étude de pratique multicentrique prospective extra-hospitalière réalisée à l'occasion de cette conférence de consensus a analysé les motifs d'hospitalisation : elle montre qu'au moins 50 % des patients ne sont pas hospitalisés en première intention. En l'absence de données validées, cette pratique répandue autorise à proposer les critères d'hospitalisation suivants.

Critères d'hospitalisation initiale

L'hospitalisation d'emblée doit se faire chaque fois qu'un traitement parentéral ou une surveillance rapprochée sont nécessaires : existence d'un doute diagnostique, de signes généraux importants, d'une comorbidité ou d'un contexte social rendant le suivi à domicile impossible.

Critères d'hospitalisation secondaire

Si le maintien à domicile est décidé, le médecin doit assurer une surveillance quotidienne des signes généraux et des signes locaux. La persistance de la fièvre après 72 heures de traitement, l'apparition de nouveaux signes locaux ou généraux, la décompensation d'une maladie associée doivent conduire à envisager une hospitalisation.

Traitement local

Aucune étude n'a évalué l'effet d'un traitement local antiseptique ou antibiotique à visée étiologique sur l'érysipèle ou sur la porte d'entrée. Compte tenu de

la physiopathologie de l'érysipèle, il est raisonnable de penser qu'un tel traitement n'a aucun intérêt. L'application de topiques anti-inflammatoires est contre-indiquée. Le traitement adapté de la porte d'entrée (éradication d'un intertrigo interorteils, soins d'ulcère de jambe...) est en revanche nécessaire.

Risque de thrombose veineuse profonde et place des anticoagulants

Il y a une tendance actuelle à rechercher systématiquement une thrombose veineuse profonde ou à utiliser un traitement anticoagulant préventif au cours de l'érysipèle. Elle est due à la crainte que l'érysipèle puisse favoriser la thrombose veineuse profonde, à la confusion de la séméiologie de ces deux affections et à la difficulté d'appréciation clinique d'une thrombose veineuse profonde sur un membre atteint d'érysipèle. Cependant, le risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde au cours de l'érysipèle des membres inférieurs est faible : il peut être estimé entre 0,7 et 4,9 % [11, 13-16]. Le risque de thrombose des sinus caverneux ne paraît pas augmenté en cas d'érysipèle du visage [17]. Ce risque, considéré comme faible selon les critères d'estimation du risque de maladie veineuse thrombo-embolique en situation médicale [18], ne justifie pas l'utilisation systématique d'anticoagulants à but prophylactique au cours de l'érysipèle des membres inférieurs. Il n'y a pas non plus de justification pour l'emploi d'anti-agrégants. Un traitement anticoagulant préventif doit être discuté seulement en cas de facteur de risque thrombo-embolique associé, comme dans toute maladie infectieuse aiguë [18, 19]. Ce risque faible ne justifie pas non plus la recherche systématique de thrombose veineuse profonde par échodoppler. En revanche, un échodoppler et éventuellement une phlébographie doivent être pratiqués en cas de doute clinique pour une thrombose veineuse profonde associée. Sa survenue reste rare en pratique. La persistance d'un œdème n'est pas un élément discriminatif en faveur d'une thrombose veineuse profonde car il disparaît tardivement au cours de l'érysipèle non compliqué [4].

La mise en place d'une contention veineuse et le lever précoce n'ont pas été évalués. Ils pourraient contribuer à limiter la survenue de thrombose veineuse profonde chez les malades à risque et à lutter contre le lymphœdème induit ou aggravé par l'érysipèle. De telles études devraient être entreprises.

AINS et corticoïdes

Aucune étude ne justifie l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de corticoïdes au cours de l'érysipèle. Il n'y a pas de raison de

Annexe n°6 : Fiche mémo de la HAS : prise en charge de l'OMA de l'enfant de plus de 3ans



Fiche Mémo Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

- En cas d'otite moyenne aiguë **congestive ou séro-muqueuse** : pas d'antibiotique.
- En cas d'otite moyenne aiguë **purulente** :
 - **enfant < 2 ans** : amoxicilline, 80 ou 90 mg/kg/j, pendant 8-10 jours.
 - ▶ Si **syndrome otite-conjonctivite** : amoxicilline-acide clavulanique, 80 mg/kg/j, pendant 8-10 jours,
 - ▶ En cas d'**allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines**, le traitement recommandé est la cefpodoxime proxétel, 8 mg/kg/j, pendant 8-10 jours,
 - ▶ En cas de **contre-indication aux bêta-lactamines** :
 - érythromycine, 50 mg/kg/j + sulfafurazole, 150 mg/kg/j, pendant 10 jours,
 - sulfaméthoxazole, 30 mg/kg/j + triméthoprimé, 6 mg/kg/j, pendant 8-10 jours.
 - **enfant > 2 ans** avec symptômes **peu bruyants** : pas d'antibiotique ;
 - **enfant > 2 ans** avec symptômes **bruyants** : amoxicilline, 80 ou 90 mg/kg/j, pendant 5 jours.
 - ▶ Si **syndrome otite-conjonctivite** : amoxicilline-acide clavulanique, 80 mg/kg/j, pendant 8-10 jours,
 - ▶ En cas d'**allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines**, le traitement recommandé est la cefpodoxime proxétel, 8 mg/kg/j, pendant 5 jours,
 - ▶ En cas de **contre-indication aux bêta-lactamines** :
 - érythromycine, 50 mg/kg/j + sulfafurazole, 150 mg/kg/j, pendant 10 jours,
 - sulfaméthoxazole, 30 mg/kg/j + triméthoprimé, 6 mg/kg/j, pendant 5 jours.

HAS

www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00



Fiche Mémo

Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

- En cas d'otite moyenne aiguë **purulente confirmée par la visualisation des tympans** :
 - amoxicilline : 3 g/j, pendant 5 jours.
- Si **syndrome otite-conjonctivite** (*Haemophilus influenzae*) :
 - amoxicilline-acide clavulanique, 3 g/j, pendant 5 jours.
 - ▶ En cas d'**allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines**, le traitement recommandé est : céfotiam hexétil, 400 mg/j, ou cefpodoxime proxétil, 400 mg/j, ou céfuroxime axétil, 500 mg/j, pendant 5 jours.
 - ▶ En cas de **contre-indication aux bêtalactamines** : sulfaméthoxazole, 800 mg/j + triméthoprime, 160 mg/j, pendant 5 jours, ou pristinamycine 2 g/j en 2 prises par jour pendant 5 jours.



www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

Annexe n°8 : Fiche mémo de la HAS : prise en charge de la sinusite de l'adulte



Fiche Mémo Sinusite de l'adulte

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

→ En cas de **sinusite maxillaire** :

- **aiguë purulente, non compliquée avec suspicion d'une infection bactérienne** avec au moins 2 des 3 critères suivants :
 - ▶ persistance ou augmentation des douleurs sinusiennes infraorbitaires malgré un traitement symptomatique prescrit pendant au moins 48 heures ;
 - ▶ caractère unilatéral de la douleur et/ou son augmentation quand la tête est penchée en avant, et/ou son caractère pulsatile et/ou son acmé en fin d'après-midi et la nuit ;
 - ▶ augmentation de la rhinorrhée et caractère continu de la purulence. Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont unilatéraux ;
 - ▶ amoxicilline, 3 g/j, pendant 7 jours.
- **maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire** manifeste homolatérale de l'arc dentaire supérieur : amoxicilline-acide clavulanique, 3 g/j, pendant 7 jours.
 - ▶ En cas d'allergie à la pénicilline sans contre-indication aux céphalosporines, le traitement recommandé est : céfotiam hexétil, 400 mg/j, ou cefpodoxime proxétil, 400 mg/j, ou céfuroxime axétil, 500 mg/j, pendant 5 jours.
 - ▶ En cas de contre-indication aux bêta-lactamines : lévofloxacine, 500 mg/j, ou moxifloxacine, 400 mg/j, pendant 7 jours, pristinamycine, 2 g/j, pendant 4 jours.

→ En cas de **sinusite frontale, éthmoïdale, sphénoïdale** : amoxicilline-acide clavulanique, 3 g/j, pendant 7 jours.

- ▶ En cas d'allergie à la pénicilline sans contre-indication aux céphalosporines, le traitement recommandé est : céfotiam hexétil, 400 mg/j, ou cefpodoxime proxétil, 400 mg/j, ou céfuroxime axétil, 500 mg/j, pendant 5 jours.
- ▶ En cas de contre-indication aux bêta-lactamines : lévofloxacine, 500 mg/j, ou moxifloxacine, 400 mg/j, pendant 7 jours.

→ En cas de **sinusite grave, à risque de complication grave**

- ▶ Des signes cliniques faisant suspecter une sinusite compliquée (syndrome méningé, exophtalmie, œdème palpébral, troubles de la mobilité oculaire, douleurs insomniantes) doivent faire rechercher un avis spécialisé et discuter l'hospitalisation, les prélèvements bactériologiques, l'imagerie et l'antibiothérapie parentérale urgente.
- ▶ Si prise en charge ambulatoire décidée : lévofloxacine, 500 mg/j, ou moxifloxacine, 400 mg/j, pendant 7 jours.

HAS

www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

Annexe n°9 : Fiche mémo de la HAS : prise en charge de la sinusite de l'enfant



Fiche Mémo Sinusite de l'enfant

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

→ En cas de **sinusite maxillaire ou frontale** :

- **aiguë avec facteur de risque ou sévère** : amoxicilline, 80 ou 90 mg/kg/j, pendant 7-10 jours.
 - ▶ En cas d'allergie à la pénicilline sans contre-indication aux céphalosporines, le traitement recommandé est la cefpodoxime proxétil, 8 mg/kg/j, pendant 8-10 jours.
 - ▶ En cas de contre-indication aux bêtalactamines :
 - si < 6 ans : sulfaméthoxazole, 30 mg/kg/j + triméthoprime, 6 mg/kg/j, pendant 8-10 jours ;
 - si ≥ 6 ans : pristinamycine, 50 mg/kg/j, pendant 8 à 10 jours.
- **maxillaire d'origine dentaire** : amoxicilline + acide clavulanique, 80 mg/kg/j, pendant 7 -10 jours.
 - ▶ En cas d'allergie à la pénicilline sans contre-indication aux céphalosporines, le traitement recommandé est la cefpodoxime proxétil, 8 mg/kg/j, pendant 8-10 jours.
 - ▶ En cas de contre-indication aux bêtalactamines : sulfaméthoxazole, 30 mg/kg/j + triméthoprime, 6 mg/kg/j, pendant 8-10 jours.

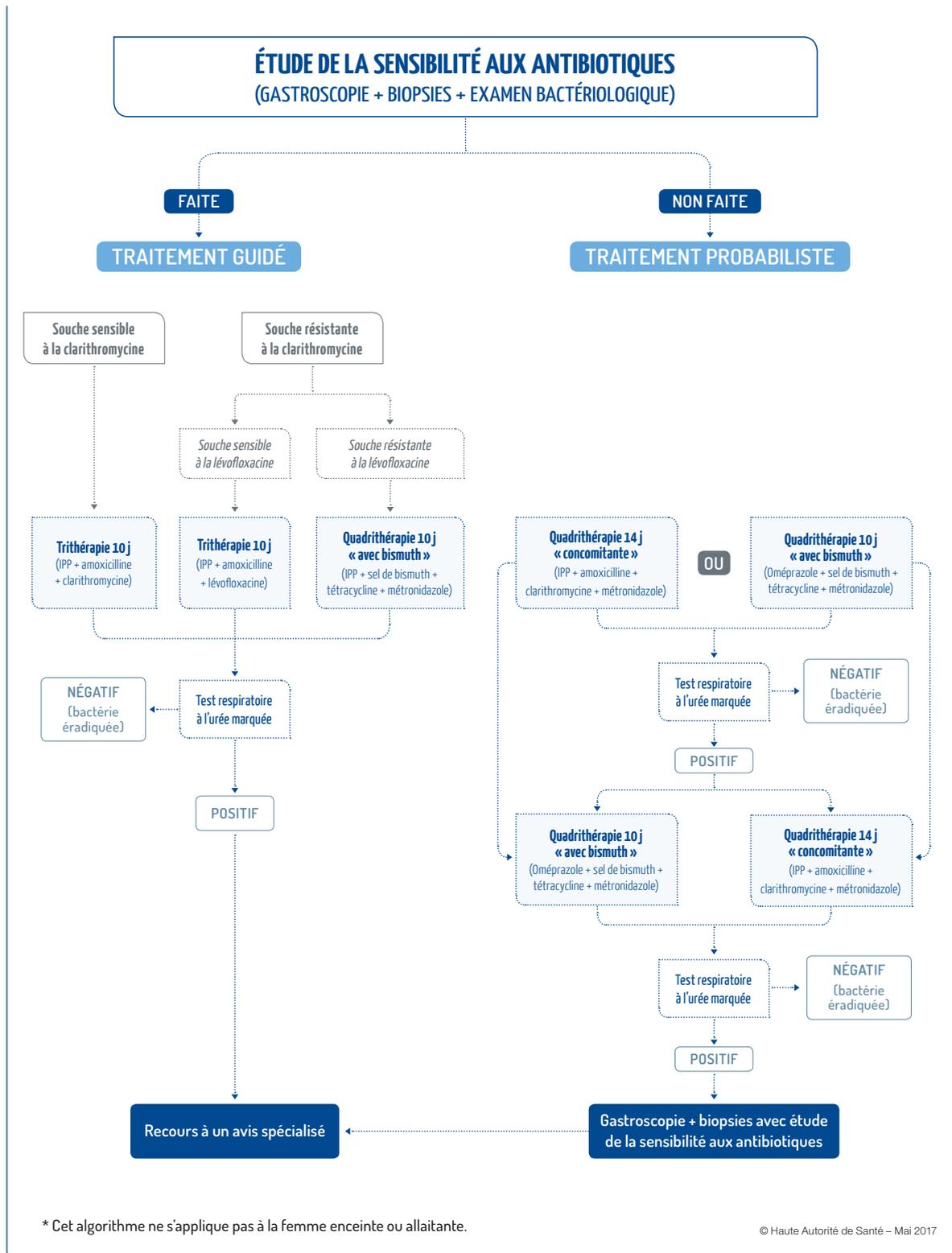
→ En cas de **sinusite ethmoïdale, sphénoïdale et frontale compliquée** : hospitalisation et antibiothérapie parentérale.



www.has-sante.fr

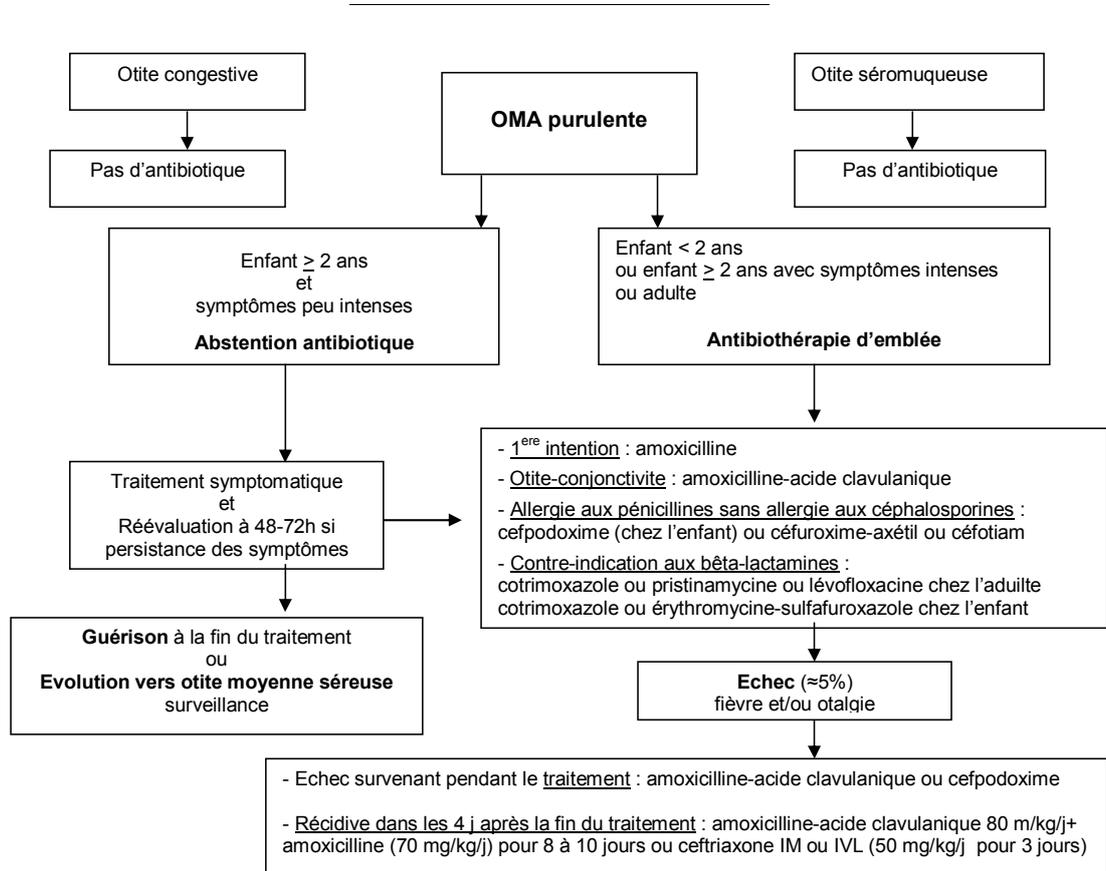
5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

Annexe n°10 : Algorithme de traitement en cas d'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte



Annexe n°11 : Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant ¹¹⁷

Prise en charge de l'otite moyenne aiguë



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

| Antibiotiques | Posologies | Durée de traitement | |
|---|---|--|---|
| (posologies quotidiennes établies pour un adulte/enfant à la fonction rénale normale) | | | |
| β-LACTAMINES | | | |
| Pénicilline : | - Enfant : | | |
| | Amoxicilline | En première intention : 80 à 90 mg/kg/j en 2 à 3 prises En cas d'échec : 150 mg/kg/j en 3 prises | 8-10 jours avant 2 ans 5 jours à partir de 2 ans |
| | - Adulte : 2 ou 3 g/j en 2 ou 3 prises | 5 jours | |
| | Amoxicilline-acide clavulanique | - Enfant : 80 mg/kg/j (dose exprimée en amoxicilline) en 3 prises - Adulte : 2 ou 3 g/j en 2 ou 3 prise | 8-10 jours avant 2 ans 5 jours |
| Céphalosporines : | | | |
| C2G : Céfuroxime-axétil | - Adulte : 500 mg/j en 2 prises | 5 jours | |
| C3G : Céfotiam | - Adulte : 400 mg/j en 2 prises à 12 heures d'intervalle | 5 jours | |
| | Cefpodoxime | - Enfant : 8 mg/kg/j en 2 prises - Adulte : 400 mg/j en 2 prises en 12 heures d'intervalle | 5 jours à partir de 2 ans 5 jours |
| Autres | | | |
| Erythromycine-sulfafurazole | - Enfant : 50 mg/kg/j d'érythromycine et 150 mg/kg/j de sulfafurazole | 10 jours | |
| Cotrimoxazole | - Enfant : sulfaméthoxazole 30 mg/kg/j / triméthoprim 6 mg/kg/j en 2 prises - Adulte : sulfaméthoxazole 800 mg / triméthoprim 160 mg en 2 prises | 8-10 jours avant 2 ans 5 jours à partir de 2 ans | |
| Pristinamycine | - Adulte : 2 g/j en 2 prises | 5 jours | |
| Lévofloxacine | - Adulte : 500 mg/j en une prise | 5 jours | |

¹¹⁷ SPILF, « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant ».

Prise en charge de la sinusite aiguë

CHEZ L'ENFANT

Sinusite maxillaire aiguë purulente
Sinusite frontale
Formes aiguës sévères



- 1^{ère} intention : amoxicilline (sinusite maxillaire) ; amoxicilline-acide clavulanique (sinusite frontale)
- Allergie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines : cefpodoxime-proxétil
- Contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) : pristinamycine (à partir de 6 ans)

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 - <i>En cas de sinusite d'origine dentaire</i> : amoxicilline-acide clavulanique - <i>En cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines</i> : céfotiam, cefpodoxime, céfuroxime-axétil. - <i>En cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines)</i> : pristinamycine, téliithromycine*. - <i>Si situation clinique sévère susceptible de complications graves (après documentation bactériologique)</i> : 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** |

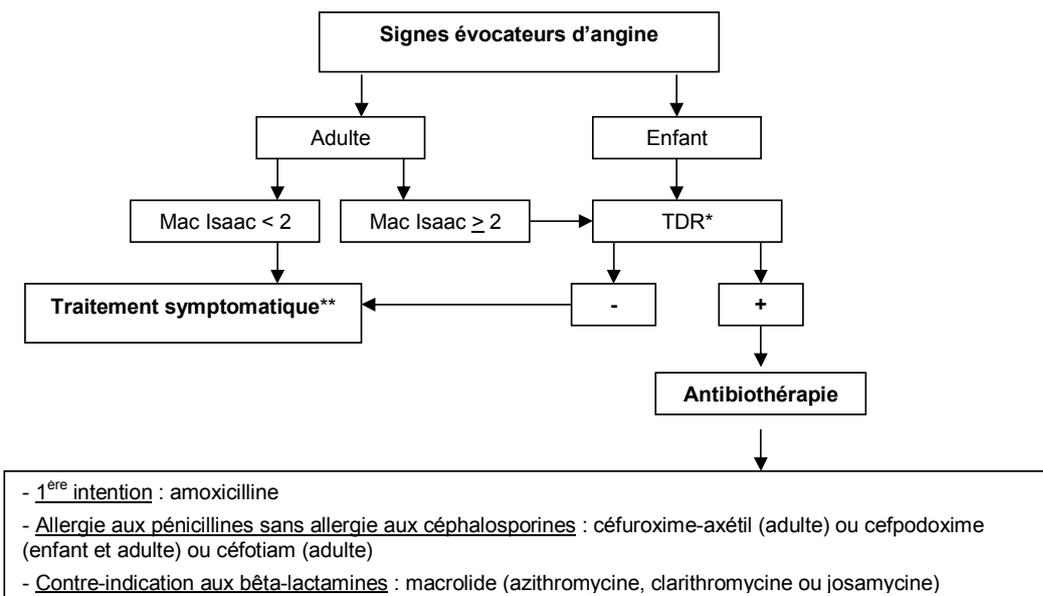
*en comparaison aux autres antibiotiques, la téliithromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé

** 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 | | |
| Téliithromycine | - 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 |

Prise en charge de l'angine



* 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 $> 38^{\circ}\text{C}$ = 1
- Absence de toux = 1
- Adénopathies cervicales sensibles = 1
- Atteinte amygdalienne (\uparrow 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-axétil | - 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%.

Annexe n°12 : Tableau joint à la fiche d'interventions pharmaceutiques de la SFPC.

Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

| PROBLEME LIE A | | DESCRIPTION |
|----------------|--|--|
| 1.1 | Contre-indication ou Non conformité aux référentiels. | <p>- Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament : Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.</p> <p>- Non conformité du choix du médicament aux différents consensus ou hors AMM : Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. Médicament prescrit en dehors de son AMM.</p> |
| 1.2 | Problème de posologie | <p>- Sous dosage ou surdosage: le médicament est utilisé à une dose trop faible ou trop élevée pour ce patient (dose par période de temps), non concordance avec le DP.</p> <p>- La durée de traitement est anormalement raccourcie : (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours).</p> <p>- Le rythme d'administration est trop distant ou trop rapproché (Ex : Haldol decanoas® prescrit tous les jours).</p> |
| 1.3 | Interaction médicamenteuse | <p>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <p>- D'après le Gtiam de l'ANSM : Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée.</p> <p>- Interaction publiée mais non validée par le Gtiam de l'ANSM. (préciser les références bibliographiques).</p> |
| 1.4 | Effet indésirable | Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique. |
| 1.5 | Oubli de prescription | <p>- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</p> <p>- Un médicament n'a pas été renouvelé, (présence dans le dossier pharmaceutique (DP), et le malade ne sait pas ce qui justifie l'absence de reconduction du traitement), un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</p> <p>- Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</p> <p>- Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</p> |
| 1.6 | Traitement non reçu : • Indisponibilité • Inobservance • Incompatibilité physico-chimique | <p>- Non disponibilité de la spécialité: Arrêt de fabrication, suspension d'AMM, rupture de stock, pénurie</p> <p>- Problème d'observance</p> <p>- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables, aérosol, gouttes buvables... : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration.</p> |
| 1.7 | Prescription d'un médicament non justifié | <p>- Un médicament est prescrit sans indication justifiée (ex : le patient nous interpelle)</p> <p>- Ce médicament n'apparaît pas dans le DP ou historique du logiciel (ex : l'équipe et le patient doutent que le médicament prescrit soit à dispenser.)</p> <p>- Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (Ex : antibiothérapie sur 15 jours pour une pathologie courante).</p> |
| 1.8 | Redondance | <p>- Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance (Ex : Doliprane® et Ixprim®).</p> <p>- Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique (Ex : Josir® et Xatral®).</p> |
| 1.9 | Prescription non conforme : • support ou prescripteur, • manque d'information, de clarté • Voie d'administration inappropriée | <p>Le médicament choisi est correct mais :</p> <p>- le support d'ordonnance n'est pas conforme, le libellé est incomplet (absence de dosage...) ou incorrect, ou mauvaise lisibilité de l'ordonnance</p> <p>- le prescripteur est non habilité (médicament de prescription restreinte)</p> <p>- Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment).</p> <p>- La méthode d'administration n'est pas adéquate (reconstitution, dilution, manipulation, durée).</p> <p>- Mauvais choix de galénique (forme solution si difficulté à déglutir ou éviter le cp effervescent sous corticoïde ou forme non compatible avec la Nutrition entérale à domicile)</p> |
| 1.10 | Pharmacodépendance | Abus de médicament (laxatifs) ou addiction suspectée ou avérée (anxiolytiques) ou usage détourné. |
| 1.11 | Monitoring à suivre | Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (INR, Hémoglobine glyquée, clairance de la créatinine, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...) |

Annexe n°13: Tableau joint à la fiche d'intervention pharmaceutique de la SFPC

Description des interventions

| INTERVENTION | | DESCRIPTIF |
|--------------|---|--|
| 3.1 | Adaptation posologique | <p>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite</i> en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique.</p> <p>- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i></p> <p>- <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i></p> |
| 3.2 | Choix de la voie d'administration plus adapté au patient | <p><i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</i> si difficulté à déglutir choix d'une voie rectale ou locale ...</p> |
| 3.3 | Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration | <p>- <i>Plan de prise :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. • Conseils de prise optimale <p>(Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...).</p> <p>- <i>Choix d'une ordonnance conforme à la réglementation, Précisions des modalités d'administration ou du libellé</i> (dosage, posologie...) (Ex : cp de biphosphonate à prendre debout avec un grand verre d'eau...).</p> |
| 3.4 | Suivi thérapeutique | <p>- <i>Demande du dosage d'un médicament ou d'un suivi :</i> INR, Hémoglobine glyquée, auto mesure tensionnelle, poids, clairance de la créatinine, ECG, mesure de concentration d'un médicament...), suivi clinique, suivi cinétique...</p> |
| 3.5 | Ajout (prescription nouvelle) | <p><i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient ou d'un dispositif pour l'administration du traitement :</i> Ex : chambre d'inhalation</p> |
| 3.6 | Changement de médicament /mise en place d'une alternative thérapeutique | <p><i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Il peut s'agir d'une substitution générique - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé ou après accord du prescripteur. - L'alternative est mieux adaptée au patient. |
| 3.7 | Arrêt ou refus de délivrer | <p><i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> remplacement du médicament avec accord médical ou le pharmacien refuse de délivrer (cause en 1 problème)</i></p> |

Bibliographie

afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). « Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire : recommandations », 2011.
http://ansm.sante.fr/content/download/5297/52416/version/12/file/Reco-Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011.pdf.

ANSES (Anne Chevance, Emilie Gay, Gérard Moulin, Jean-Yves Madec), ANSM (Philippe Cavalié, Karima Hider-Mlynarz, Caroline Semaille), Santé publique France (Sylvie Maugat, Anne Berger-Carbonne, Mélanie Colomb-Cotinat, Catherine Dumartin (pour les membres du comité, de pilotage ATB-Raisin), Bruno Coignard), Santé publique France (Sylvie Maugat, Anne Berger-Carbonne, Mélanie Colomb-Cotinat, Catherine Dumartin (pour les membres du comité, et DGS (Christian Brun-Buisson, Jean-Michel Azanowsky). « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable », novembre 2016.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bc1388c9d55292253ae0889fad2a54e9.pdf.

ANSM. « La consommation d'antibiotiques en France en 2016 », décembre 2017.
http://ansm.sante.fr/content/download/113089/1432671/version/1/file/Rapport+antibio_nov2017.pdf.

— — —. « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. (Rapport de Janvier 2017) », janvier 2017.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf.

Antibiolor (le réseau Lorrain d'antibiologie). « Infections respiratoires basses de l'enfant », 2015. www.antibiolor.org/wp-content/uploads/antibioville/antibioville_2015/B7.pdf.

Assurance Maladie. « Test de Diagnostic Rapide: le complément indispensable à votre examen clinique », 20 mars 2017.

Bouvet, Elisabeth. *Guide d'antibiothérapie pratique*. LAVOISIER MSP, 2010.

Bright, JM, et PC Tenni. « The Clinical services documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services. » *Aust J Hosp*, 2000.

CARLET Jean, Le COZ Pierre, et Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. « Tous ensemble sauvons les antibiotiques », juin 2015. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf.

Carole Treibich, Sabine Lescher, Luis Sagaon-Teyssier, et Bruno Ventelou. « The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills », 19 septembre 2017.
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184420>.

CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens), et Isabelle Adenot, président du CNOP. « Le Dossier Pharmaceutique : Chiffres, mode d'emploi, perspectives et acteurs majeurs : l'essentiel pour mieux comprendre cet outil professionnel incontournable. », septembre 2011.

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/4938/57872/version/10/file/Cahier+th%C3%A9matique+1+-+Le+Dossier+Pharmaceutique.pdf>.

— — —. « Le Dossier Pharmaceutique : Rapport d'activité 2015 », 2015.

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/294338/1518413/version/1/file/DP-Rapport%20d%27activit%25C3%25A9%202015-VF.pdf>.

CNPHGE (Conseil National professionnel d'Hépatogastroentérologie), et HAS (Haute autorité de Santé). « Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte ». HAS, mai 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf.

Collectif. *Antibiotique 1: Précis de pharmacie pratique*. Roussel., 1991.

— — —. « Stratégie thérapeutique : impétigo / ENFANT - IR non ». Consulté le 15 janvier 2018. <https://antibiocliv.com/strategie/97/688>.

Collectif, Catherine German, et Charles Caulin. *VidalRecos: Recommandations en pratique_6ème édition*. Vidal Eds, 2016.

Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT). *E.PILLY Maladies infectieuses et tropicales 2018 26ème édition*. CMIT ALINEA PLUS., 2017.

D. Vital Durand, et C. Le Jeune. *Dorosz : Guide pratique des médicaments 34ème édition*. Maloine, 2015.

Dooley, Michael J., Karen M. Allen, Christopher J. Doecke, Kirsten J. Galbraith, George R. Taylor, Jennifer Bright, et Dianne L. Carey. « A Prospective Multicentre Study of Pharmacist Initiated Changes to Drug Therapy and Patient Management in Acute Care Government Funded Hospitals ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 57, n° 4 (avril 2004): 513-21. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02029.x>.

Hartemann-Heurtier, A., L. Marty, G. Ha Van, et A. Grimaldi. « Place de l'antibiothérapie dans le traitement du pied diabétique ». */data/revues/12623636/00260003/219/*, 17 février 2008. <http://www.em-consulte.com/en/article/79885>.

HAS (Haute autorité de Santé). « Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme », novembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite_aigue_cd-151116.pdf.

— — —. « Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite », novembre 2016.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite-

femme_enceinte_cd-151116.pdf.

———. « Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte », novembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_otite_aigue_adulte_cd-161116.pdf.

———. « Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois », novembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_otite_aigue_enfant_cd-171116.pdf.

———. « Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours », février 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf.

———. « Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte », novembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_rhino-angine_adulte_cd-171116.pdf.

———. « Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'enfant », novembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_rhino-angine_enfant_cd-171116.pdf.

———. « Sinusite de l'adulte », novembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_sinusite_adulte-171116.pdf.

———. « Sinusite de l'enfant », novembre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v2-fm_sinusite_enfant-181116.pdf.

———. « Synthèse de la recommandation de bonne pratique: prise en charge médicale et chirurgicale de la diverticulite colique », novembre 2017. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2806798/fr/prise-en-charge-medicales-et-chirurgicale-de-la-diverticulite-colique?xtmc=&xtcr=5.

Lefèvre, Théo. « Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées lors de la validation des prescriptions médicales, au sein d'une officine de pharmacie _ Analysis of pharmaceutical interventions realized during the validation of the prescriptions within a pharmacy ». *J Pharm Clin*, septembre 2011. http://www.jle.com/download/jpc-289747-analyse_des_interventions_pharmaceutiques_realisees_lors_de_la_validation_des_prescriptions_medicales_au_sein_dune_officine_de_pharma--WW51CX8AAQEAAADSMb8wAAAAC-a.pdf.

M.F. Avril (président de la société française de dermatologie), et D. Peyramond. « Érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge », janvier 2000. www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/erysipele-court-

00.PDF.

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011 - 2016 », novembre 2011. solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf.

Mugat S, Berger-Carbonne A, et al. « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ». Santé publique France, novembre 2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-soyons-concernes-soyons-responsables>.

Serge Alfandari, Centre hospitalier de Tourcoing, JM Azanowsky, Direction générale de la santé (DGS), bureau SD5A, Françoise Ballereau, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Pierre-Yves Boëlle, Faculté de Médecine Saint Antoine, Sylvie Burnel, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), Philippe Cavallié, Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé (Afssaps), Christian Chidiac, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon, et al. « Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville établi dans le cadre des travaux du Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (version 2006) », 2006. www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI06/CT/ct9-Choutet.pdf.

Site de l'ordre national des pharmaciens. « Qu'est ce que le DP ? », 1 août 2017. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>.

Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), Ornella Conort, et Pierrick Bedouch. « Développement et validation de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques (IP) adapté à la pratique pharmaceutique officinale », septembre 2015. <http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/1546-sfpc-rapport-gt-valorisation-ip-officine/0.html>.

SPILF. « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant », novembre 2011. www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf.

———. « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte », 2015. www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf.

SPILF, afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), et SPLF (société de pneumologie de la langue française). « Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte Pneumonie aiguë communautaire Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive », juillet 2010.

www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf.

Vincent Bianchi, et Sarra El Anbassi. *Médicaments*. Prépa Pharma. de boeck, 2012.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



DELAY Alison

Contribution du pharmacien d'officine apportée au bon usage des antibiotiques grâce aux interventions pharmaceutiques. Exemple des pénicillines.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 146 p.

RESUME

Dans un contexte où l'antibiorésistance ne cesse de prendre de l'importance, le pharmacien d'officine doit s'investir pour lutter au quotidien contre une utilisation inappropriée des antibiotiques.

Les pénicillines représentent aujourd'hui la famille d'antibiotiques de loin la plus prescrite en France., notamment en médecine de ville. C'est pourquoi, la famille des pénicillines a été choisie pour étudier l'impact que peut avoir le pharmacien d'officine, grâce aux interventions pharmaceutiques, pour optimiser l'usage des antibiotiques et notamment lutter contre l'antibiorésistance.

L'étude porte sur les interventions pharmaceutiques réalisées par des étudiants de pharmacie de Rouen durant leur stage de pratique officinale de 6ème année qui s'est déroulé de janvier à juin 2017. 27 officines ont été impliquées dans cette étude. Les étudiants de 6ème année de la filière officine ont réalisés 103 interventions pharmaceutiques sur 8 330 prescriptions contenant des pénicillines. Ce sont donc 1,27 % des ordonnances contenant des pénicillines qui ont fait l'objet d'une intervention pharmaceutique. Dans la grande majorité des cas, ces interventions pharmaceutiques ont été acceptées par les prescripteurs et par les patients.

Si l'on extrapole ce résultats au niveau national où il y a 21 775 officines, ce sont potentiellement 83 065 interventions pharmaceutiques qui auraient été réalisées par les pharmaciens d'officine sur des ordonnances contenant des pénicillines sur une période de 6 mois.

Bien que a majorité de ces IP aient porté sur des problèmes d'allergie, nous avons pu mettre en avant le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance lors d'interventions concernant des problèmes de dosage ou de durée de traitement inadaptés..

Cette étude a été complétée de l'élaboration de tableaux récapitulatifs des recommandations relatives à la prescription des pénicillines en médecine de ville. Ces documents sont destinés à aider les pharmaciens dans leur analyse des prescriptions comportant des pénicillines et à leur permettre d'apporter des solutions aux prescripteurs lors d'interventions pharmaceutiques.

MOTS CLES : Intervention pharmaceutique – Antibiorésistance – Pénicillines

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres : Mme THARASSE Christine, maître de conférences
Mme GUERARD-DETUNCQ Cécile, professeur associé universitaire
Mme CHOSSON Elizabeth, maître de conférences
Mme CHENAILLIER Catherine, pharmacien hospitalier au CHU de Rouen

DATE DE SOUTENANCE : 7 septembre 2018