



HAL
open science

Étude des pratiques professionnelles en matière d'antibiothérapie curative en médecine de ville dans la région Bretagne

Pierre Louedec

► **To cite this version:**

Pierre Louedec. Étude des pratiques professionnelles en matière d'antibiothérapie curative en médecine de ville dans la région Bretagne. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892453

HAL Id: dumas-02892453

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892453>

Submitted on 6 May 2021

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.

N° d'ordre :

ANNÉE 2019



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

LOUEDEC Pierre

**Etude des pratiques
professionnelles en
matière d'antibiothérapie
curative en médecine de
ville dans la région
Bretagne.**

**Thèse soutenue à RENNES
Le 11 Juin 2019**

Devant le jury composé de :

Pierre-Yves DONNIO

PU-PH / CHU de RENNES / Président de thèse

Sophie TOMASI

PU / Faculté de pharmacie de RENNES 1/
Directeur de thèse

Pierre TATTEVIN

PU-PH / CHU de RENNES

Marianne LAOT

Pharmacien d'Officine / *examineur*

Gilles PIRIOU

Pharmacien Hospitalier / *examineur*

**Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques Année 2018/2019.**

Professeurs :

BOUSTIE Joël
DONNIO Pierre Yves
FAILI Ahmad
FARDEL Olivier
FELDEN Brice
GAMBAROTA Giulio
GOUGEON Anne
LAGENTE Vincent
LE CORRE Pascal
LORANT (BOICHOT) Elisabeth
MOREL Isabelle
SERGENT Odile
SPARFEL-BERLIVET Lydie
TOMASI Sophie
URIAC Philippe
VAN DE WEGHE Pierre
VERNHET Laurent

Professeurs associés :

BUREAU Loïc
DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites :

CILLARD Josiane
GUILLOUZO André

Maîtres de conférences :

ABASQ-PAOFI Marie-Laurence
ANINAT Caroline
AUGAGNEUR Yoann
BEGRICHE Karima
BOUSARGHIN Latifa
BRANDHONNEUR Nolwenn
BRUYERE Arnaud

BUNETEL Laurence
CHOLLET-KRUGLER Marylène
COLLIN Xavier
CORBEL Jean-Charles
DELANDE Olivier
DELMAIL David HDR
DION Sarah
DOLLO Gilles
GICQUEL Thomas
GILOT David
GOUAULT Nicolas
HITTI Eric
JEAN Mickaël
JOANNES Audrey
LECURIEUR Valérie
LE FERREC Eric
LE GALL-DAVID Sandrine
LE PABIC Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
MARTIN-CHOULY Corinne
NOURY Fanny
PINEL-MARIE Marie-Laure
PODECHARD Normand
POTIN Sophie
RENAULT Jacques
ROUILLON Astrid

Assistant hospitalo-universitaire (AHU) :

BACLE Astrid
BOUVRY Christelle

ATER

CHEDIK Lisa

LRU :

AFONSO Damien
VICTONI Tatiana

Remerciements :

A mon jury :

A Madame Sophie Tomasi directeur de thèse,

Pour votre soutien sans faille au cours de ces 5 années passées sur Rennes, je vous remercie pour votre passion pour la chimie thérapeutique que vous m'avez conférée, votre aide pour la réalisation de cette thèse. J'espère avoir été à la hauteur par le travail fourni.

A Monsieur Pierre Yves DONNIO.

Je vous remercie Pr DONNIO pour l'accompagnement, le temps pris et les contacts que vous m'avez fournis pour la bonne tenue de cette thèse. Je vous remercie également pour l'expérience que vous m'avez fournie lors de mon stage dans votre service d'hygiène en compagnie de vos internes.

A Monsieur Pierre TATTEVIN,

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils m'ayant permis de poser le sujet de ce travail. Sans vous, ce travail n'aurait pu exister.

A Monsieur Piriou :

Pour l'intérêt porté à mon travail en prenant le temps de me contacter lors de notre entretien téléphonique, pour votre autorisation d'utilisation des données issues de l'Assurance Maladie. Merci à vous.

A Marianne :

Grande pharmacienne officinale, tu m'apprends chaque fois que nos contrats dans les pharmacies Brestoises se croisent, dans ta prise de décision, tes conseils, ton analyse des situations professionnelles. J'espère, un jour, arriver à avoir les mêmes connaissances, la même assurance que toi au comptoir. Je te remercie d'avoir accepté d'intégrer ce jury.

Aux personnes m'ayant aidé dans mes recherches :

Aux contacts de l'Agence Régionale de Santé : Pineau Véronique et son équipe.

Aux contacts de la Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie : Gestin – Lauzier Véronique et son équipe.

Aux contacts de Medqual : Thibaut Sonia et son équipe.

A mes proches,

Ludivine,

Toi qui partage ma vie depuis maintenant presque 2 ans, qui me soutient et m'épaule dans les moments plus difficiles de la vie. La rédaction de cette thèse n'a pas été facile tous les jours, cependant tu as continué à m'aider et me conseiller par ton style et ta connaissance, malgré les difficultés. Pour la suite de grands projets s'ouvrent à nous, l'achat de notre pharmacie, de notre maison et bien entendu, la construction d'une grande et belle famille. A nous deux.

A mes ami(e)s rennais,

Clotilde, Anaëlle, Gaëtane les souvenirs de cours, de rigolades, de petites bouffes conviviales ;) resteront à jamais graver dans ma mémoire. De ces années rennaises resteront des bons souvenirs et de nombreux trips un peu fous.

François, pour nos soirées amusantes, nos matchs de foot tant à la maison qu'au Roazhon Park, nos discussions plus ou moins sérieuses et bien entendu à notre fameuse sortie à vélo et tes exploits footballistiques.

Maxime, pour ton amitié sans faille au cours de ces 4 dernières années

A mes autres amis rennais et mes collègues de promo qui ont dans les dernières années, étaient très occupés par votre concours de l'internat à savoir **Hélène, Anais, Johanna, Lucille, Vincent, Baptiste** et pour toute la filière officinale.

A mes amis brestois,

Alexandre, Aurélie, Azilis, Camille, David, Elric, Romain, Tangi, Thomas pour tous les souvenirs qui sont nôtres et le futur qui le sera également.

A ma famille :

A mes parents, mon frère, mes grands-parents, Sébastien et mes neveux Joana et Maël qui m'ont soutenu lors de ces longues études.

Mes sœurs, Christelle et Anne-laure sans qui l'aboutissement de mes études n'aurait pas été possible, qui m'ont encouragé quand le doute s'installait surtout au moment des examens. Merci pour votre aide, en espérant un jour pouvoir vous le rendre.

Serment de Galien :

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

-  D'honorer ceux qui m'ont instruit les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
-  D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
-  De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
-  Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
-  Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

REMERCIEMENTS :	4
SERMENT DE GALIEN :	6
TABLE DES ILLUSTRATIONS :	10
TABLE DES TABLEAUX :	11
TABLE DES ANNEXES :	12
LISTE DES ABREVIATIONS :	13
INTRODUCTION	15
<u>PARTIE I : PRESENTATION DE LA CELLULE BACTERIENNE ET DES DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES.</u>	16
I - LA CELLULE BACTERIENNE.....	16
A) <u>Introduction :</u>	16
B) <u>Les 2 grands types de bactéries : Gram + / Gram - :</u>	17
1. <u>L'étape cytoplasmique :</u>	17
2. <u>L'étape de transfert de la membrane cytoplasmique :</u>	17
3. <u>La réticulation du peptidoglycane au niveau de la paroi :</u>	17
C) <u>La membrane cytoplasmique (8) :</u>	18
D) <u>La réplication bactérienne :</u>	19
1. <u>La synthèse des bases de l'ADN (9) :</u>	19
i. <u>Les bases puriques :</u>	19
ii. <u>Les bases pyrimidiques :</u>	21
2. <u>Le fonctionnement de la réplication (13) :</u>	21
E) <u>La traduction protéique (15), (16) :</u>	22
1. <u>Le cytoplasme :</u>	22
2. <u>Le ribosome :</u>	23
3. <u>La synthèse protéique (18), (19) :</u>	24
i. <u>Le démarrage :</u>	24
ii. <u>L'élongation :</u>	25
iii. <u>La terminaison :</u>	25
<u>Récapitulatif de l'action des antibiotiques utilisés en pharmacie officinale :</u>	26
F).....	26
II- LES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES UTILISEES EN PHARMACIE DE VILLE.	26
A) <u>Les Bêta – lactamines :</u>	27
1. <u>Les pénicillines :</u>	27
i. <u>Découverte :</u>	27
ii. <u>Les indications des pénicillines :</u>	28
iii. <u>Mode d'action :</u>	31
iv. <u>Conditions et précautions d'usages en officine :</u>	32
2. <u>Les céphalosporines :</u>	33
i. <u>Découverte :</u>	33
ii. <u>Les indications des céphalosporines :</u>	34
iii. <u>Mode d'action :</u>	36
iv. <u>Conditions et précautions d'usages en officine :</u>	36
B) <u>Les macrolides et apparentés :</u>	37
1. <u>Découverte :</u>	37
2. <u>Les indications des macrolides :</u>	38
3. <u>Mode d'action :</u>	40
4. <u>Conditions et précautions d'usages en officine :</u>	41

C)	<u>Les fluoroquinolones :</u>	45
1.	Découverte :.....	45
2.	Les indications des fluoroquinolones :.....	46
3.	Mode d'action des Fluoroquinolones :.....	49
4.	Conditions et précautions d'usages en officine :.....	49
D)	<u>Les Tétracyclines :</u>	51
1.	Découverte :.....	51
2.	Les indications des tétracyclines :.....	52
3.	Mode d'action des tétracyclines:.....	53
E)	<u>Les autres antibiotiques :</u>	54
F)	<u>Les aminosides ou aminoglycosides :</u>	55
1.	Découverte :.....	55
2.	Les indications des aminosides.....	56
3.	Mode d'action :.....	57
4.	Les conditions d'usages et précautions en officine :.....	57
G)	<u>Les sulfamides bactériens et associations :</u>	58
1.	Découverte :.....	58
2.	Les indications des sulfamides antibactériens et associations :.....	59
3.	Mode d'action :.....	60
4.	Les conditions d'usages et précautions en officine :.....	60
H)	<u>Les 5 nitro-imidazolés :</u>	62
1.	Découverte :.....	62
2.	Les indications des 5 nitro-imidazolés :.....	63
3.	Mode d'action :.....	64
4.	Les conditions d'usage et précautions en officine :.....	64
I)	<u>Les antibiotiques à visée locale : Ophtalmologique et dermatologique :</u>	65
1.	Découverte :.....	65
2.	Les indications des antibiotiques à visée locale :.....	66
3.	Mode d'action :.....	67
4.	Les conditions d'usage et précautions en officine :.....	67
J)	<u>Les antibiotiques à action urinaire spécifique :</u>	68
1.	Découverte :.....	68
2.	Les indications des antibiotiques à action urinaire spécifique :.....	69
3.	Mode d'action :.....	70
4.	Les conditions d'usage et précautions en officine :.....	70
K)	<u>Les traitements anti-tuberculeux :</u>	70
1.	Découverte :.....	70
2.	Les indications des principaux traitements anti-tuberculeux :.....	72
3.	Mode d'action :.....	73
4.	Les conditions d'usage et précautions en officine :.....	76
L)	<u>La thérapie Bismutée : Le Pyléra®.</u>	78
1.	Mode d'action.....	78
2.	Les indications du Pyléra® :.....	80
3.	Les conditions d'usages et précautions en officine :.....	81
<u>PARTIE 2 : L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN BRETAGNE :</u>		82
I-	INTERPRÉTATION DES DONNEES DE L'ASSURANCE MALADIE :.....	82
A)	<u>Introduction :</u>	82
B)	<u>Interprétation générale des données :</u>	82
C)	<u>Interprétation par classe d'ATB et par type de prescripteurs :</u>	84
D)	<u>Interprétation selon la classe d'âge et la classe d'antibiotiques :</u>	85
E)	<u>Interprétation après standardisation selon l'âge :</u>	86
II-	LA RECHERCHE D'HYPOTHESES PERMETTANT D'EXPLIQUER CES DONNEES :.....	87
A)	<u>Le prescripteur.</u>	87
1.	La démographie médicale :.....	87

2.	<u>La densité moyenne d'actes par généraliste actifs :</u>	90
3.	<u>Les ROSP (Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique) :</u>	91
4.	<u>La formation continue des médecins généralistes :</u>	94
B)	<u>L'aspect socio-économique :</u>	94
1.	<u>Le taux de CMU-C :</u>	94
2.	<u>Les différents secteurs Agricole - urbains.</u>	96
C)	<u>L'aspect pathologique :</u>	98
1.	<u>La BronchoPneumopathie Chronique Obstructive :</u>	98
2.	<u>L'asthme :</u>	100
<u>PARTIE 3 : LES POSSIBILITES D'AMELIORATIONS :</u>		103
I-	LA PRESCRIPTION MEDICALE EN MEDECINE DE VILLE (6) :	103
A)	<u>Les infections respiratoires supérieures :</u>	103
B)	<u>Les douleurs dentaires (145) :</u>	105
1.	<u>La pulpite dentaire :</u>	105
2.	<u>L'abcès dentaire :</u>	106
C)	<u>Les infections urinaires :</u>	107
II-	LES ANOMALIES LIEES A LA PRESCRIPTION :	109
A)	<u>La durée et les doses administrées :</u>	109
B)	<u>Une prescription d'antibiotique non adaptée en 1ère intention :</u>	110
III-	LES AMELIORATIONS POSSIBLES :	110
A)	<u>Les prescriptions différées d'antibiotiques (PDA) :</u>	110
B)	<u>L'automédication par les antibiotiques, une attitude à bannir :</u>	112
C)	<u>La perception des campagnes de prévention :</u>	113
D)	<u>La pression des patients sur le médecin :</u>	114
<u>CONCLUSION :</u>		116
<u>ANNEXES :</u>		117
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		122
<u>PERMIS D'IMPRIMER :</u>		136

Table des illustrations :

Figure 1 : Schéma synthétique de la cellule bactérienne.....	16
Figure 2 : Schéma de la synthèse des bases puriques (10).....	19
Figure 3 : Enzymes intervenant dans la synthèse des folates (11).....	20
Figure 4 : Synthèse des bases de l'ADN (12)	21
Figure 5 : Schématisation de la réplication bactérienne (14).....	22
Figure 6 : Structure du ribosome bactérien (17)	23
Figure 7 : Schématisation des 3 principales étapes de la traduction protéique procaryote (20)	24
Figure 8 : Schéma récapitulatif de l'action des antibiotiques utilisés en pharmacie officinale (21).....	26
Figure 9 : Liaison des pénicillines aux PLP.....	31
Figure 10 : Liaison de l'érythromycine avec le ribosome 50S (45)	40
Figure 11 : Interactions entre la Norfloxacin et l'ADN gyrase (55).....	49
Figure 12 : Mode d'action des Tétracyclines à l'échelle ribosomale (65).....	53
Figure 13 : Interaction de la streptomycine avec le ribosome bactérien (73)	57
Figure 14: Interaction entre la Mupirocine et l'isoleucyl-ARN-t au point de vue moléculaire (90).....	67
Figure 15 : Interaction de la Rifampicine avec l'ARN-polymérase bactérienne (107).....	73
Figure 16 : Interaction de l'Izonizide sous forme INH (A) et sous forme INH-NAD ⁺ (B) avec l'enzyme InhA (109).....	74
Figure 17 : Interaction de de l'izoniazide avec la protéine KatG native sur la partie B de l'image) (109)	74
Figure 18 : Mode d'action du pyrazinamide (113).....	75
Figure 19 : Consommation d'antibiotiques par classe de médicaments et par département à l'échelle de la Bretagne.	83
Figure 20 : Répartition des DDJ par classe d'antibiotiques et par type de prescripteurs à l'échelle de la Bretagne.....	84
Figure 21 : Consommation d'antibiotiques par classe d'âge au sein de la population bretonne.	85
Figure 22 : Répartition de la consommation d'antibiotiques au sein de la Bretagne.....	86
Figure 23 : Répartition des généralistes âgés entre 50 et 54 ans pour la région Bretagne.	89
Figure 24 : Représentation de la densité moyenne d'actes par généraliste en Bretagne.	90
Figure 25 : Consommation d'antibiotiques pour les patients âgés de 15 à 64 ans à l'échelle de la Bretagne.....	93
Figure 26 : Nombre de prescriptions d'antibiotiques réalisées pour 100 patients âgés entre 16 et 65 ans.....	93
Figure 27 : Répartition des patients bénéficiant d'une CMU complémentaire à l'échelle de la Bretagne.	95
Figure 28 : Répartition économique de la population Bretonne en 7 classes.....	97
Figure 29 : Cartographie représentant la part des BPCO ayant reçu au moins un traitement antibiotique en 2018.....	99
Figure 30 : Cartographie des patients traités pour l'asthme ayant reçu au moins un traitement antibiotique.....	101
Figure 31 : Mésusage des antibiotiques aux USA (156).....	108

Table des tableaux :

Tableau 1 : Indications des différentes pénicillines en pharmacie d'officine (26), (27) , (28 - 31)	29
Tableau 2 : Indications des différentes pénicillines en pharmacie d'officine (19), (20), (28 - 32).....	30
Tableau 3 : Contre-indications spécifiques à certaines pénicillines (36)	32
Tableau 4 : Indications des différentes Céphalosporines en pharmacie de ville. (20), (27), (28 - 32) .	34
Tableau 5 : Indications des différentes Céphalosporines en pharmacie de ville. (20), (27), (28 - 32).	35
Tableau 6 : Contre-indications spécifiques à certaines céphalosporines (36).....	36
Tableau 7 : Principales indications des macrolides en pharmacie de ville. (28), (30 - 32), (43), (44) ..	38
Tableau 8 : Principales indications des macrolides en pharmacie de ville. (29), (28), (30 - 32).....	39
Tableau 9 : Contre-indications spécifiques à certains macrolides ou apparentés.....	41
Tableau 10 : Les contre-indications des différents macrolides (36).....	45
Tableau 11 : Principales indications des fluoroquinolones en pharmacie de ville. (24), (28), (31), (32), (43), (52), (53).....	46
Tableau 12 : Principales indications des fluoroquinolones en pharmacie d'officine (28), (29), (31), (32), (36) (43), (52), (53).....	47
Tableau 13 : Principales indications des fluoroquinolones en pharmacie d'officine (28), (29), (31), (32), (36), (43), (52), (53).....	48
Tableau 14 : Contre-indications spécifiques à certaines Fluoroquinolones (36).....	50
Tableau 15 : Interactions médicamenteuses spécifiques à certaines Fluoroquinolones (36)	51
Tableau 16 : Les indications des principales tétracyclines en pharmacie de ville (30), (31), (43), (44), (53)	52
Tableau 17 : Contre-indications spécifiques à certaines tétracyclines (36).....	54
Tableau 18 : Les indications des principaux aminosides en pharmacie de ville (36), (43), (53)	56
Tableau 19 : Les indications des principaux sulfamides antibactériens en pharmacie de ville (29), (31), (32)	59
Tableau 20 : Interactions médicamenteuses spécifiques au Bactrim® (36).....	61
Tableau 21 : Principales indications des nitro-imidazolés en pharmacie de ville	63
Tableau 22 : Interactions des 5-ito-imidazolés avec les autres médicaments (36).....	65
Tableau 23 : Les indications des principaux antibiotiques locaux en pharmacie officinale.	66
Tableau 24 : Les indications des principaux antibiotiques urinaires en pharmacie de ville (29 - 31) ...	69
Tableau 25 : Les principales indications de la rifampicine et de ses associations en pharmacie de ville	72
Tableau 26 : Interactions médicamenteuses et contre-indications des 4 grandes molécules antituberculeuses (36).....	78
Tableau 27 : Les principales indications du Pylera® en pharmacie de ville.....	80
Tableau 28 : ROSP de l'année 2018 en matière d'antibiothérapie pour les médecins généralistes. ...	92
Tableau 29 : Modes de calculs des ROSP (127)	92
Tableau 30 : Caractéristiques des angines virales et bactériennes (140).....	104

Table des Annexes :

<i>Annexe 1 : Consommation d'antibiotiques en dose définie journalière dans la région Bretagne.....</i>	<i>117</i>
<i>Annexe 2 : Répartition des médecins généralistes par tranche d'âge.....</i>	<i>117</i>
<i>Annexe 3 : Répartition du cheptel et sa densité par hectare de Surface Agricole Utilisable en Bretagne en 2010.</i>	<i>119</i>
<i>Annexe 4 : Données statistiques de la BPCO et de l'asthme selon les critères cités dans la thèse... </i>	<i>120</i>
<i>Annexe 5 : Calcul du Score de Mac Isaac (178)</i>	<i>120</i>
<i>Annexe 6 : Consommation d'antibiotiques par classe d'âge et par département.</i>	<i>121</i>

Liste des abréviations :

5PRPP : 5-Phospho- α -D-Ribosyl 1-PyroPhosphate

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

Ala : Alanine

ALAT : Alanine AminoTransférase.

AMP : Adénosine Mono Phosphate

ARN : Acide RiboNucléique.

ARNm : Acide RiboNucléique messenger.

ARNt : Acide RiboNucléique de transfert lié à un Acide Aminé.

ASAT : Aspartate AminoTransférase.

ATBG : AntibioGramme

ATP : Adénosine TriPhosphate.

AVK : Anti-vitamine K

Bases de l'ADN :

- **A** : Adénine.
- **C** : Cytosine
- **G** :Guanine
- **T** : Thymin

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Elargie.

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive.

C : Consultations

C1G : Céphalosporine de 1 ère génération.

C2G : Céphalosporine de 2 ème génération.

C3G : Céphalosporine de 3 ème génération.

CCLIN : Centre de coordination des comités de lutte contre les infections nosocomiales.

CI : Contre-indication.

CL : Clairance

CMU-c : Couverture Mutuelle Universelle – complémentaire.

CTP : Cytidine TriPhosphate.

CYP P450 : Cytochrome P450.

D : Dextrogyre

DDD ou DDJ : Dose définie journalière.

DMP : Dossier Médical Partagé

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemique Symptomes.

ECDC : Centre Européens de Contrôles des Infections

ECG : Electro-Cardio-Gramme.

EF – G : Elongation Factor – G.

EF-Tu : Elongation Factor Thermo-unstable.

EI : Effets Indésirables.

G6PD : Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase.

Gln : Glutamine

GMP : Guanosine MonoPhosphate

GTP : Guanosine TriPhosphate

HTA : HyperTension Artérielle.

HAS : Haute Autorité de Santé

Récepteurs H2 : Récepteurs 2 à l'Histamine.

IF 3 : Initiation factor 3.

IF 2 : Initiation factor 2.

IM : Intéraction Médicamenteuse.

IMP : Inositol-MonoPhosphate

INR : International Normalized Ratio.

L : Lévoogyre

LP : Libération Prolongée.

Lys : Lysine

NADH : Nicotinamide Adénine
Dinucléotide Hydrogéné.

NAG – UDP : N-Acétyl-Glucosamine –
UridineDiPhosphate

NAM – UDP : N-Acétyl-Muramique –
UridineDiPhosphate

ORL : Oto-Rhino-Laryngée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PDA : Prescriptions Différées
d'Antibiotiques.

PE : Précaution d'Emplois.

PLP : Protéines Liant les Pénicillines.

RF 1 : Release Factor 1.

RF 2 : Release Factor 2.

RF 3 : Release Factor 3.

RGPD : Règlement Général sur la
Protection des Données

ROSP : Rémunération sur Objectifs de
Santé Publique.

S : Svedberg.

SPILF : Société de Pathologies
Infectieuses de Langue Française.

THF : TétraHydroFolate.

TMP : Thymidine-MonoPhosphate

TROD : Test Rapide d'Orientation
Diagnostique

UMP : Uridine-MonoPhosphate

URPS : Unions Régionales des
Professionnelles de Santé.

UTP : UridineTriPhosphate

V : Visites

INTRODUCTION

L'utilisation des antibiotiques est très répandue en officine. Cependant dans la pratique quotidienne, bon nombre d'ordonnances ne respectent pas les recommandations en vigueur pouvant conduire à un risque d'apparition d'antibiorésistance. Cette thèse a pour but de mettre en valeur des hypothèses sur les raisons conduisant à un mésusage ou une surprescription des antibiotiques. Cette étude a été menée à l'échelle de la Bretagne avec la collaboration de l'Assurance Maladie de Bretagne qui a accepté de fournir les données de prescriptions.

Ce travail consiste d'abord en une description des principales familles d'antibiotiques à savoir les pénicillines, les céphalosporines, les macrolides, les fluoroquinolones, les tétracyclines et d'autres antibiotiques. Les antibiotiques utilisés en médecine de ville appartiennent principalement à 3 familles : les bêta-lactamines, les macrolides et les fluoroquinolones.

Ensuite une analyse est faite à partir des données de prescriptions des antibiotiques en fonction de la démographie médicale, de la densité d'acte des praticiens, des Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique (ROSP), de la formation continue des médecins généralistes, de l'aspect socio-économique de la population bretonne. L'aspect pathologique est abordé avec une analyse selon la répartition en Bretagne de la BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et de l'asthme.

Enfin, certains éléments de réflexions sont proposés afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques et de conduire à un usage plus raisonné et rationnel de cette classe pharmacologique. Il sera donc présenté des améliorations possibles sur trois sphères de pathologies à savoir bucco-dentaire, respiratoire et urinaire qui constituent les principales localisations d'infections vues en officine. Pour finir, des pistes d'améliorations seront proposées notamment : la prescription différée d'antibiotiques, la compréhension des traitements par le grand public et la cessation de la pression du patient auprès du prescripteur.

Partie I : Présentation de la cellule bactérienne et des différentes familles d'antibiotiques.

I - La cellule bactérienne

A) Introduction :

La bactérie, élément vivant microscopique, apparaît il y a environ 3,5 milliards d'années. D'un point de vue taxonomique, elle appartient au domaine des « *bacteria* ». L'étude des caractères moléculaires a permis l'établissement des différents « *phyla* » puis une classification des principales familles de bactéries à l'origine de pathologies en infectiologie humaine. Cependant, un bon nombre de bactéries reste à ce jour à classer dans les différentes familles. Les différents antibiotiques agissent sur diverses cibles de la bactérie. Celles-ci sont présentées au fur et à mesure dans différents encadrés avec le type d'antibiotique pouvant agir dessus.

La première observation de bactéries est attribuée à Antoni Van Leeuwenhoek dans les années 1700 (1). Les études de biologie cellulaire et moléculaire viendront par la suite étoffer les connaissances de leur structure biologique.

Structure schématique de la cellule bactérienne

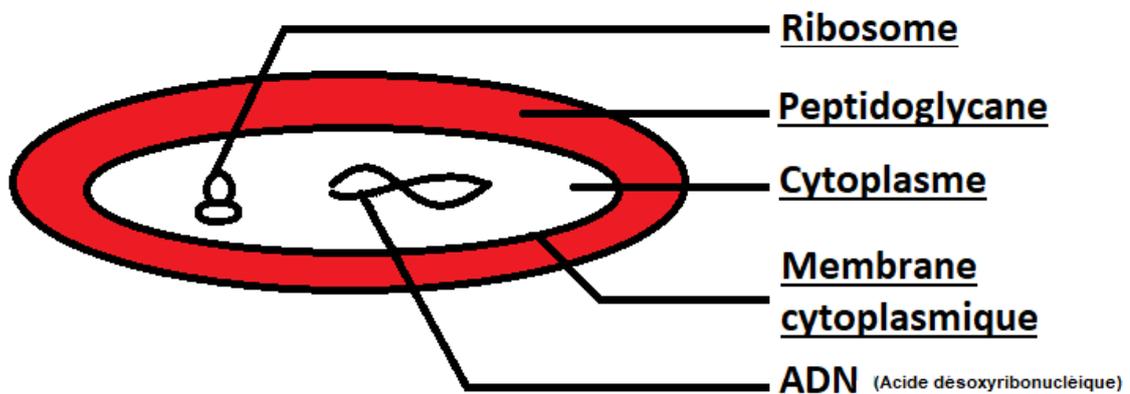


Figure 1 : Schéma synthétique de la cellule bactérienne.

B) Les 2 grands types de bactéries : Gram + / Gram - :

La paroi est l'enveloppe extérieure de la cellule bactérienne. Elle est constituée de peptidoglycane ou muréine chez l'ensemble des bactéries, à l'exception des mycoplasmes. La différence entre les bactéries dites Gram + et Gram - viendra de l'épaisseur du peptidoglycane : un peptidoglycane épais chez les Grams + et mince chez les Grams -.

La synthèse du peptidoglycane se décompose en 3 étapes.

1. L'étape cytoplasmique :

Elle consiste en la synthèse des éléments constitutifs du peptidoglycane : le *N*-Acétyl-Glucosamine – UridineDiPhosphate (NAG - UDP) et le NAG-lactate-UDP à partir de glucose, de glutamine et d'acétylcoenzyme A, d'UridineTriPhosphate (UTP), de Pyruvate sous l'action de la Pyruvate transférase (2).

La Fosfomycine, antibiotique fréquemment utilisé dans les infections urinaires, est un inhibiteur de la Pyruvate transférase.

Une chaîne de 5 Acides aminés (L-Ala-D-isoGln¹-L-Lys-D-Ala-D-Ala) (3) s'ajoute au *N*-Acétyl-Muramique – UridineDiPhosphate (NAM-UDP) obtenu, grâce à plusieurs enzymes appelées MurA et MurG, pour aboutir au NAM-UDP-pentapeptide ou nucléotide de Park (4).

2. L'étape de transfert de la membrane cytoplasmique :

Le composé alors synthétisé va être transféré à l'extérieur de la membrane cytoplasmique par un transporteur, le bactoprénol (5).

3. La réticulation du peptidoglycane au niveau de la paroi :

Le NAM-UDP-pentapeptide va être pris en charge par les PLP (Protéines Liant les Pénicillines).

¹ L'IsoGln correspond à un isomère de la glutamine après déplacement de la fonction amine.

Ces enzymes possèdent différentes propriétés telle qu'une activité transpeptidase, carboxypeptidase et transglycolase. La transpeptidase va permettre la transformation du NAM-UDP-pentapeptide en NAM-UDP-tétrapeptide (6).

Les bêta-lactamines, famille d'antibiotiques composée des pénicillines et des céphalosporines, sont des inhibiteurs des protéines liant les pénicillines. Ils agissent en mimant la séquence D-Ala-D-Ala du peptidoglycane, ce qui a pour conséquence d'entraîner une inhibition de sa synthèse.

Le peptidoglycane des cellules bactériennes est en perpétuel dynamisme. L'action bactériolytique des pénicillines résulte de l'activation des autolysines qui dégradent le peptidoglycane, ce qui engendre l'éclatement de la cellule bactérienne par pression osmotique.

D'autres composants sont également contenus dans la paroi, tels que les acides téchoïques, des lipopolysaccharides et certains lipides.

La classification Gram+/Gram – est mise en évidence par une technique de coloration simple : la coloration de Gram (utilisant de l'éthanol pour fixer les bactéries sur la lame d'observation, le violet de gentiane comme colorant et le réactif iodo-iodurée de Lugol en tant que mordantage (7).

C) La membrane cytoplasmique (8) :

La membrane cytoplasmique est constituée d'une bicouche lipidique, composée de phospholipides associés à des protéines comme certaines PLP.

Le rôle de la membrane est multiple : il constitue une barrière entre le cytoplasme et le milieu extérieur et permet les échanges avec l'environnement bactérien.

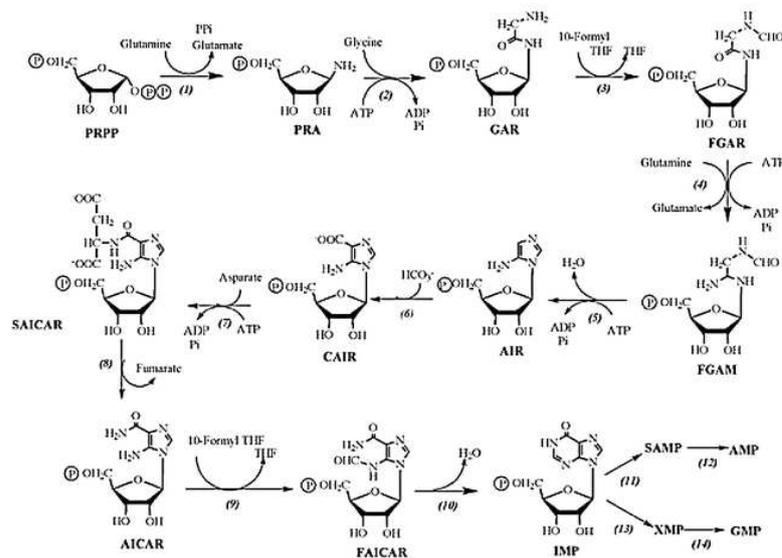
Elle est composée de récepteurs permettant à la cellule bactérienne de s'adapter à son milieu extérieur par modulations génétiques. Une autre grande fonction est le rôle respiratoire via les transporteurs d'électrons, la présence d'oxydase, de catalase ou de superoxyde dismutase.

D) La réplication bactérienne :

1. La synthèse des bases de l'ADN (9) :

La synthèse des bases de l'ADN possèdent 2 voies de formations : celle des bases puriques et celle des bases pyrimidiques.

i. Les bases puriques :



De novo biosynthetic pathway of purine nucleotides in plants. Enzymes shown are: amido phosphoribosyltransferase, (2) GAR synthetase, (3) GAR formyl transferase, (4) FGAM synthetase, (5) AIR synthetase, (6) AIR carboxylase, (7) SAICAR synthetase, (8) adenylosuccinate lyase, (9) AICAR formyl transferase, (10) IMP cyclohydrolase, (11) SAMP synthetase, (12) adenylosuccinase, (13) IMP dehydrogenase, (14) GMP synthetase.

Figure 2 : Schéma de la synthèse des bases puriques (10)

Les bases puriques sont produites à partir de 5-Phospho- α -D-Ribosyl 1-Pyrophosphate (5PRPP), de glutamine, de glycine, d'aspartate, d'ATP (Adénosine TriPhosphate), de Formyl-TétraHydro-folate (THF) en présence d'une succession d'enzymes qui permettent la formation de l' Inositol-MonoPhosphate (IMP).

L'étape intéressante en antibiothérapie est la synthèse du THF, composante essentielle à la formation des purines.

La biosynthèse des folates fait intervenir 2 composés : l'acide *para*-amino-benzoïque et le dihydroptéridine, sous l'action d'une enzyme, la dihydro-ptérote synthétase. Cette enzyme permet de former l'acide dihydro-ptéroïque.

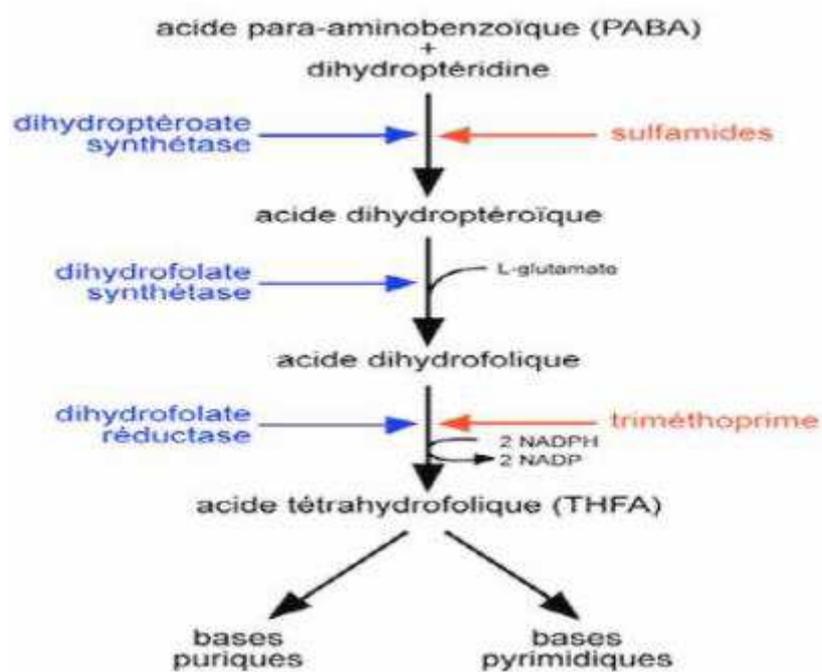


Figure 3 : Enzymes intervenant dans la synthèse des folates (11)

Les sulfamides bactériens sont des inhibiteurs de la dihydro-ptéroate synthétase, qui bloquent la synthèse des bases de l'ADN, élément fondamental à la réplication bactérienne.

L'acide dihydro-ptéroïque, en présence de glutamate, va subir l'action de la dihydro-folate synthétase puis celle de la dihydro-folate réductase pour permettre la formation du THF.

Le triméthoprime et le pyriméthamine sont des agents inhibiteurs de la dihydro-folate réductase, possiblement associés aux sulfamides bactériens.

A partir de l'IMP : deux voies peuvent exister :

- Soit par l'intervention d'aspartate, de Guanosine TriPhosphate (GTP) sous l'action de plusieurs autres enzymes pour la synthèse de l'Adénine MonoPhosphate (AMP).
- Soit par l'intervention de la glutamine et d'ATP en présence d'autres enzymes pour aboutir à la formation de Guanosine MonoPhosphate (GMP).

ii. Les bases pyrimidiques :

La synthèse des bases pyrimidiques se déroule à partir de HCO_3^- (bicarbonate), d'ATP, permettant la formation du carbamyl phosphate. Par la suite, l'addition de l'aspartate et du 5-PRPP engendre l'obtention de l'Uridine-MonoPhosphate (UMP). Puis une kinase réalise deux phosphorylations, qui entraînent la formation d'UTP. A partir de l'UTP, via l'action d'une dernière enzyme, se forme le Cytosine-TriPhosphate (CTP). Le THF permettra le passage de l'UMP en Thymidine-MonoPhosphate (TMP).

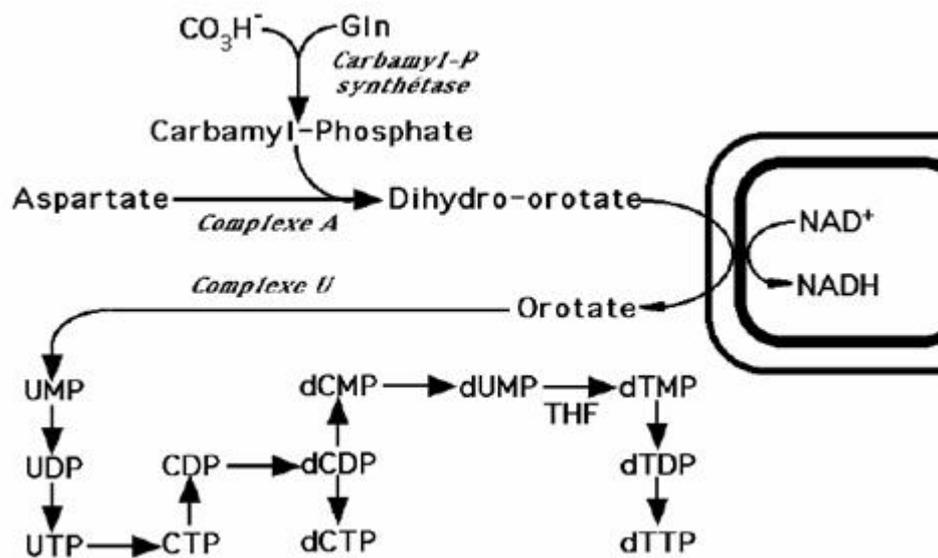


Figure 4 : Synthèse des bases de l'ADN (12)

2. Le fonctionnement de la réplication (13) :

La réplication démarre aux origines de réplifications sur le chromosome bactérien. Celles-ci sont des zones où la constitution de l'ADN est majoritairement composée de nucléotides A (Adénine) et T (thymidine). Elles ne possèdent que 2 liaisons hydrogènes entre elles contre 3 pour la C (Cytidine) et G (Guanidine). La réplication est permise par l'interaction d'une association de protéine sur l'origine de réplication. Il y a fixation d'un morceau d'ARN (Acide RiboNucléique) sur l'ADN par complémentarité des bases.

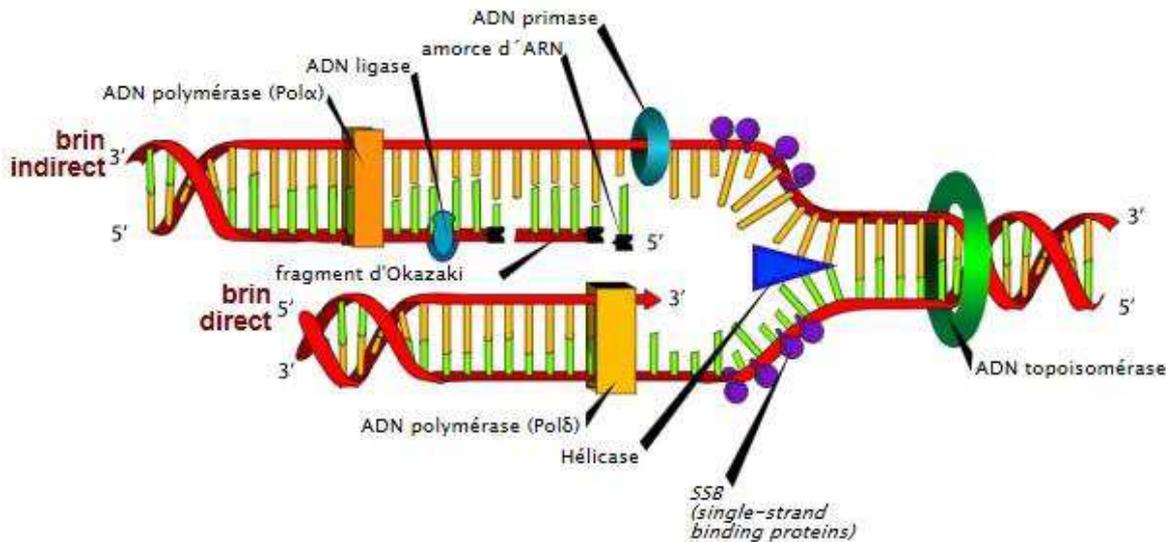


Figure 5 : Schématisation de la réplication bactérienne (14)

L'ADN polymérase va se fixer sur l'hybride ARN-ADN. Ensuite les hélicases interviennent entraînant le passage d'un ADN double brins à deux brins monocaténaire, libérant l'action de la polymérase. Les Topoisomérases ou ADN gyrase permettent le désenroulement de la molécule d'ADN la maintenant sous forme linéaire.

Les Fluoroquinolones sont des inhibiteurs de Topoisomérases, qui empêchent la réplication bactérienne.

La synthèse de l'ADN se fait donc sur les deux brins : un brin complet et un brin discontinu. L'ADN polymérase est également doté d'une fonction exonucléase autorisant la dégradation des morceaux d'ARN, et la synthèse d'ADN.

Enfin, une ligase intervient pour relier les morceaux d'ADN discontinus synthétisés, en vue de reformer une molécule d'ADN unique.

E) La traduction protéique (15), (16) :

1. Le cytoplasme :

Le cytoplasme contient l'ADN de la bactérie, siège moléculaire de la transcription. Celle-ci consiste à produire des Acides RiboNucléiques messagers (ARNm). Ces derniers sont ensuite déplacés vers les ribosomes contenus dans le cytosol. L'ARN polymérase va immédiatement s'y fixer.

La rifampicine est le seul antibiotique capable d'inhiber l'ARN polymérase bactérienne, conduisant à l'arrêt de la transcription d'ARNm, et par conséquent à l'inhibition de la production de protéines induisant la lyse protéique.

2. Le ribosome :

Les ribosomes bactériens sont très nombreux dans la cellule bactérienne. Ils sont constitués de deux grandes parties associées à de nombreuses protéines:

- La sous unité 50S (Svedberg²) est la somme de l'ARN ribosomal 23S et 5S, liée à une trentaine de protéines.
- La sous unité 30S est formée de l'ARN ribosomal 16S et de 21 protéines.

Ce ribosome peut alors être schématisé par trois sites, tel que sur le schéma suivant :

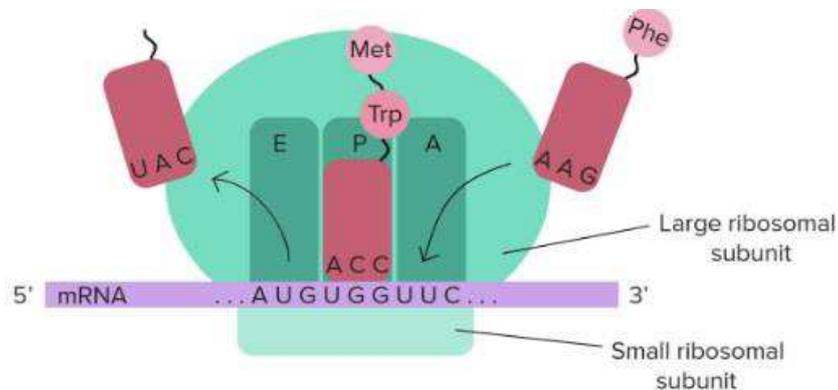


Image modified from "Translation: Figure 3." by OpenStax College, Biology (CC BY 4.0).

Figure 6 : Structure du ribosome bactérien (17)

Il est la principale cible de nombre d'antibiotiques.

Les tétracyclines inhibent la sous unité 30S du ribosome en empêchant la fixation de l'ARN-t – AA (Acide RiboNucléique de transfert liée à un Acide Aminé.)

Les macrolides inhibent la sous unité 50S en se fixant au site P du ribosome, empêchant la formation de la liaison peptidique et donc, de l'élongation bactérienne.

² L'unité Svedberg quantifie le taux de sédimentation d'un élément, d'une particule, d'un être vivant.

Les aminosides inhibent la sous unité 30S du ribosome.

3. La synthèse protéique (18), (19) :

La synthèse protéique se déroule en trois étapes :

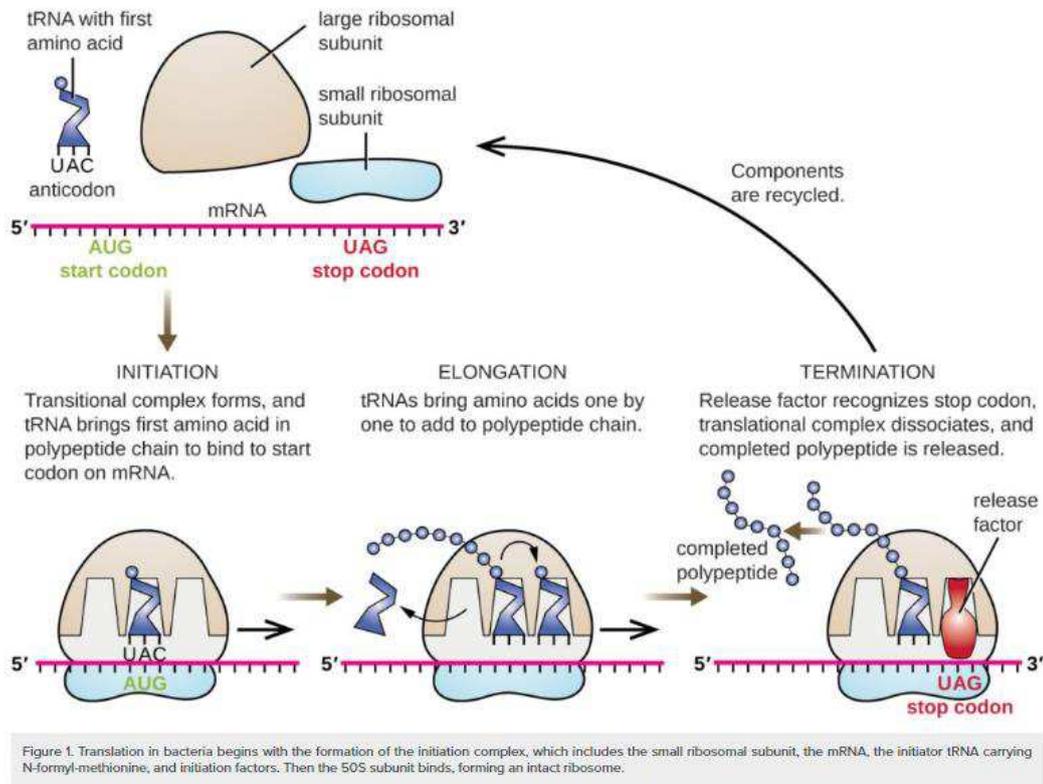


Figure 7 : Schématisation des 3 principales étapes de la traduction protéique procaryote (20)

i. Le démarrage :

C'est l'étape pour laquelle il y a fixation de l'ARNm à la sous unité 30S du ribosome grâce à l'action du facteur IF3 (Initiating Factor 3). Il s'ensuit l'attachement de l'Aminoacyl-ARNt, un ARN de transfert porteur de la formyl-méthionine, sous l'action d'IF2 (Initiating Factor 2). Ce codon est capable de se lier avec le codon initiateur de l'ARNm au niveau du site P du ribosome.

ii. L'élongation :

Elle est également composée de trois étapes qui se répèteront jusqu'à la dernière étape de la traduction : la terminaison.

Un second ARN-t – AA, correspondant au deuxième codon de l'ARNm traduit, se lie au site A du ribosome sous l'action d'un facteur EF-Tu (Elongation Factor Thermo-unstable). A l'aide de la peptidyl-tranférase, il y a formation de la liaison peptidique entre l'ARN-t formylméthionine et le second AA, sous l'action de la sous unité 50 S du ribosome. Le ribosome se place ensuite devant le 3^{ème} codon sous l'action de l'EF-G (Elongation Factor G) etc...

La fusidine est un antibiotique qui s'attache au facteur EF-G, qui bloque l'élongation de la protéine bactérienne.

iii. La terminaison :

La terminaison, fin de la synthèse protéique, est déclenchée par l'un des trois codons dit « stop ». Ceux-ci ne correspondent à aucun acide aminé. Il y a alors intervention de RF3 (Release Factor 3), soit avec le facteur RF1 (Release Factor 1), soit avec le facteur RF2 (Release Factor 2) selon le codon « stop » lu.

F) Récapitulation de l'action des antibiotiques utilisés en pharmacie officinale :

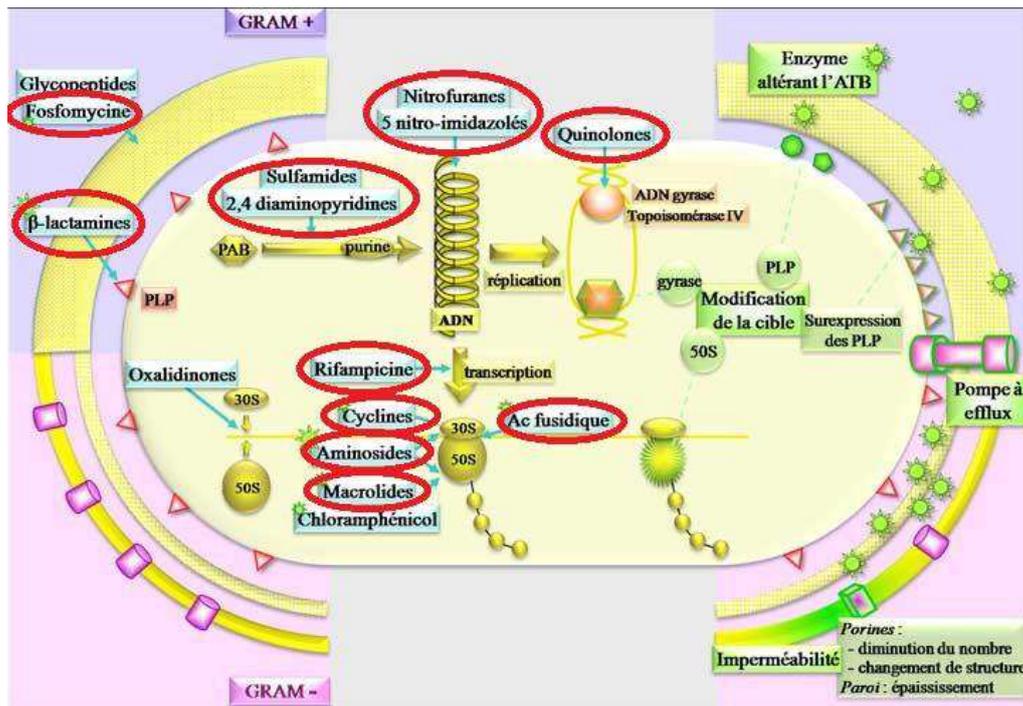


Figure 8 : Schéma récapitulatif de l'action des antibiotiques utilisés en pharmacie officinale (21)

II- Les classes d'antibiotiques utilisées en pharmacie de ville.

L'antibiotique désigne l'ensemble des substances biologiques produites par les micro-organismes qui, administré à l'homme, permet de stopper l'infection soit par destruction du microorganisme causant l'infection, soit en facilitant l'action destructrice des défenses naturelles de l'homme (22).

Le traitement antibiotique sera utilisé à bon escient par les prescripteurs, et dispensé grâce aux bonnes recommandations par le pharmacien. Il convient donc d'appliquer la règle des 5 B valables pour toutes dispensations en officine, à savoir le Bon médicament au Bon patient à la Bonne dose par la Bonne voie au Bon moment (23).

L'application de cette règle permettra la sécurisation et le bon usage des antibiotiques, plus généralement de tout médicament.

Les points fondamentaux à vérifier par le pharmacien d'officine lors de la dispensation d'antibiotique sont les suivants:

- Les caractères physiopathologiques : Age, poids, présence d'altérations organiques (foie, rein, poumon, cœur etc...)
- Les traitements associés pour sécuriser la dispensation des médicaments.
- Le bon suivi de l'antibiothérapie en adéquation aux recommandations, c'est-à-dire le bon antibiotique, la bonne posologie, la bonne durée de traitement.
- Les conseils et explications de l'importance du respect du traitement antibiotique.

Dans le cadre de la dispensation des pénicillines en officine, il convient de vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses, de prévenir sur les effets indésirables fréquemment décrits par les patients et de vérifier l'absence de contre-indications physiopathologiques par le biais des autres prescriptions que pourraient avoir le patient.

Il existe plusieurs classes d'antibiotiques.

A) Les Bêta – lactamines :

Classiquement séparées en 2 sous-groupes : les pénicillines et les céphalosporines. Chimiquement, elles se différencient par la modification de quelques groupements dans leur structure, ce qui fait varier leurs activités.

1. Les pénicillines :

i. Découverte :

La première pénicilline a été découverte par Sir Alexander Flemming en 1928, suite à l'observation d'une moisissure capable d'empêcher la croissance bactérienne de Staphylocoques (24). Cette substance sera qualifiée de : « Pénicilline » par Flemming lui-même. Ernst Boris Chain et Howard Walter Florey purifieront la « Pénicilline » et mettront en évidence les premiers usages thérapeutiques de cette nouvelle molécule. La seconde guerre mondiale verra le début de la production industrielle de la Pénicilline pour soigner les soldats blessés au front.

ii. Les indications des pénicillines :

Principale classe d'antibiotiques utilisée en officine, elles représentent 65 % des prescriptions d'antibiotiques (25). De spectres larges, elles sont communément utilisées dans le traitement des infections des sphères ORL (Oto-Rhino-laryngées) et respiratoires : angine bactérienne, otite moyenne aiguë, sinusites, certaines bronchites... Elles peuvent également être employées pour les infections uro-génitales et digestives, ainsi que pour les infections bucco-dentaires.

Les Pénicillines			
Groupe de la pénicilline	Molécules	Indications en médecine de ville.	Durée de traitements
Pénicilline G	Benzylpénicilline		
	Benzathine benzylpénicilline (Extencilline ®) = forme LP (libération prolongée).	Traitement de la syphilis :	
		Tardive	1 injection par semaine pendant 3 semaines.
		Précoce	1 injection unique.
Pénicilline V	Phénoxyéthylpénicilline (Oracilline®)		
Pénicilline M	Cloxacilline (Orbénine ®)	Infections de la peau (furoncle, impétigo, plaie liée à un objet, brûlure infectée)	7 jours
Pénicilline A seule	Amoxicilline (Clamoxyl®, Amodex®)	Angine à streptocoque A.	6 jours.
		Bronchite si BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) modérée avec dyspnée.	5 jours.
		Otite moyenne aigue	5 à 10 jours (selon l'âge).
		Sinusites	7 – 10 jours.
		Pneumopathie aigue communautaire sans comorbidités	7 à 14 jours.
		Antibioprophylaxie des interventions chirurgicales dentaires.	2 Grammes en prise unique
		Traitements des infections dentaires ou des parodontites ± localisées.	7 jours.
		Cystite compliquée selon ATBG (AnTiBioGramme).	7 jours.
		Pyélonéphrites à risque de complication selon ATBG.	10 à 14 jours.
		Infection urinaire de l'homme selon ATBG.	14 jours minimum

Tableau 1 : Indications des différentes pénicillines en pharmacie d'officine (26), (27) , (28 - 31)

Pénicilline A + Inhibiteur de bêta lactamase	Amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin®)	Pneumonie communautaire si comorbidités ou sujets âgés	7 à 14 jours.
		Bronchites si BPCO sévère avec dyspnée au moindre effort.	5 jours.
		Angine récidivante.	10 jours
		Sinusite autres que maxillaires.	7 - 10 jours.
		Infection de la peau (gangrène gazeuse, morsure d'animal).	5 jours
		Fasciite nécrosante.	14 jours.
		Otites moyenne aigue si échec d'amoxicilline seul	5 à 10 jours (selon l'âge).
		Cystite simple selon ATBG.	5 à 7 jours.
		Cystite à risque de complication selon ATBG.	7 jours.
		Pyélonéphrites à risque de complication selon ATBG.	10 à 14 jours.
	Ampicilline + sulbactam (Unacim®)		
Aminidopénicilline	Pivmécilinam (Selexid®)	Cystite simple de la femme.	5 jours si cystite simple.
			7 jours si cystite à risque de complications

Tableau 2 : Indications des différentes pénicillines en pharmacie d'officine (19), (20), (28 - 32)

iii. Mode d'action :

Le substrat naturel des PLP est un dimère D-alanine –D-alanine qui permet la formation du peptidoglycane fonctionnel.

Les pénicillines agissent par inhibition de la synthèse de l'enveloppe bactérienne en se fixant aux protéines liant les pénicillines. Cela fait intervenir 3 points de fixation (Figure 9) (33),(34) entre la pénicilline et la PLP avec respectivement :

- un site basique permettant la fixation de l'ion carboxylate,
- un site accepteur permettant la fixation de la chaîne amide,
- un site d'activité permettant l'hydrolyse de la liaison amide intra-cyclique.

La déstabilisation de la formation du peptidoglycane va conduire à son élimination par le biais des murines hydrolases, enzymes appartenant à la famille des autolysines (35).

Mode d'action des pénicillines

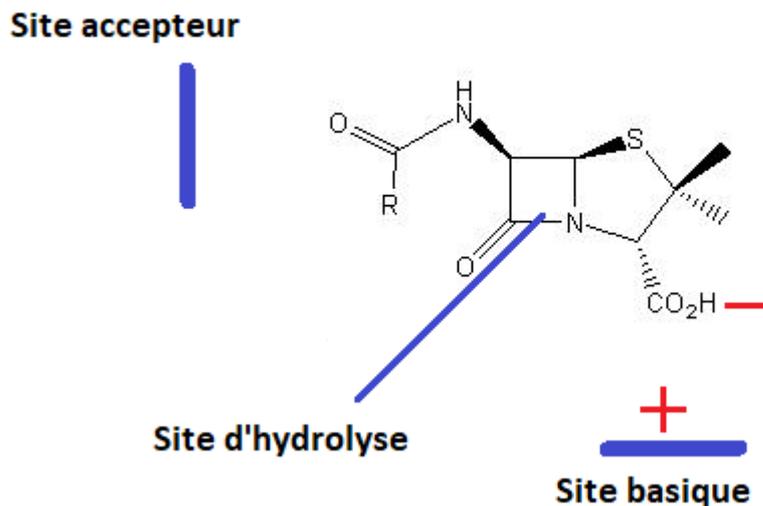


Figure 9 : Liaison des pénicillines aux PLP

iv. Conditions et précautions d'usages en officine :

Les principaux effets indésirables (36) décrits pour les pénicillines sont : des diarrhées ou des colites pseudo-membraneuses liées à l'impact de l'antibiothérapie sur la flore digestive, des infections fongiques de type candidoses oro-pharyngées ou vulvo-vaginales. En lien avec le risque allergique inhérent à toute prescription médicamenteuse, des éruptions cutanées de type rashes, urticaires, des érythèmes maculo-papillaires pouvant aboutir dans les cas les plus sévères aux syndromes de Stevens Johnson et de Lyell. A ceux-là peuvent se rajouter des vascularites, des réactions anaphylactiques et des œdèmes de Quincke possiblement accompagnés de fièvre. Les réactions allergiques peuvent être de trois types : immédiate (<1 Heure), précoce (<72 heures), tardive (>72 heures).

La principale contre-indication est l'antécédent d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines. Les contre-indications (CI) propres à chaque molécule sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Antibiotiques	CI spécifiques.
Ampicilline, amoxicilline, pivmécillinam	Mononucléose infectieuse → Augmentation du risque d'éruption cutanée.
Cloxacilline	Enfants de moins de trois ans.
Amoxicilline + acide clavulanique	Antécédent d'atteinte hépatique liée à une précédente utilisation.
Associations avec les inhibiteurs de Bêta-lactamases (Sulbactam, acide clavulanique)	Allergie à la bêta lactamine incriminée.

Tableau 3 : Contre-indications spécifiques à certaines pénicillines (36)

En terme d'interaction médicamenteuse, le méthotrexate (traitement immunosuppresseur) sera déconseillé du fait de la compétition entre sa sécrétion tubulaire et celle des pénicillines (37). En cas d'association avec les AVK (Anti-Vitamine K) une précaution d'emploi est mise en place par un contrôle plus fréquent de l'INR (International Ratio Normalized). L'association avec l'allopurinol sera elle à prendre en compte, de par le risque accru de développer des éruptions cutanées.

2. Les céphalosporines :

i. Découverte :

Observée la première fois par Giuseppe Brotzu en 1945, il la qualifia de « mycétine ». Les travaux de Brotzu furent complétés et améliorés par Sir Howard Florey et Sir Edward Penley Abraham jusqu'à obtenir la céphalosporine C (38).

De nombreuses modulations chimiques eurent lieu sur la structure basale aboutissant à un élargissement du spectre d'action, qui se traduit par l'élaboration des céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} générations (utilisées en médecine de ville) et aux 4^{ème} et 5^{ème} générations (formant l'arsenal thérapeutique hospitalier).

ii. Les indications des céphalosporines :

Les céphalosporines			
Groupe de la céphalosporine	Molécules	Indication en médecine de ville.	Durée de traitements
Céphalosporine de 1 ^{ère} génération (C1G)	Céfaclor (Alfatil®)		
	Céfadroxil (Oracéfal®)		
	Céfalexine (Kéforal®)	Arthrite aigue	Durée variable selon étiologie.
Céphalosporine de 2 ^{ème} génération (C2G)	Céfuroxime (Zinnat®)	Angine à streptocoque A.	4 jours.
		Angine récidivante	10 jours.
		Sinusite maxillaire	5 jours.
		Otite moyenne aigue	5 jours
		Exacerbation de BPCO modérée avec dyspnée	7 à 14 jours.
Céphalosporine de 3 ^{ème} génération (C3G)	Céfixime (Oroken®)	Cystite à risque de complications.	7 jours.
		Cystite de la femme enceinte.	7 jours.
		Pyélonéphrite à risque de complication.	10 à 14 jours.
		Urétrite à gonocoque.	1 jour en prise unique.
	Céfpodoxime (Orelox®)	Angine à streptocoque A.	5 jours.
		Otite moyenne aigue.	5 jours (si > 2 ans) 8 jours (si < 2 ans)
		Sinusite maxillaire	5 jours.
		Exacerbation de BPCO modérée avec dyspnée.	7 à 14 jours.
	Céfotiam (Texodil®)	Exacerbation de BCPO modérée avec dyspnée.	7 jours
		Angine à streptocoque A.	5 jours.
		Sinusite aigue purulentes.	5 jours
		Otite moyenne aigue.	5 jours.
	Céfépime (Axépim®)	Prostatite aigue.	14 jours.
Orchi-épididymite.		14 jours.	

Tableau 4 : Indications des différentes Céphalosporines en pharmacie de ville. (20), (27), (28 - 32)

Céphalosporine de 3ème génération (C3G)	Ceftazidime (Fortum ®)		
	Ceftriaxone (Rocéphine ®)	Pneumopathie aigue communautaire si sujets agés.	7 à 14 jours.
		Exacerbation de BPCO avec dyspnée au moindre effort.	7 à 14 jours.
		Pyélonéphrite aigue simple.	10 jours (Adaptation avec un spectre plus étroit selon Antibiogramme).
		Pyélonéphrite à risque de complications.	10 jours.
		<i>Purpura fulminans</i> .	1 jours puis adaptation selon antibiogramme.
		Urétrite / cervicite à gonocoque.	1 jour (dose unique).
		Chancre mou	1 jour (dose unique).
		Salpingite.	14 jours.
		Diarrhée à <i>salmonella</i> .	5 jours.
		Colite aigue.	7 jours.
		Sigmoidite.	7 jours.

Tableau 5 : Indications des différentes Céphalosporines en pharmacie de ville. (20), (27), (28 - 32).

iii. Mode d'action :

Le mode d'action des céphalosporines est similaire à celui des pénicillines, si ce n'est la protection contre l'effet des Bêta-lactamases et des Bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) (39).

iv. Conditions et précautions d'usages en officine :

Les principaux effets indésirables retrouvés seront semblables à ceux des pénicillines, à l'exception de la ceftriaxone pour laquelle un effet hépatotoxique est signalé. D'un point de vue officinal, il convient d'avoir en tête la présence d'anesthésique : la lidocaïne dans la forme intramusculaire de la ceftriaxone, substance absente dans sa forme intraveineuse.

Les principales contre-indications sont l'antécédent d'allergies aux céphalosporines ou pénicillines, une réaction allergique croisée étant observée chez 1 à 2 % des patients. Beaucoup de patients ont été caractérisés allergiques par le passé sans que des tests allergologiques ne soient réalisés (40).

D'autres contre-indications spécifiques à chaque molécule peuvent s'ajouter :

Antibiotiques	CI spécifiques.
Céfotiam (Téxodil®)	Insuffisance rénale sévère (CL < 20 mL/min). Insuffisance hépatique.
Ceftriaxone (Rocéphine®)	Nouveaux nés prématurés jusqu'à l'âge de 41 semaines. Nouveaux nés avec hyperbilirubinémie ou hypoalbuminémie. Nouveaux nés traités pour une supplémentation calcique par voie parentérale.
Ceftriaxone (Rocéphine®) par voie intramusculaire.	Hypersensibilité à la lidocaïne.

Tableau 6 : Contre-indications spécifiques à certaines céphalosporines (36)

Les interactions médicamenteuses sont limitées à savoir une surveillance plus fréquente de l'INR en cas de traitement associé à un AVK.

B) Les macrolides et apparentés :

Les macrolides :

1. Découverte :

Découvert en 1952 par McGuire, l'érythromycine ou Ilotycin donna naissance à la famille des macrolides (41). Suivront les apparentés aux macrolides suite à la découverte des Streptogramines par le laboratoire Rhone-Poulenc (42).

2. Les indications des macrolides :

Les macrolides et apparentés			
Groupe du macrolide	Molécules	Indications en médecine de ville.	Durée de traitements
Les macrolides vrais :			
A 14 sommets	<u>Par voie orale :</u>		
	Erythromycine (Erythrocin®, Ery®, Egery®)		
	Erythromycine + sulfafurazole (Pédiazole)	Otite moyenne aigue	10 jours
	Roxithromycine (Rulid®, Claramid®)	Exacerbation de BPCO	7 à 14 jours.
	Clarithromycine (Zeclar®, Monozeclar®)	Traitement de l'infection bucco-dentaire.	7 jours.
		Angine à streptocoque A.	5 jours.
		Exacerbation de BPCO.	5 jours.
	<u>Par voie locale : En complément des mesures d'hygiène locales</u>		
Erythromycine (Eryacné®, Eryfluid®)	Acné modérée à sévère si CI à la doxycycline.		
	Acné pendant la grossesse.		
	Acné de l'enfant.		
A 15 sommets.	<u>Par Voie orale :</u>		
	Azithromycine (Zithromax®, Ordipha®, Azadose®)	Traitement de l'infection bucco-dentaire.	3 jours.
		Angine à streptocoque A.	3 jours.
		Urérite à <i>Chlamydia trachomatis</i> .	1 jour en dose unique.
		Exacerbation de BPCO	5 jours.
		Prévention des exacerbations de BPCO.	? Axe de recherche mais pas de recommandations .
	<u>Par Voie Ophtalmologique :</u>		
Azithromycine (Azyter®)	Conjonctivites purulentes.	3 jours.	
	Conjonctivites liées à <i>chlamydia trachomatis</i> .	3 jours.	

Tableau 7 : Principales indications des macrolides en pharmacie de ville. (28), (30 - 32), (43), (44)

A 16 sommets.	Spiramycine (Rovamycine)	Traitement de l'infection bucco-dentaire.	7 jours.
	Spiramycine + métronidazole (Birodogyl®, Missilor®, Rodogyl®)	Traitement de l'infection bucco-dentaire.	7 jours.
	Josamycine (Josacine®)	Angine à streptocoque A. Exacerbation de BPCO.	5 jours. 7 à 14 jours.
Les apparentés aux macrolides			
Les Lincosamides.	Clindamycine (Dalacine®)	Traitement et antibioprophylaxie des interventions bucco-dentaires.	600 mg en prise unique.
Les Synergistines	Pristinamycine (Pyostacine®)	Traitement des sinusites maxillaires à origine dentaire.	7 jours.
		Otitis moyennes aiguës.	5 jours.
		Pneumopathie aigue communautaire sans signe de gravité.	7 à 14 jours.
		Exacerbation de BPCO modérée avec dyspnée	4 jours.

Tableau 8 : Principales indications des macrolides en pharmacie de ville. (29), (28), (30 - 32)

3. Mode d'action :

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse des protéines, bloquant le transfert de l'ARN-t lié au peptide du site P vers le site A du ribosome. Cela contribue à l'arrêt de l'élongation de la protéine.

La fixation de l'érythromycine au ribosome fait intervenir différents points :

- des liaisons hydrogènes entre la désosamine et quatre acides aminés (A2058, A2059, A2062, A2040),
- des liaisons hydrogènes entre deux fonctions OH et l'acide aminé U2609. (Figure 10).

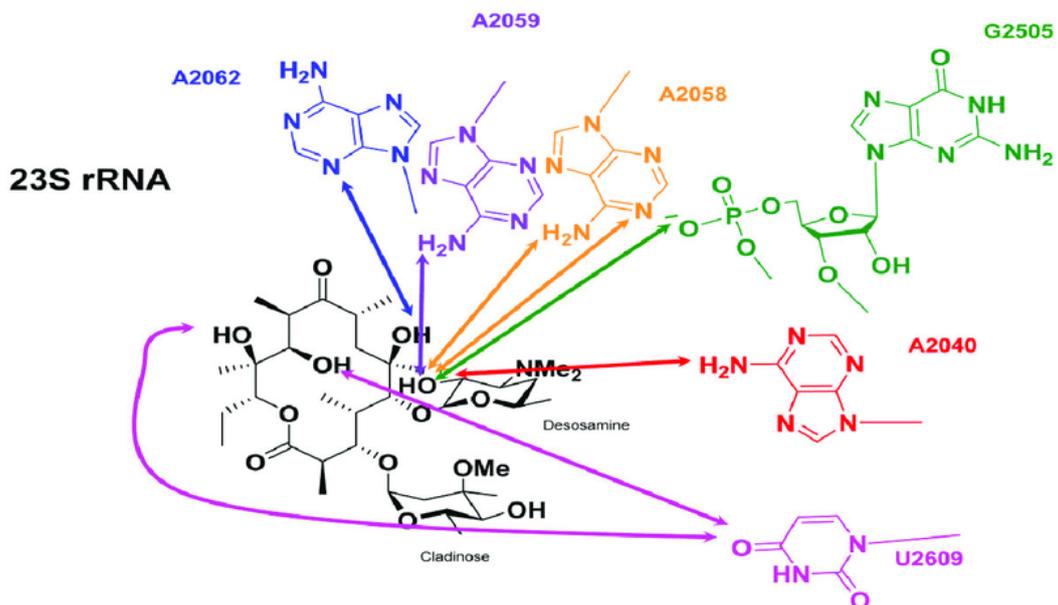


Figure 10 : Liaison de l'érythromycine avec le ribosome 50S (45)

Les Synergistines :

Les Synergistines sont composées d'un mélange de molécules qui, associées, ont un mode d'action synergique. Elles sont séparées en deux groupes en fonction de leur masse moléculaire. Le groupe A aura une action inhibitrice de la formation des liaisons peptidiques, tandis que le groupe B permettra l'inhibition de la traduction protéique par encombrement stérique du ribosome (46).

L'association des deux molécules contribue à l'effet bactéricide (de même que les Lincosamides), par opposition aux macrolides vrais qui sont bactériostatiques.

4. Conditions et précautions d'usages en officine :

Les principaux effets indésirables sont des troubles gastro-digestifs (type nausées, vomissements, diarrhées) pouvant avoir une double origine :

- soit un déséquilibre de flore,
- soit une stimulation des récepteurs intestinaux à la Motiline (47) .

Les autres effets indésirables notoires sont les troubles allergiques (allant de l'urticaire, eczéma au syndrome de Lyell et de Steven's Johnson) et des troubles cardiaques. Ceux-ci se traduisent par un allongement de l'espace QT au niveau de l'ECG, principalement décrit pour l'Erythromycine, la Clarithromycine et la Josamycine, en cas de facteurs de risque de torsades de pointe (48).

Des troubles hépatiques sont également décrits, de l'élévation légère des ALAT et ASAT jusqu'à l'hépatite cholestatique réversible à l'arrêt du traitement.

Les principales contre-indications sont les antécédents d'allergies aux macrolides.

A cela se rajoutent les contre-indications spécifiques à chaque molécule telles que décrites dans le tableau 9.

Clarithromycine	Allongement congénital ou acquis de l'espace QT. Antécédent d'allongement QT ou de troubles du rythme ventriculaire. Hypokaliémie.
Azithromycine	Insuffisance hépatique sévère.
Clindamycine	Allaitement.
Pristinamycine	Allaitement.

Tableau 9 : Contre-indications spécifiques à certains macrolides ou apparentés.

Les interactions médicamenteuses sont beaucoup plus fréquentes que pour les autres familles d'antibiotique ; en cause le côté inhibiteur du métabolisme hépatique sur la super famille des CYP P450 (notamment le 3A4).

Les interactions seront différentes selon la molécule mise en jeu.

Antibiotiques	Molécule avec interaction	Grade de l'interaction ; Conduite à tenir.
Erythromycine, Clarithromycine,	<p><u>Les CI :</u></p> <p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle sérotoninergiques.</p> <p>Colchicine, Eplérone, Alfuzosine, Ticagrélor, Quétiapine</p> <p>Mizolastine.</p> <p>Simvastatine</p> <p><u>Les déconseillées :</u></p> <p>Apixaban, Carbamazépine, Rivaroxaban, Tamsulosine, Oxycodone.</p> <p>Ebastine</p> <p><u>Les PE :</u></p> <p>AVK.</p> <p>Autres statines (Atorvastatine, Pravastatine)</p>	<p>→ Risque de nécrose et de vasoconstriction coronaire et hypertension artérielle (HTA).</p> <p>→ Augmentation des EI de la molécule associée.</p> <p>→ Risque de troubles du rythme ventriculaire de type torsade de pointe.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI de la statine type rhabdomyolyse.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI</p> <p>→ Risque de troubles du rythme ventriculaire de type torsade de pointe.</p> <p>→ Augmentation des taux d'AVK dans le sang.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI de type rhabdomyolyse.</p>

Josamycine.	<p><u>Les CI :</u></p> <p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs.</p> <p>Cisapride.</p> <p>Colchicine, Ivabradine</p> <p><u>Les déconseillées :</u></p> <p>Ebastine.</p> <p><u>Les PE :</u></p> <p>Ciclosporine, AVK, Carbamazépine.</p>	<p>→ Risque de nécrose et de vasoconstriction coronaire et hypertension artérielle (HTA).</p> <p>→ Risque de troubles du rythme ventriculaire de type torsade de pointe.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI.</p> <p>→ Risque de troubles du rythme ventriculaire de type torsade de pointe de par l'allongement QT.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI</p>
Azithromycine, Roxithromycine (exception pour l'interaction avec les statines).	<p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs.</p> <p>Cisapride.</p> <p>Colchicine</p> <p><u>Les PE :</u></p> <p>Statines (Atorvastatine, simvastatine).</p> <p>Médicaments torsadogènes (Antiarythmique de classe Ia et III</p>	<p>→ Risque de nécrose et de vasoconstriction coronaire et hypertension artérielle (HTA).</p> <p>→ Risque de troubles du rythme ventriculaire de type torsade de pointe.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI.</p> <p>→ Risque de troubles du rythme ventriculaire de type torsade de</p>

	<p>[amiodarone, Sotalol], Antipsychotiques phénothiazidiques, Fluoroquinolones, Anti dépresseurs [tricycliques et citalopram, Escitalopram]).</p> <p>AVK</p>	<p>pointe de par l'allongement QT.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI notamment hémorragiques.</p>
<p>Spiramycine ± les interactions avec métronidazole (cf : Les autres antibiotiques)</p>	<p>Les PE :</p> <p>Antiarythmique de classe Ia et III [amiodarone, Sotalol], Antipsychotiques phénothiazidiques, Fluoroquinolones, Antidépresseurs [tricycliques et citalopram, Escitalopram].</p> <p>Lévodopa</p> <p>AVK</p>	<p>→ Risque de troubles du rythme ventriculaire de type torsade de pointe de par l'allongement QT.</p> <p>→ Diminution de l'absorption de Lévodopa en cas d'association avec la carbidopa.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI notamment hémorragique.</p>
<p>Pristinamycine</p>	<p>Les CI :</p> <p>Colchicine.</p> <p>Les PE :</p> <p>AVK.</p>	<p>→ Risque d'augmentation des EI.</p> <p>→ Risque d'augmentation des EI notamment hémorragique.</p>

Clindamycine	Les PE : AVK	→ Risque d'augmentation des EI notamment hémorragique.
--------------	----------------------------	---

Tableau 10 : Les contre-indications des différents macrolides (36)

C) Les fluoroquinolones :

Le terme « fluoroquinolone » regroupe deux sous-familles d'antibiotique. D'un point de vue chimique, une distinction peut être faite entre les quinolones (qui constitue la première sous-famille) et les fluoroquinolones.

1. Découverte :

Au cours de la recherche de nouveaux traitements synthétiques contre le paludisme (avec l'invention de l'acide nalidixique), Leshner découvrit, en 1962, les quinolones (49).

La pharmaco-modulation a permis par la suite la mise sur le marché de quinolones, dont les propriétés pharmacocinétiques optimisées étaient la demi-vie d'élimination et l'élargissement du spectre (50).

Les fluoroquinolones feront à leur tour leur apparition en 1980, avec la Norfloxaciné, par modification de la structure basale des quinolones (51).

De nos jours, seules les fluoroquinolones sont utilisées en thérapie.

2. Les indications des fluoroquinolones :

Les Fluoroquinolones			
Molécules	Indications en médecine de ville.	Durée de traitements	
Norfloxacin (Noroxine ®)			
Chiroxine collyre ®)	Conjonctivites sévères.	Non précisée !/\.	
	Kératites cornéennes.	Non précisée !/\.	
	Ulcères cornéens	Non précisée !/\.	
Ofloxacin	<u>Par voie orale :</u>		
	(Oflocet ®, Monoflocet ®)	Cystite aigue simple.	1 jour en prise unique.
		Cystite à risque de complication selon ATBG.	5 jours.
		Pyélonéphrites simple.	7 jours.
		Pyélonéphrites à risque de complications selon ATBG.	10 à 14 jours.
		Infections urinaires de l'homme.	14 jours minimum.
		Diarrhée aigüe.	3 à 5 jours.
		Fièvre typhoïde.	7 jours.
		Infection intra-abdominale	7 à 14 jours.
		Infections ostéo-articulaires	Jusqu'à 3 mois maximum.
		Infection cutanées.	De 2 jours à 6 semaines selon intervention.
	<u>Par voie auriculaire</u>		
	Oflocet solution auriculaire ®)	Otite externe si perforation tympanique	
	<u>Par voie ophtalmique :</u>		
Exocine ®, Monoox ®, Quinofree®,	Conjonctivites sévères.	15 jours maximum.	
	Kératites cornéennes.	15 jours maximum.	
	Ulcères cornéens.	15 jours maximum.	
Loméfloxacine (Logiflox®, Décalogiflox ®)			

Tableau 11 : Principales indications des fluoroquinolones en pharmacie de ville. (24), (28), (31), (32), (43), (52), (53)

Ciprofloxacine	<u>Par voie orale</u>		
	Ciflox ®, Uniflox ®	Diarrhée aigüe du voyageur.	1 à 5 jours.
		Fièvre typhoïde.	7 jours.
		Infections intra-abdominale	7 à 14 jours.
		Urétrite et cervicites liés au gonocoque.	1 jour en prise unique.
		Salpingite et endométrites.	10 à 14 jours.
		Cystite aigüe simple.	1 jour en prise unique.
		Cystite à risque de complications selon ATBG.	5 jours.
		Pyélonéphrite simple.	7 jours.
		Pyélonéphrites à risque de complications selon ATBG.	10 à 14 jours.
		Infection urinaire de l'homme.	14 jours minimum.
		Infections ostéo-articulaires.	Jusqu'à 3 mois maximum.
	Otite externe si perforation tympanique.		
	<u>Par voie auriculaire</u>		
	Ciloxan®		
<u>Par voie ophtalmique</u>			
Ciloxan ® collyre ,Ciloxadex® solution oculaire (association à Dexaméthasone)	Conjonctivites sévères.	Jusqu'à disparition de la lésion. (7 jours ?)	
	Kératites cornéennes.	Jusqu'à disparition de la lésion.	
	Ulcères cornéens.	Jusqu'à disparition de la lésion.	
	Abcès cornéens.	14 jours ou + selon évaluation médicale.	

Tableau 12 : Principales indications des fluoroquinolones en pharmacie d'officine (28), (29), (31), (32), (36) (43), (52), (53)³

³ En règle générale, pour le Ciloxan® collyre, le traitement est de 7 jours dans le cadre des conjonctivites sévères.

Lévo f loxacine (Tavanic®)	Otite moyenne aigue.	5 jours.
	Sinusites aiguës.	8 - 10 jours.
	Pneumopathie aigue si résistance aux autres traitements	7 à 14 jours.
	Pneumopathie aigue communautaire si comorbidités ou sujets âgés	7 à 14 jours.
	Exacerbation de BPCO avec dyspnée au moindre effort si autre antibiotique inutilisable.	7 à 14 jours.
	Infections ostéo-articulaires.	Jusqu'à 3 mois maximum.
	Pyélonéphrite simple.	7 jours.
	Pyélonéphrites à risque de complications selon ATBG.	10 à 14 jours.
Moxifloxacine (Izilox®)	Sinusites aiguës	8 – 10 jours.
	Pneumopathie aigue communautaire si comorbidités ou sujets âgés	7 à 14 jours.
	Exacerbation de BPCO avec dyspnée au moindre effort si autre antibiotique inutilisable	7 à 14 jours.

Tableau 13 : Principales indications des fluoroquinolones en pharmacie d'officine (28), (29), (31), (32), (36), (43), (52), (53)

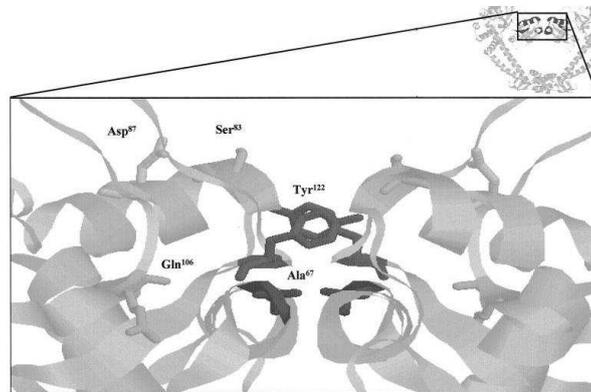
3. Mode d'action des Fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones permettent une inhibition de la réplication bactérienne. (54) Elles possèdent deux modes d'action complémentaires :

- Une action des quinolones avec l'inhibition de l'ADN gyrase bactérienne, également appelée topoisomérase de type II,
- Une action additionnelle des Fluoroquinolones sur la topoisomérase de type IV.

Ces deux effets ont respectivement pour conséquence d'empêcher le super-enroulement de l'ADN, et d'en annuler le déroulement aboutissant à l'inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien.(50).

L'interaction entre les fluoroquinolones et l'ADN gyrase fait intervenir plusieurs acides aminés comme le montre la Figure 11.



QRDR of GyrA. The image at the top right shows a ribbon representation (RasMol) of the 59-kDa N-terminal fragment of GyrA (17). The QRDR is in dark gray. The main image is an expanded version of this region showing the active-site tyrosine (Tyr¹²²) and residues of the QRDR. Ser⁸³ and Asp⁸⁷ are solvent exposed in this structure and have been mutated to Ala in this study.

Figure 11 : Interactions entre la Norfloxacin et l'ADN gyrase (55)

4. Conditions et précautions d'usages en officine :

Les effets indésirables attendus sont: des troubles digestifs inhérents à toute antibiothérapie (nausées, vomissements et diarrhées), des troubles cutanées de type photosensibilisation (56), des troubles musculo-squelettiques (arthrites et tendinopathies d'Achille) notamment en cas d'association aux facteurs de risque tels que l'âge ou le traitement par corticoïdes (57).

Des troubles centraux peuvent également être ressentis par les patients (agitation, confusion et convulsions).

Les manifestations allergiques observées vont de la démangeaison ou urticaire à l'œdème de Quincke, en passant par les syndromes de Steven's Johnson et de Lyell (58). Il est à noter l'impact potentiel au niveau cardiaque : risque d'allongement de l'espace QT pouvant engendrer des torsades de pointes, notamment la moxifloxacin (59).

La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications, par le risque d'une diminution de la croissance des cartilages du fœtus.

De plus, les enfants de moins de quinze ans ne seront pas éligibles à un traitement par ces molécules.

Les patients épileptiques ne doivent pas recevoir ces traitements car elles abaissent le seuil épileptogène.

Les antécédents d'allergie aux fluoroquinolones en contre-indiqueront l'utilisation ultérieure.

Il existe également des contre-indications spécifiques à certaines molécules. (Tableau 14)

Molécule	CI spécifiques
Moxifloxacin	Certains troubles cardiaques tels que : un allongement QT, une hypokaliémie, une insuffisance cardiaque gauche, une bradycardie et des antécédents de trouble du rythme cardiaque. Insuffisance hépatique sévère.

Tableau 14 : Contre-indications spécifiques à certaines Fluoroquinolones (36)

Les interactions communes aux fluoroquinolones sont le risque de chélation des deux molécules (les sels de fer, zinc, strontium) et le risque de diminution de l'absorption en cas d'association aux antiacides et au sucralfate (diminution de l'effet antibactérien de la molécule).

Sous traitement AVK, un suivi plus régulier de l'INR sera préconisé à partir du 4^{ème} jour de traitement (60).

D'autre part, il existe un risque d'augmentation de ruptures tendineuses dans le cas de traitement concomitant aux glucocorticoïdes (61).

<u>Molécule.</u>	<u>Interactions</u> <u>spécifiques à certaines</u> <u>molécules</u> (36)	<u>Conduite à tenir.</u>
Moxifloxacine.	<u>Les CI :</u> Médicaments torsadogènes (par allongement QT) : (Antiarythmique de classe Ia et III [amiodarone, sotalol], Antipsychotiques phénothiazidiques, erythromycine, (terfénadine, astémizole, mizolastine, cisapride.	→ Ne pas les associer : risque torsadogène.
Ciprofloxacine	<u>Les PE :</u> Méthotrexate :	→ Possible inhibition de la sécrétion tubulaire du méthotrexate.

Tableau 15 : Interactions médicamenteuses spécifiques à certaines Fluoroquinolones (36)

D) Les Tétracyclines :

1. Découverte :

Benjamin Minge Duggar découvre en 1948 la première tétracycline, qu'il nomme Auréomycine (en référence à la couleur dorée du *Streptomyces aureofaciens*) dont est isolé le composé (62).

Les études de pharmacomodulation permettront la mise au point de différentes molécules telles que l'oxytétracycline en 1950, et la tétracycline en 1953. Suivra la découverte de la doxycycline en 1967 (63).

2. Les indications des tétracyclines :

Les tétracyclines.		
<u>Molécules</u>	<u>Indications en médecine de ville.</u>	<u>Durée de traitements</u>
<u>Par voie cutanée</u>		
Chlortétracycline (Auréomycine® pommade cutanée)	Impétigo primaire	5 - 10 jours.
<u>Par voie Ophtalmique</u>		
Oxytétracycline (Sterdex ® pommade ophtalmique, Auréomycine® pommade ophtalmique)	Infections consecutives à une opération ophtalmique	7 jours en moyenne sauf avis ophtalmologique.
	Infections oculaires.	7 jours en moyenne sauf avis ophtalmologique.
<u>Par voie auriculaire</u>		
Auricularum® solution auriculaire)	Otite externe sans perforation tympanique.	7 à 15 jours maximum.
<u>Par voie orale</u>		
Lymécycline (Tétralysal ®)	Acné modérée à sévère.	3 mois.
Doxycycline (Doxy®, Tolexine ®, Doxypalu ®)	Parodontite localisée.	14 jours.
	Urétrite à chlamydia trachomatis.	7 jours.
Minocycline (Mynocine®)	Acné modérée à sévère.	3 mois.

Tableau 16 : Les indications des principales tétracyclines en pharmacie de ville (30), (31), (43), (44), (53)

3. Mode d'action des tétracyclines:

Les tétracyclines pénètrent dans la cellule bactérienne par le biais d'un transporteur actif dépendant du magnésium (64). Ces molécules inhibent la sous unité 30 S du ribosome bactérien, qui stoppe la traduction protéique. La tétracycline se fixe au site A du ribosome : la fixation de l'ARN de transfert lié à l'acide aminée est stoppée, ce qui engendre l'arrêt de l'élongation de la protéine.

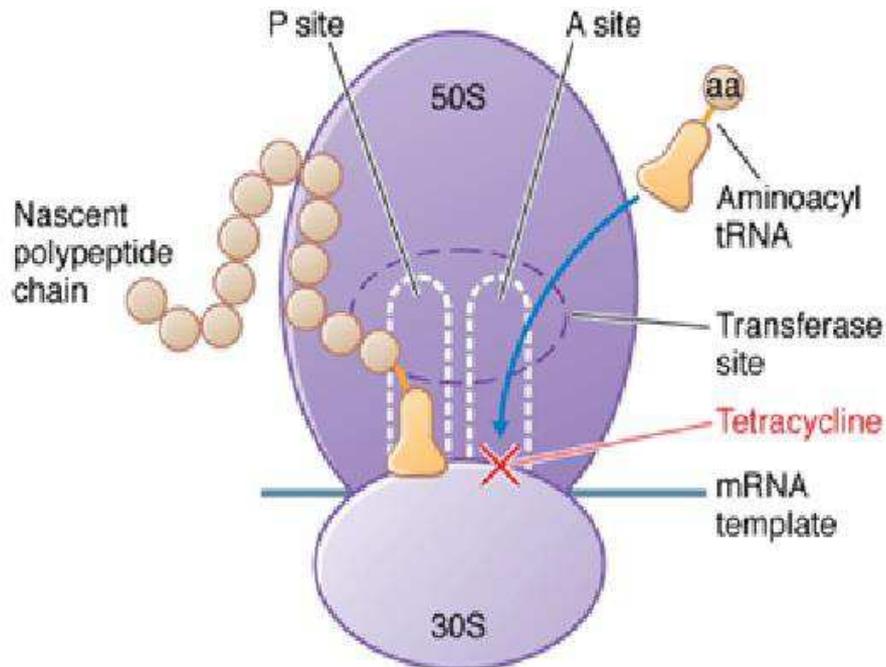


Figure 12 : Mode d'action des Tétracyclines à l'échelle ribosomale (65).

Les effets indésirables des tétracyclines sont des troubles digestifs (nausées, vomissements et des ulcérations œsophagiennes (66). Il est donc primordial de prendre son traitement pendant le repas avec un grand verre d'eau, et de respecter un délai de deux heures avant le coucher.

Une dyschromie de l'email dentaire est possible en cas de prise chez l'enfant (67) (cf : CI), et une hypertension intracrânienne dans le cadre de traitement par tétracyclines, notamment la doxycycline (68).

L'exposition au soleil sera évitée le temps du traitement à cause du risque de photosensibilisation (69).

La grossesse au 2ème et 3ème trimestre (phase de fixation du calcium sur le squelette du fœtus) et la prise chez les enfants de moins de huit ans sont des contre-indications.

Molécule	CI spécifiques
Minocycline	→ Insuffisance hépatique et en cas d'usage de médicaments hépatotoxiques.
Oxytétracycline (Auricularum ®)	→ Perforation tympanique sèche. → Infection virale du conduit auditif.
Oxytétracycline (Sterdex®) ± Interactions vis-à-vis de la Dexaméthasone.	→ Kératite ou kératoconjonctivite liées à des virus ou des champignons.
Auréomycine® pommade cutanée	→ Infection mammaire lors de l'allaitement car risque d'ingestion.

Tableau 17 : Contre-indications spécifiques à certaines tétracyclines (36)

Les dérivés des rétinoïdes et la vitamine A sont des interactions médicamenteuses absolues. (risque d'hypertension intracrânienne (68).

Quatre précautions d'emploi sont détaillées (Zinc, fer, calcium et strontium) à cause de chélation et d'inefficacité thérapeutique.

Sous traitement AVK, un suivi plus régulier de l'INR sera préconisé à partir du 4ème jour de traitement.

E) Les autres antibiotiques :

Les antibiotiques suivants correspondent :

- aux aminosides,
- aux sulfamides antibactériens et leurs associations aux 5 nitro-imidazolés,
- aux antibiotiques à visée cutanée locale
- aux antibiotiques à action spécifique urinaire
- aux traitements antituberculeux sous forme d'associations de molécules.
- A la thérapie bismutée dans le cas de l'ulcère à *Helicobacter pylori*.

F) Les aminosides ou aminoglycosides :

1. Découverte :

Le premier aminoside fut découvert par Waskman en 1943. Il constitue très vite un traitement de choix contre la tuberculose (70). Les découvertes de la Néomycine (1949), de la Kanamycine (1957), de la Gentamicine (1963) et de la Tobramycine (1967) suivront, à partir de sources microbiologiques.

Les études de pharmacomodulation produiront dans les années 70 les dérivés hémisynthétiques (Nétilmicine et l'Amikacine (71)).

2. Les indications des aminosides

Aminosides		
Molécules	Indications en médecine de ville.	Durée de traitements
Par voie inhalée :		
Tobramycine (Tobi ®).	Mucoviscidose si patient >6 ans. Infection chronique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Cure de 28 jours.
Par voie ophtalmique :		
Tobramycine (Tobrex ®, Tobrabact ®).	Conjonctivites.	5 à 15 jours.
	Kératites cornéennes.	5 à 15 jours.
	Ulcères cornéens.	5 à 15 jours.
	+ Orgelet	5 à 15 jours.
	+ Blépharite	5 à 15 jours.
Tobrex® pommade.	Conjonctivites sévères.	7 jours en moyenne.
	Kératite cornéennes.	7 jours en moyenne.
	Ulcères cornéens	7 jours en moyenne.
Néomycine + Polymixine B (Auréomycine ®, Cébémixine ®pommade ophtalmique et collyre,)	Conjonctivites.	7 jours en moyenne.
	Kératites cornéennes.	7 jours en moyenne.
	Ulcères cornéens.	7 jours en moyenne.
	+ Orgelet	7 jours en moyenne.
Néomycine, Polymixine B et fluocinolone (Antibiosynalar ®)	+ Blépharite	7 jours en moyenne.
	Par voie Auriculaire :	
Néomycine (+corticoides + lidocaine + polymyxine B (Panotile®)	Otite externe sans perforation tympanique.	7 jours.
Néomycine, Polymixine B et fluocinolone (Antibiosynalar ®)	Otite externe sans perforation tympanique.	7 jours.

Tableau 18 : Les indications des principaux aminosides en pharmacie de ville (36), (43), (53)

3. Mode d'action :

Les aminosides sont des inhibiteurs de la sous unité 30S du ribosome ce qui empêche la formation de protéines fonctionnelles (72). La fixation de l'aminoside empêche la fixation de l'ARN-t-aminoacyl au site A de la sous unité 30S du ribosome. Cela se traduit par une inhibition de la translocation au niveau ribosomal.

La streptomycine interagit avec le ribosome via des liaisons hydrogènes avec deux Adénines, une Cytosine et une Guanine. La liaison avec la guanine est l'élément le plus important dans l'activité antibactérienne.

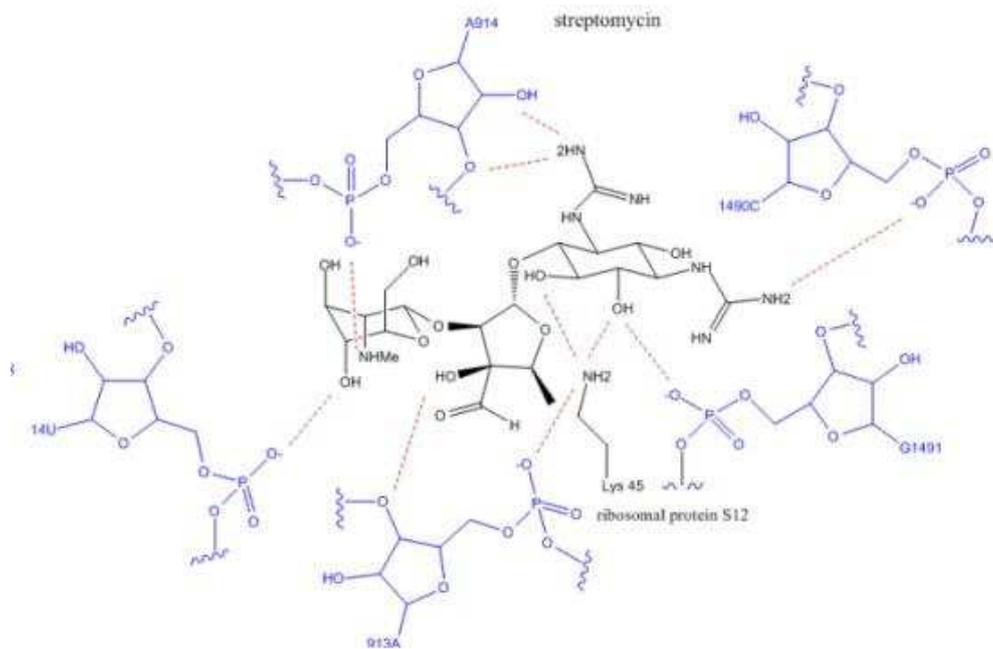


Figure 13 : Interaction de la streptomycine avec le ribosome bactérien (73)

4. Les conditions d'usages et précautions en officine :

Les effets indésirables des aminosides sont de deux types : l'ototoxicité et la néphrotoxicité. L'ototoxicité peut être soit vestibulaire et réversible (nausées, vertiges, troubles de l'équilibre et céphalées), soit cochléaire et donc irréversible (troubles de l'audition type surdité (74).

La néphrotoxicité se traduit par une perturbation du bilan rénale : créatininémie et une protéinurie (75).

Les autres effets indésirables seront relatifs aux différentes voies d'utilisation : la voie oculaire pouvant conduire à une gêne oculaire, un écoulement/sécheresse, des rougeurs ou des kératites ; la voie auriculaire pouvant conduire à des troubles auriculaires et la voie inhalée pouvant amener des troubles respiratoires (rhinite, expectorations teintées, dysphonies, laryngites) (36).

Les contre-indications seront une hypersensibilité à la molécule incriminée ou à ses excipients.

Les molécules par voie auriculaire (Panotile ® et Antibiosynalar®) seront contre-indiquées en cas de perforation tympanique ou d'infection virale du conduit auditif (36).

G) Les sulfamides bactériens et associations :

1. Découverte :

En Juillet 1935, Ernest Fourneau découvre le Prontosil ® (chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine) (76).

2. Les indications des sulfamides antibactériens et associations :

Sulfamides antibactériens.		
Molécules	Indications en médecine de ville.	Durée de traitements
Sulfadiazine argentique (Flammazine ®)		
Cotrimoxazole (Triméthoprim + Sulfaméthoxazole (Bactrim ®)	Otite moyenne aigue.	8 - 10 jours si < 2 ans. 5 jours si >2ans
	Cystite aigue simple selon ATBG.	3 jours.
	Cystite à risque de complications.	5 jours.
	Pyélonéphrites à risques de complications selon ATBG.	10 à 14 jours.
	Infection urinaire de l'homme.	14 jours minimum.

Tableau 19 : Les indications des principaux sulfamides antibactériens en pharmacie de ville (29), (31), (32)

3. Mode d'action :

Le Co-trimoxazole (Bactrim®) est composé de deux molécules : le triméthoprime et le sulfaméthoxazole. Il possède deux modes d'actions, celui des sulfamides avec le sulfaméthoxazole et le second est proche des sulfamides avec le triméthoprime.

Les sulfamides inhibent les dihydro-folate réductases et les assimilés aux sulfamides inhibent la dihydro-ptéroate synthétase (77), (78).

4. Les conditions d'usages et précautions en officine :

Les effets indésirables seront d'ordre hématologique à savoir une diminution des principales cellules sanguines (hématies, leucocytes, polynucléaire neutrophiles, thrombopénie, d'où une surveillance régulière de l'hémogramme en cas de traitement au long court.) Une attention particulière devra être portée aux éruptions cutanées qui peuvent aller du simple urticaire jusqu'au syndrome de Steven's Johnson voire de Lyell (79).

Des troubles gastro-digestifs sont observés (nausées, vomissements, diarrhées, ictère et hépatites).

Une hyperkaliémie est possible avec le Cotrimoxazole. Enfin des troubles neurologiques de type vertiges, céphalées sont possibles (80).

Les contre-indications sont celles liées aux Bactrim ® ; l'insuffisance rénale sévère (<15 mL/min), une insuffisance hépatique sévère, les nouveaux nés prématurés ou allaités. Le Bactrim ® est contre-indiqué pour les patients souffrant de déficit en G6PD tout comme pour les patients hypersensibles à la molécule (36).

Les interactions médicamenteuses seront celles du tableau 21 :

Molécules	Grade de l'interaction et molécules incriminées.	Conduite à tenir.
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (Bactrim®)	<p><u>Associations CI :</u></p> <p>Méthotrexate</p>	Inhibition de l'élimination rénale → Augmentation de la toxicité hématologique.
	<p><u>Associations déconseillées :</u></p> <p>Répaglinide</p> <p>AVK</p> <p>Médicaments torsadogènes</p>	<p>Risque d'hypoglycémie par majoration du répaglinide.</p> <p>Surveillance stricte de l'INR.</p>
	<p><u>Associations :</u></p> <p><u>Précautions d'emplois.</u></p> <p>Metformine</p>	Augmentation des taux de metformine dans le sang et des EI.
	<p><u>A prendre en compte :</u></p> <p>Sulfamides hypoglycémiant</p>	Risque d'hypoglycémie par majoration du sulfamide hypoglycémiant.

Tableau 20 : Interactions médicamenteuses spécifiques au Bactrim® (36)

H) Les 5 nitro-imidazolés :

1. Découverte :

La première description des imidazolés a été faite dans les années 1953 avec l'azomycine par Hamao Umezawa (81). Puis la pharmacomodulation permit la synthèse du métronidazole en 1957 et la première utilisation des 5-nitro-imidazolés en 1959 par P Durel (42).

2. Les indications des 5 nitro-imidazolés :

Les 5 - Nitro-imidazolés			
Métrnidazole (Flagyl® , Rozex®)	<u>Par voie orale :</u>		
	Flagyl® .	Traitement des parodontites agressives localisées ou généralisées.	7 jours.
	Flagyl® .	Traitement des vaginoses à <i>gardnerella vaginalis</i>	2 grammes en prise unique.
	<u>Par voie vaginale :</u>		
	Flagyl® .		
	<u>Par voie cutanée :</u>		
	Rozex ®	Traitement de l'acné rosacée.	3 à 4 mois.
Métrnidazole + Spiramycine	<u>Par voie orale :</u>		
	Birodogyl®, Rodogyl® et Bi-missilor®	Traitement de l'infection bucco-dentaire	7 jours.
Tinidazole	Fasygyne®	Traitement des vaginoses	2 grammes en prise unique.
Secnidazole	Secnol ®	Traitement des vaginoses à <i>gardnerella vaginalis</i>	2 grammes en prise unique.

Tableau 21 : Principales indications des nitro-imidazolés en pharmacie de ville

3. Mode d'action :

Les 5 nitro-imidazolés deviennent actifs après métabolisation par la pyruvate ferrédoxine oxydoréductase, enzyme qui réduit le dérivé nitré en 5 au lieu d'agir sur d'autres composants nécessaires à la vie des bactéries anaérobies (82). La bactérie verra son ADN attaqué par la production de radicaux superoxydes et NO qui endommageront l'ADN bactérien.

4. Les conditions d'usage et précautions en officine :

Les effets indésirables sont de type digestif avec nausées, vomissements et diarrhées, des troubles neurologiques type hallucinations, confusions, vertiges, ainsi que des troubles hématologiques et hépatiques.

Des effets cutanés pouvant aboutir au syndrome de Lyell ont été décrits (83).

L'effet antabuse se retrouve chez l'ensemble des molécules de cette famille en cas de prise associée avec l'alcool. Il se traduit par des maux de têtes, des nausées, des vomissements, possiblement des convulsions (84) et de la tachycardie.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la molécule incriminée ou à ses composants.

Les interactions médicamenteuses seront celles retrouvées dans le tableau suivant :

<u>Molécule.</u>	<u>Grade de l'interaction et molécules incriminées.</u>	<u>Conduite à tenir.</u>
Toutes les molécules de la famille.	<u>Association déconseillées :</u> Alcool :	Risque d'effet antabuse. Ne pas associer.
Métronidazole.	<u>Association avec précaution d'emplois :</u> Rifampicine :	Risque de diminution de l'effet du métronidazole. → Surveillance de l'effet thérapeutique et

	Lithium :	ajustement posologique. Risque d'augmentation de la lithémie. → Surveillance stricte de la lithémie et ajustement posologique si nécessaire.
Toutes les molécules de la famille.	<u>Association à prendre en compte :</u> AVK	Risque de majoration du risque hémorragique. → Surveillance plus fréquent de l'INR.

Tableau 22 : Interactions des 5-itr-imidazolés avec les autres médicaments (36)

I) Les antibiotiques à visée locale : Ophtalmologique et dermatologique :

1. Découverte :

La mupirocine, appelée acide pseudomonique, fut découverte en 1981 par Fuller et extraite à partir de *Pseudomonas aeruginosa* après une première observation par Garre en 1887. (85) Elle est utilisée pour des infections locales à germes sensibles notamment vis-à-vis du *Staphylococcus aureus* (86).

L'acide fusidique a été isolé en 1962 W.O Godtfredsen à partir d'une souche de *Fusidium coccineum* (87). Trois grandes utilisations lui sont attribuées : les infections locales oculaires, cutanées en milieu officinal et les infections généralisées (notamment osseuses traitées en milieu hospitalier).

2. Les indications des antibiotiques à visée locale :

Les antibiotiques locaux.		
Molécules	Indications en médecine de ville.	Durée de traitements
Voie cutanée :		
Acide Fusidique (Fucidine ®)	Impétigo primaire.	5 – 10 jours.
Mupirocine (Mupiderm ®).	Impétigo primaire.	5 – 10 jours.
	Dermatose impétiginisée.	5 – 10 jours.
Voie ophtalmologique :		
Acide fusidique (Fucithalmic ®)	Conjonctivites.	
	Ulcères cornéens.	Non précisée /\
	Kératites cornéennes.	Non précisée /\
	Blépharites.	Non précisée /\
	Orgelet.	8 jours.
		8 jours.

Tableau 23 : Les indications des principaux antibiotiques locaux en pharmacie officinale.

3. Mode d'action :

L'acide fusidique est un inhibiteur de l'élongation protéique qui agit sur l'EFG (88). Il bloque la translocation du peptide et par conséquent, la synthèse protéique (89).

La mupirocine est un inhibiteur de l'isoleucyl t-RNA synthétase, qui bloque la synthèse protéique. Le Mupiderm se lie à l'enzyme par interaction hydrophobe entre les méthyles de l'acide pseudomonique et la poche hydrophobe du récepteur comme décrit sur le schéma suivant (90).

218

J. Hughes and G. Mellows

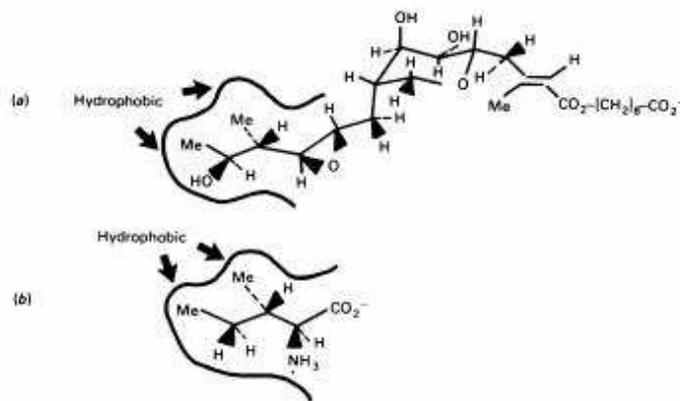


Fig. 6. Interaction of pseudomonic acid (a) and isoleucine (b) with the isoleucine-binding site on isoleucyl-tRNA synthetase
(Redrawn from Hughes & Mellows, 1978b.)

Figure 14: Interaction entre la Mupirocine et l'isoleucyl-ARN-t au point de vue moléculaire
(90)

4. Les conditions d'usage et précautions en officine :

Les effets indésirables diffèrent en fonction de la voie d'administration : des troubles dermatologiques (prurit, érythème, urticaire, œdème de Quincke) et des troubles ophtalmiques (irritations)

L'application sur les seins en cas d'allaitement est une contre-indication à l'usage de la Mupirocine ainsi que l'allergie aux composants, à l'image de tout médicament.

On ne mélangera pas la forme crème à usage cutané à d'autres topiques de par l'absence d'études de stabilité.(36)

J) Les antibiotiques à action urinaire spécifique :

1. Découverte :

La fosfomycine fut découverte par D. Hendlin en 1969, à partir de *Streptomyces fradiae*. (91). Elle est utilisée en première intention dans les infections urinaires non compliquées (92).

Le mécanisme d'action de la nitrofurantoïne est à ce jour peu décrit. Une réduction de la nitrofurantoïne du groupement nitro- par la nitroréductase bactérienne semble être à l'origine d'une inhibition de plusieurs mécanismes tels que la synthèse de l'ADN, de l'ARN et du peptidoglycane (93), (94).

2. Les indications des antibiotiques à action urinaire spécifique :

Les antibiotiques urinaires		
<u>Molécules</u>	<u>Indications en médecine de ville.</u>	<u>Durée de traitements</u>
Fosfomycine (Monuril®, Uridoz®)	Cystite aigue simple.	1 jour en prise unique.
Nitrofurantoïne (Furadantine®)	Infections urinaires consécutifs aux rapports sexuels.	1 sachet tous les 7 jours.
	Cystite aigue simple.	5 jours.
	Cystite à risque de complications selon ATBG.	7 jours.

Tableau 24 : Les indications des principaux antibiotiques urinaires en pharmacie de ville (29 - 31)

3. Mode d'action :

La fosfomycine est un inhibiteur de la pyruvate transférase, utilisée en prise unique (demi vie longue) dans les infections urinaires (95).

4. Les conditions d'usage et précautions en officine :

Les contre-indications de la nitrofurantoïne sont l'insuffisance rénale modérée, un traitement curatif prolongé, la prophylaxie des infections urinaires et des atteintes plus rares comme un déficit en G6PD.

La Fosfomycine et la Nitrofurantoïne sont contre-indiqués en cas d'allergies ou d'hypersensibilité à l'un des composants.

Les effets indésirables de la fosfomycine sont des troubles digestifs avec diarrhées, nausées, vomissements et des troubles cutanés de type urticaires, érythème pouvant aboutir à des réactions allergiques et à l'œdème de Quincke (96). Des cas d'infections vulvo-vaginales sont également rapportés.

Les effets indésirables de la nitrofurantoïne sont des troubles digestifs avec nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales (97).

En cas de traitement prolongé, des effets indésirables pulmonaires et hépatiques (98) peuvent apparaître tels que des pneumopathies, des dyspnées et des épanchements pleuraux (99) ou des hépatites (100).

En cas de traitement par AVK, on contrôlera plus fréquemment l'INR. La prise de la fosfomycine se fera plutôt le soir, et à distance de toute prise de nourriture (au minimum deux heures) (36).

K) Les traitements anti-tuberculeux :

1. Découverte :

Rifampicine :

La rifampicine fut découverte dans le milieu des années 1950 par l'équipe de Piero Sensi lors de la recherche de composés actifs contre la tuberculose infectieuse. L'utilisation en thérapeutique aura lieu au cours de l'année 1968 après de longues études cliniques.

Isoniazide :

L'isoniazide a été synthétisé en 1912 et sa première utilisation dans la tuberculose date des années 50 à la suite des observations de Domagk (101). Trois laboratoires synthétiseront l'isoniazide et le commercialiseront en 1951 (102).

Ethambutol :

L'éthambutol a été découvert par la synthèse en 1961 par Thomas au sein du laboratoire Lederle (103), (101).

Pyrazinamide :

Le pyrazinamide a été découvert par Chorine en 1947 au sein du laboratoire Lederle (104), (101).

2. Les indications des principaux traitements anti-tuberculeux :

Rifamicine et associations.		
Molécules	Indications en médecine de ville.	Durée de traitements
<u>Par voie orale :</u>		
Rifadine®, Rifater® Rimifon®	Tuberculose infectieuse	Selon protocole et état clinique. (cf : recommandations).
<u>Par voie ophtalmique :</u>		
Rifamycine Chibret® collyre.	Conjonctivites.	7 jours en moyenne.
	Kératites cornéennes.	7 jours en moyenne.
	Ulcères cornéens.	7 jours en moyenne.
Rifamicine Chibret ® pommade.	Blépharite.	7 jours en moyenne.
	Orgelet.	7 jours en moyenne.

Tableau 25 : Les principales indications de la rifampicine et de ses associations en pharmacie de ville

3. Mode d'action :

La rifampicine inhibe l'ARN polymérase bactérienne (105), (106). L'interaction de la rifampicine avec l'ARN polymérase fait intervenir différents acides aminés tels que représentés sur la figure 15.

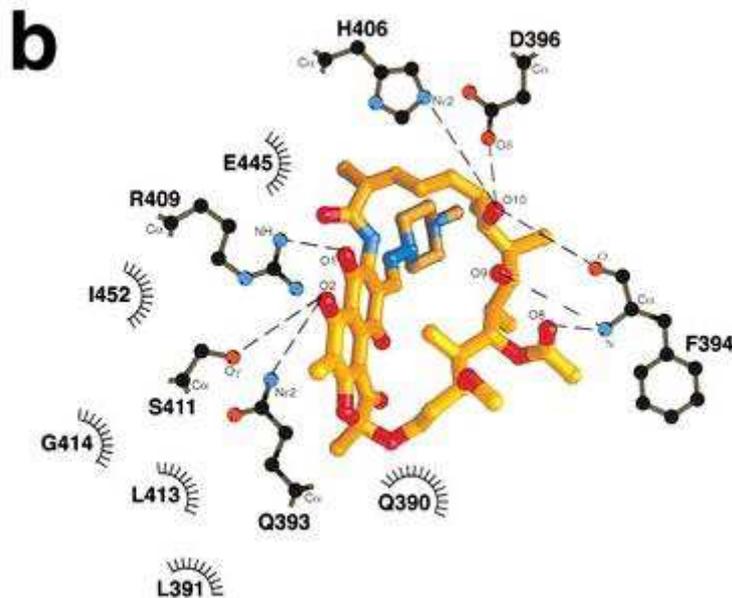


Figure 15 : Interaction de la Rifampicine avec l'ARN-polymérase bactérienne (107).

L'isoniazide a deux modes d'action : une action lytique directe sur le *Mycobacterium tuberculosis* et une action lytique indirecte sur la formation de l'acide mycolique. D'une part il agit après oxydation avec du NADH (Nicotinamide adénine dinucléotide sous forme réduite) en inhibant une réductase, la protéine InhA, qui inhibe la synthèse de l'acide mycolique (108). L'interaction entre l'isoniazide et l'enzyme InhA fait intervenir différents acides aminés tels que décrits sur la figure 16. Les acides aminés sont différents en fonction de la présence ou non de NAD⁺.

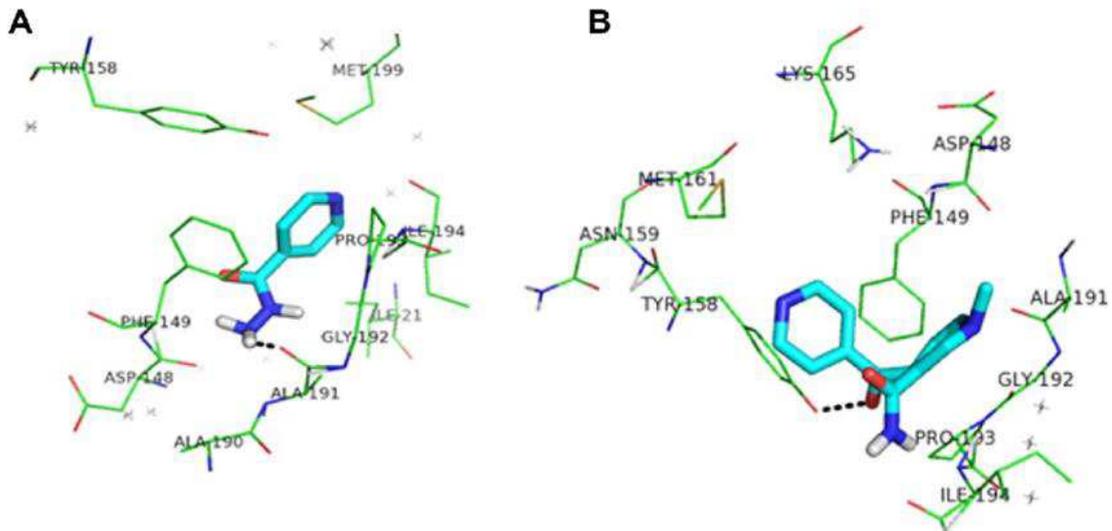
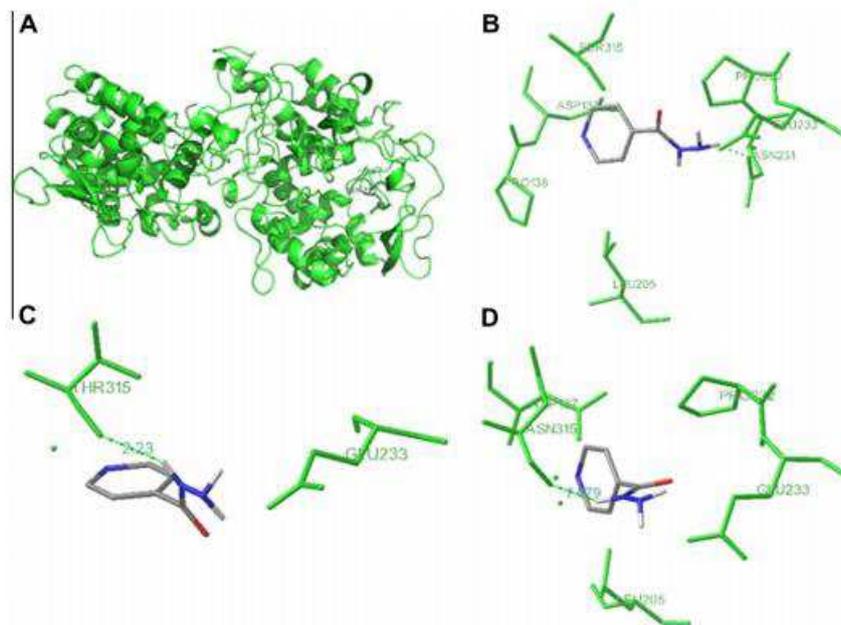


Figure 16 : Interaction de l'isoniazide sous forme INH (A) et sous forme INH-NAD⁺ (B) avec l'enzyme InhA (109)

D'autre part, l'INH agit comme une prodrogue en subissant une modification par une activation par une enzyme KatG, provoquant l'effet lytique de l'antibiotique (110).

L'interaction entre l'isoniazide et l'enzyme KatG fait intervenir différents acides aminés tels que décrits sur la figure 17.



(A) 3D structure of KatG; Docking interaction of INH with (B) wild type KatG (no H-bond with Serine315) whereas (C) KatG S315T mutant; and (D) KatG S315N mutant showing hydrogen bonds in dotted lines.

Figure 17 : Interaction de de l'isoniazide avec la proteine KatG native sur la partie B de l'image) (109)

Le mécanisme d'action de l'éthambutol est mal connu aujourd'hui. Cependant Takayama et Kilburn ont démontré qu'il agit sur la croissance du bacille de Koch en inhibant la synthèse de l'arabinogalactane, élément qui intervient dans la constitution spécifique du peptidoglycane des mycobactéries, ainsi qu'en inhibant le transfert de l'acide mycolique sur la paroi du peptidoglycane (111).

Le pyrazinamide agit après une modification par le *Mycobacterium tuberculosis*. Une pyrazinamidase transforme le pyrazinamide en acide pyrazinoïque, stoppant le transport de méthionine et d'uracile dans la cellule et donc empêche la synthèse d'ARN et de protéine (112). L'accumulation d'acide pyrazinoïque conduit à une acidification du cytoplasme générant la mort de la cellule bactérienne (113).

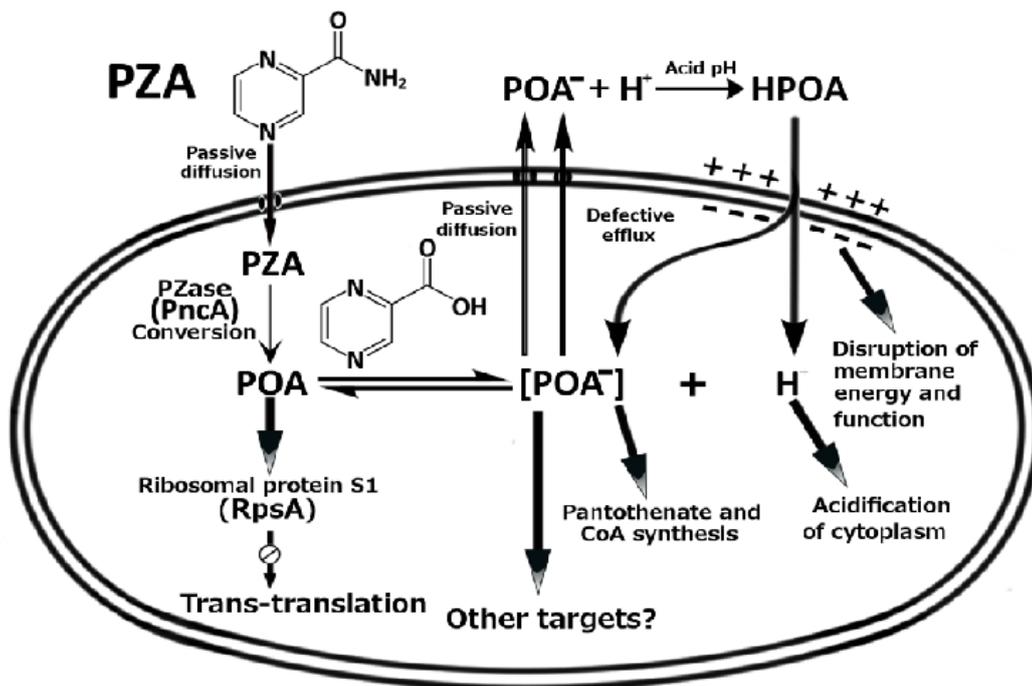


Figure 18 : Mode d'action du pyrazinamide (113)

4. Les conditions d'usage et précautions en officine :

Molécules	EI :	CI :	IM :
Rifampicine (Rovamycine ®, Rifadine ®, Rifinah ®, Rifadin ® Rimactan ®)	Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées. Syndrome pseudo-grippale (fièvre, céphalées, courbatures, myalgies). Coloration rouge – orange des sécrétions biologiques (larmes, urines, etc)	<p><u>CI :</u></p> Inhibiteurs boostés par ritonavir. Praziquantel Télaprévir. Voriconazole → Risque d'échec thérapeutique en cas d'associations. <p><u>Précaution d'emploi :</u></p> <p><i>Presque tous les médicaments dont notamment :</i></p> <p>Les Torsadogènes. Lévodopa + carbidopa → Surveillance clinique et adaptation posologique. AVK → Contrôle plus fréquent de l'INR.</p>	
Isoniazide (Rifinah ®, Rifater ®). (associée à la Rifampicine)	Troubles hépatotoxiques.(114) Neuropathie périphérique par chélation de la vitamine B6.(115) Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée. Convulsions, myalgies.	Insuffisance hépatique. Porphyrries.	<p><u>Association déconseillées :</u></p> Carbamazépine → Augmentation des concentrations de carbamazépine dans le sang. Disulfiram →

			<p>Troubles du comportement et de la motricité.</p> <p><u>Association avec précaution d'emplois :</u></p> <p>Glucocorticoïdes → Risque de diminution de l'effet de l'isoniazide.</p> <p>Kétoconazole → Risque de diminution de l'effet thérapeutique.</p> <p>Pyrazinamide → Risque de cumulation des EI hépatiques.</p> <p>AVK → Surveillance de l'INR plus fréquent.</p>
<p>Ethambutol (Dexambutol®), Myambutol®)</p>	<p>Névrite optique avec baisse de l'acuité visuelle.</p> <p>Dyschromatopsie du vert et du rouge.</p> <p>Troubles allergiques allant de l'urticaire jusqu'au DRESS.</p>	<p>Névrite optique.</p> <p>Hypersensibilité.</p>	

Pyrazinamide (Rifater ®, Pirilène ®)	Troubles métaboliques de type crise de goutte liés à une hyperuricémie. Troubles digestifs type nausées, vomissement. Hépatite cytolytique. Troubles allergiques allant de l'urticaire jusqu'au DRESS. Artralgie très fréquemment décrite.	Insuffisance hépatique. Hyperuricémie. Insuffisance rénale. Porphyrine. Grossesse.	<u>Association</u> <u>avec</u> <u>précautions</u> <u>d'emplois :</u> Isoniazide → Risque de cumulation des EI hépatiques Bandelettes Acétest ® → Inutilisable car fausse le résultat de la recherche de la cétonurie.
--	---	--	---

Tableau 26 : Interactions médicamenteuses et contre-indications des 4 grandes molécules antituberculeuses (36).

L) La thérapie Bismutée : Le Pyléra ®

Le Pyléra est une association d'antibiotiques utilisée dans la seule indication du traitement de l'ulcère à *Helicobacter pylori*. Il est constitué de 3 molécules : la tétracycline, le métronidazole et le citrate de bismuth.

1. Mode d'action

Le citrate de bismuth présenterait plusieurs mécanismes d'action dont certains ont actuellement été démontrés (116). Il inhiberait la synthèse du peptidoglycane (117), la synthèse protéique et celle d'ATP (118).

Il supprimerait également des protéines péri plasmiques d'*Helicobacter pylori* tels que des lipases ou les uréases (119) nécessaires à la bactérie afin de tamponner l'acidité du milieu dans lequel elle se développe.

Le mécanisme d'action de la tétracycline et le métronidazole ont déjà été décrits précédemment.

2. Les indications du Pyléra® :

Le Pyléra		
Molécules	Indications en médecine de ville.	Durée de traitements
Pyléra® (Tétracycline, métronidazole, citrate de bismuth)	Traitement d'éradication de l'ulcère à <i>Helicobacter pylori</i> .	10 jours.
	Prévention des récurrences d'ulcères à <i>Helicobacter pylori</i> .	10 jours.

Tableau 27 : Les principales indications du Pyléra® en pharmacie de ville

3. Les conditions d'usages et précautions en officine :

Les contre-indications sont celles des différentes familles de molécules composant le Pyléra® : la grossesse, l'allaitement, âge inférieur à 12 ans, une insuffisance rénale et une hypersensibilité à l'un des constituants.

Les effets indésirables sont des diarrhées, nausées et coloration noire des selles, des risques d'infections liées au déséquilibre de la flore liée au traitement antibiotiques (des infections mycosiques vaginales ou candidoses buccales). D'autres troubles sont également décrits tels que sensation de gout métallique en bouche et des réactions allergiques allant de simples éruptions cutanées jusqu'au syndrome de Lyell et steven's johnson (36), (120)

Les interactions médicamenteuses sont celles des tétracyclines et des 5 –nitro-imidazolés comme décrits précédemment.

Seule une interaction avec les antihistaminiques H₂ (type ranitidine) et les inhibiteurs de la pompe à proton (type oméprazole) est connue, mais est constamment associée dans la prise en charge thérapeutique de l'ulcère à *Helicobacter pylori*. L'administration concomitante de ces thérapies augmente l'absorption du bismuth : on conseille au patient de prendre le traitement en mangeant afin de stimuler la sécrétion acide de l'estomac et ainsi diminuer l'absorption du bismuth.

A présent que les rappels ont été faits sur les antibiotiques, il serait intéressant de voir comment ceux-ci sont prescrits au sein de la région Bretagne.

Partie 2 : L'utilisation des antibiotiques en Bretagne :

I- Interprétation des données de l'Assurance Maladie :

A) Introduction :

Les données transmises par l'Assurance maladie de Bretagne sont exprimées en DDJ/1000 habitant/jr. La DDJ ou DDD (Dose Définie Journalière) est une unité de mesure recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui permet de visualiser l'utilisation d'une molécule à l'échelle d'une population, d'un département voire d'un bassin de vie. L'avantage principal de cette mesure est de permettre de comparer l'utilisation d'une molécule entre deux territoires (121).

D'après l'OMS, la DDD est calculée de la façon suivante :

Nombre de DDD = *Nombre total de grammes utilisés / Valeur de la DDD en grammes* (122)

Dans le cadre de ma thèse, la population étudiée est répartie selon différentes classes d'âge ou par classe de molécules. Les nombres de DDJ ont été rapportés à 1 000 habitants par jour pour une classe (soit nombre de DDJ / 1 000 habitants / jour).

B) Interprétation générale des données :

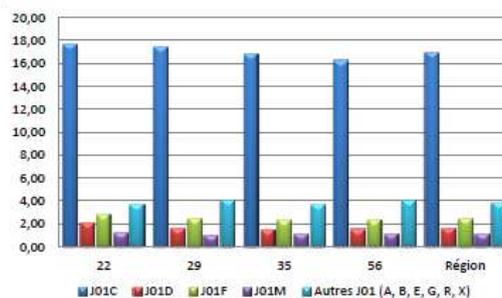
Dans le paragraphe suivant les antibiotiques consommés seront classés comme suit :

- JO1C : Bêta-lactamines.
- JO1D : Autres bêta-lactamines dont céphalosporines.
- JO1F : Macrolides.
- JO1M : Fluoroquinolones.
- JO1 A, B, E, G, R, X : Autres antibiotiques.

Dans la figure 19 est présentée la consommation d'antibiotiques par classe et par département selon une standardisation sur l'âge.

Consommation ATB par classe ATC et par département (standardisation sur l'âge)

Consommation ATB (J01) en DDJ/1000 hab/jour	Dept 22			Dept 29			Dept 35			Dept 56			Région		
	2016	2013	% évol. 2016/ 2013	2016	2013	% évol. 2016/ 2013	2016	2013	% évol. 2016/ 2013	2016	2013	% évol. 2016/ 2013	2016	2013	% évol. 2016/ 2013
J01C - Bêta-lactamines	17,6	16,88	4,3%	17,36	16,94	2,5%	16,82	16,24	3,6%	16,25	15,72	3,4%	16,96	16,43	3,2%
J01D - Autres bêta-lactamines dont Céphalosporines	2,11	2,49	-15,3%	1,55	2,02	-23,3%	1,49	1,98	-24,7%	1,5	1,97	-23,9%	1,62	2,08	-22,1%
J01F - Macrolides	2,76	3,24	-14,8%	2,47	2,99	-17,4%	2,3	2,75	-16,4%	2,34	2,91	-19,6%	2,44	2,94	-17,0%
J01M - Quinolones	1,2	1,54	-22,1%	1	1,39	-28,1%	1,13	1,48	-23,8%	1,13	1,47	-23,1%	1,1	1,46	-24,7%
Autres J01 (A, B, E, G, R, X)	3,64	4,23	-13,9%	4,04	4,97	-18,7%	3,67	4,41	-16,8%	3,99	4,57	-12,7%	3,84	4,58	-16,2%



Mars 2017

Consommation d'antibiotiques en DDJ - Année 2016
Restreint

Figure 19 : Consommation d'antibiotiques par classe de médicaments et par département à l'échelle de la Bretagne.

A partir de ces données, deux constats peuvent être faits :

- Une augmentation du taux d'utilisation des bêta-lactamines entre 2013 et 2016.
- Une baisse générale des taux d'utilisation des familles des autres bêta-lactamines (classe J01D), des macrolides, des quinolones et des autres familles d'antibiotiques entre 2013 et 2016.

La tendance observée est identique dans chaque département breton. De plus, les données observées au niveau de la Bretagne sont similaires à la tendance française de consommation d'antibiotiques avec les deux mêmes constats observés.

Une question vient ici à l'esprit : Cette tendance est-elle vérifiée pour l'ensemble de la population médicale ou non ?

C) Interprétation par classe d'ATB et par type de prescripteurs :

**Répartition des DDJ par classes d'ATB
et par type de prescripteur - Evolution 2016 / 2015**

	J01C		J01D		J01F		J01M		Autres J01	
	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015
Chirurgiens-dentistes	75,81	74,68	0,11	0,12	4,3	4,25	0,06	0,07	19,72	20,88
Médecins généralistes	67,24	65,61	7,61	8,42	10,27	10,88	4,64	5,03	10,24	10,06
Médecins spécialistes	38,67	35,24	2,71	2,59	8,13	7,76	5,04	4,54	45,46	49,87
Autres professionnels de santé	64,72	61,2	10,25	10,48	10,51	11,73	4,32	4,1	10,2	12,49
Toutes spécialités	65,33	63,58	6,24	6,92	9,38	9,86	4,25	4,54	14,8	15,11

Figure 20 : Répartition des DDJ par classe d'antibiotiques et par type de prescripteurs à l'échelle de la Bretagne.

Entre les deux années consécutives - 2015 et 2016 – on observe une augmentation de prescription des bêta-lactamines quelle que soit la spécialité médicale concernée (Figure 20).

La baisse d'utilisation des autres antibiotiques est similaire pour tous les autres prescripteurs à l'exception des spécialistes.

Les chiffres peuvent ensuite être analysés en fonction de l'âge et de la classe d'antibiotiques.

D) Interprétation selon la classe d'âge et la classe d'antibiotiques :

Consommation ATB

Ratio classe ATC définie/total classe J01 et par classe d'âge

Consommation ATB	J01C	J01D	J01F	J01M	Autres J01	Total
0 – 4 ans	84,31 %	10,35 %	4,30 %	0,04 %	1,01 %	100,00%
5 – 14 ans	76,31 %	8,36 %	6,56 %	0,16 %	8,61 %	100,00%
15 – 64 ans	62,91 %	5,37 %	9,56 %	4,01 %	18,16 %	100,00%
65 – 74 ans	63,49 %	5,93 %	11,03 %	6,72 %	12,84 %	100,00%
Sup 74 ans	64,04 %	7,68 %	10,75 %	7,29 %	10,24 %	100,00%
Tous âges	65,33 %	6,24 %	9,38 %	4,25 %	14,80 %	100,00%

Figure 21 : Consommation d'antibiotiques par classe d'âge au sein de la population bretonne.

Trois observations sont notables (Figure 21) :

- Une diminution de l'usage des bêta-lactamines au fur et à mesure de l'âge
- Une augmentation du recours aux macrolides entre 65 et 74 ans ainsi qu'au-delà.
- Une augmentation du recours aux autres antibiotiques chez les 15-64 ans.

Ces constats peuvent être liés à une augmentation du risque allergique aux bêta-lactamines corrélée avec l'âge. Certaines études ont mis en évidence une augmentation du risque d'apparitions d'allergie fatale chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (123).

L'absence de réponse aux pénicillines liée à une élévation de la pression de sélection peut également être à l'origine du recours accru aux macrolides pour cette catégorie d'âge, les macrolides étant souvent utilisés en deuxième intention dans bon nombre d'indications (124).

Concernant les 15-64 ans, l'augmentation de la consommation des autres antibiotiques peut s'expliquer par deux principales utilisations. D'une part, le recours à la fosfomycine pour les cystites aiguës simples de la femme et à l'utilisation des tétracyclines pour le traitement de l'acné chez l'adolescent (125). Cependant leur part d'utilisation ne redescend pas dans les classes d'âge suivantes en dessous des 10 %.

E) Interprétation après standardisation selon l'âge :

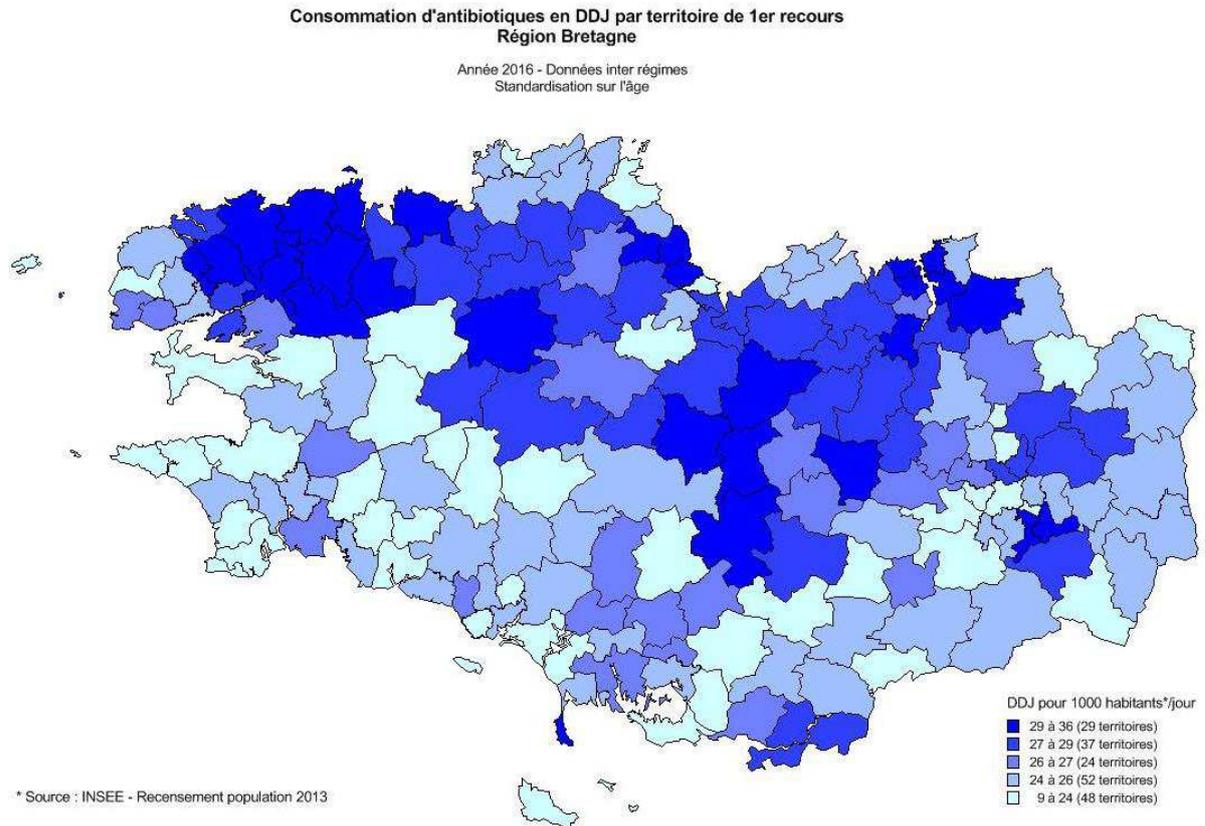


Figure 22 : Répartition de la consommation d'antibiotiques au sein de la Bretagne.

Les données présentées dans la Figure 22 sont standardisées selon l'âge, ce qui permet d'évaluer une utilisation générale des antibiotiques en région Bretagne.

Deux constats sont ici énonçables :

- Une fracture Nord/Sud assez nette est visible. En effet une consommation plus importante d'antibiotiques est constatée au nord de la Bretagne par rapport à celle au sud.
- Une tendance plus faible sur une fracture Ouest/Est pour la partie nord, la population du nord-ouest consommerait plus que celle du Nord Est de la Bretagne.

Cette observation est-elle applicable quelle que soit la classe d'âge recevant une antibiothérapie ou s'il s'agit d'un phénomène imputable à une ou plusieurs classes spécifiques ?

Quel que soit l'âge de la population recevant l'antibiothérapie, cette fracture se retrouve nette. En parallèle, l'analyse des données selon l'âge fait ressortir une utilisation très importante d'antibiotiques à l'échelle régionale pour la catégorie 65-75 ans. (Annexe 1).

Critiques sur les données reçues :

Chaque cartographie selon l'âge est réalisée avec la même unité en DDJ/1000 habitants / jour. Les données reçues sont donc formulées pour 1 000 habitants de la classe d'âge, il n'y a donc pas de biais lié à une zone hyper-habitée comme le bassin brestois ou le bassin rennais ou à des zones sous peuplées par certaines classes de la population telles que le Trégor ou le centre Bretagne.

II- La recherche d'hypothèses permettant d'expliquer ces données :

La suite de cette thèse formulera des hypothèses sur des facteurs pouvant impacter l'utilisation des antibiotiques en Bretagne.

A) Le prescripteur

1. La démographie médicale :

En 2016, la Bretagne avait une densité globale de 406,7 médecins pour 100 000 habitants. Cependant la part de médecins retraités continue d'augmenter depuis 2007 jusqu'à atteindre en 2016 - 26% des inscrits à l'ordre, laissant ainsi 74% de médecins actifs sur le territoire breton. La pyramide des âges de la population des médecins témoigne d'un vieillissement de la population médicale. Cependant les dernières données présentées en 2016 laissent suspecter un début de rajeunissement de la population médicale (126).

L'utilisation d'antibiotiques à l'échelle de la Bretagne montre des variations. Trois hypothèses ont donc été formulées afin d'observer si l'âge des praticiens, le nombre

d'actes réalisés par les généralistes et la rémunération sur ROSP peuvent expliquer une tendance à la prescription des antibiotiques.

Variation selon l'âge

La démographie médicale est un des axes d'analyse sur la prescription médicale. L'idée est ici de vérifier si l'âge du praticien peut être à l'origine de variation de la prescription d'antibiotiques et ceci, par bassins de vie. Les praticiens ont été classés en cinq classes d'âge à l'échelle de la Bretagne, les résultats ont été produits en pourcentage. Les cinq classes d'âge sont réparties comme suit : moins de 40 ans, entre 40 et 49 ans, de 50 à 54 ans, de 55 à 59 ans et au-delà de 60 ans.

Dans le paragraphe suivant, la répartition des médecins selon leur âge au sein du territoire breton a été mise en corrélation avec la consommation d'antibiotiques.

Alors que la répartition des médecins âgés de moins de 40 ans sur le territoire breton est plutôt homogène hormis une densité un peu plus faible sur le département des côtes d'Armor et une tendance plus jeune sur le Finistère et l'Ille et Vilaine (cf Annexe 2), ceux entre 40 et 49 ans se retrouvent majoritairement sur les côtes à savoir la côte de granit rose, les pointes finistériennes et la région vannetaise. La partie centrale de la région présente une densité plus faible pour cette catégorie d'âge. Les médecins âgés entre 55 et 59 ans se retrouvent principalement sur trois zones avec le pays de Saint Brieuc, le secteur Douarnenez – Crozon et le secteur de Redon. Enfin, les médecins âgés de plus de 60 ans exercent majoritairement dans le centre Bretagne, le pays de Dinan, le pays de l'Aulne et le secteur incluant la côte des légendes et Carantec. Quatre zones ont une densité plutôt faible à savoir la pointe du Finistère Nord, le bassin rennais, le pays de Ploërmel et le sud Morbihan.

Pour l'ensemble de ces classes d'âges, la consommation d'antibiotiques ne semble pas se superposer avec cette classe de la démographie médicale (cf carte en Annexe 2).

Les 50 -54 ans :

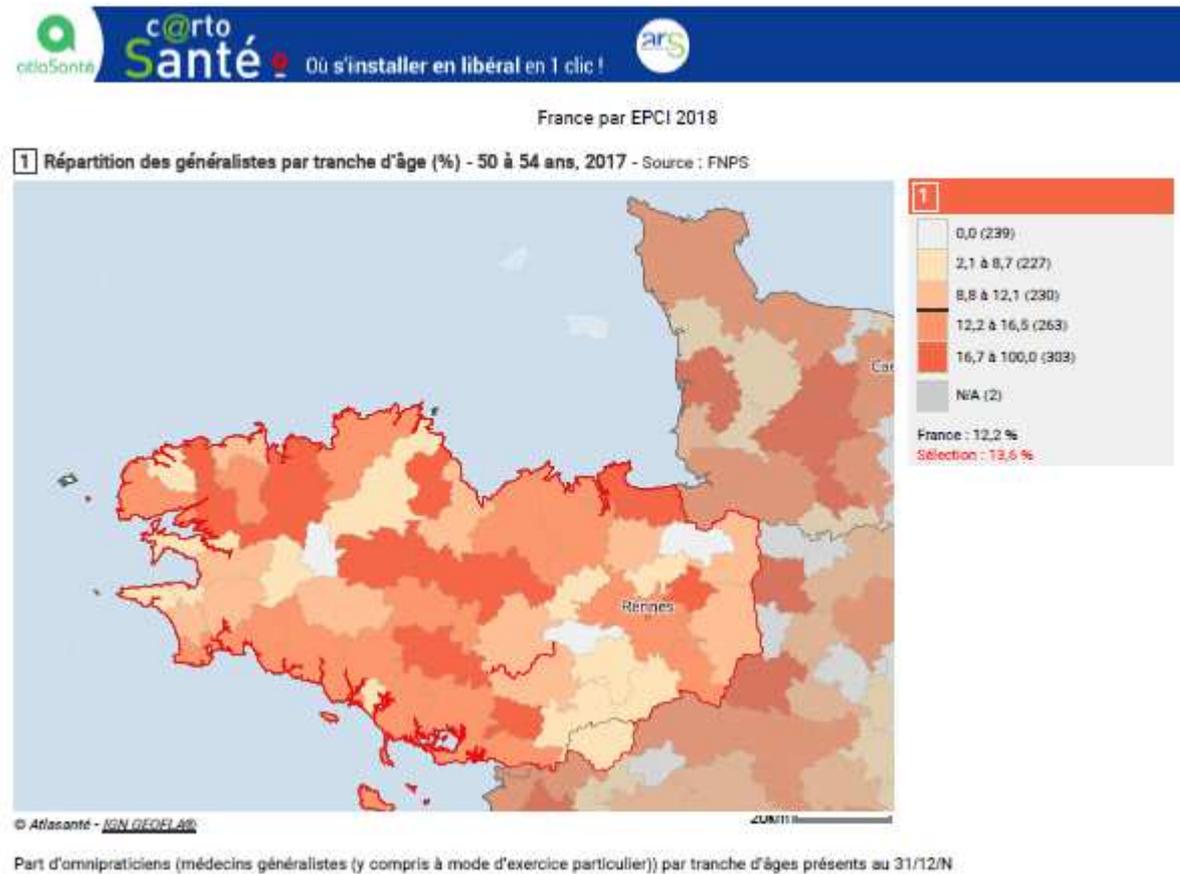


Figure 23 : Répartition des généralistes âgés entre 50 et 54 ans pour la région Bretagne.

La répartition des médecins de la classe d'âge 50 – 54 ans se retrouve majoritairement sur le secteur Morlaix - Landerneau, le centre Bretagne, la baie du Mont-Saint-Michel et le sud Bretagne à savoir le Morbihan et le pays de Concarneau (Figure 23). La carte avec la consommation d'antibiotiques semble plutôt bien se superposer avec notamment le secteur Morlaix-Landerneau, le centre Bretagne et le secteur du Mont-Saint-Michel. On peut donc supposer que les médecins âgés entre 50 et 54 ans ont un impact sur la prescription des antibiotiques. Il serait intéressant de tester cette hypothèse en traitant la consommation des antibiotiques en fonction de l'âge de la population médicale afin de voir si une ou plusieurs classes sont à même de prescrire davantage de traitements antibiotiques.

Cette observation pourrait servir de point de départ pour une formation continue axée sur les antibiotiques pour cette classe de la démographie médicale.

2. La densité moyenne d'actes par généraliste actifs :

La comparaison du nombre moyen d'actes C (consultation) et V (visites) sur l'année 2016 et de la standardisation de la consommation d'antibiotiques dans la même année permet de poser quelques hypothèses.

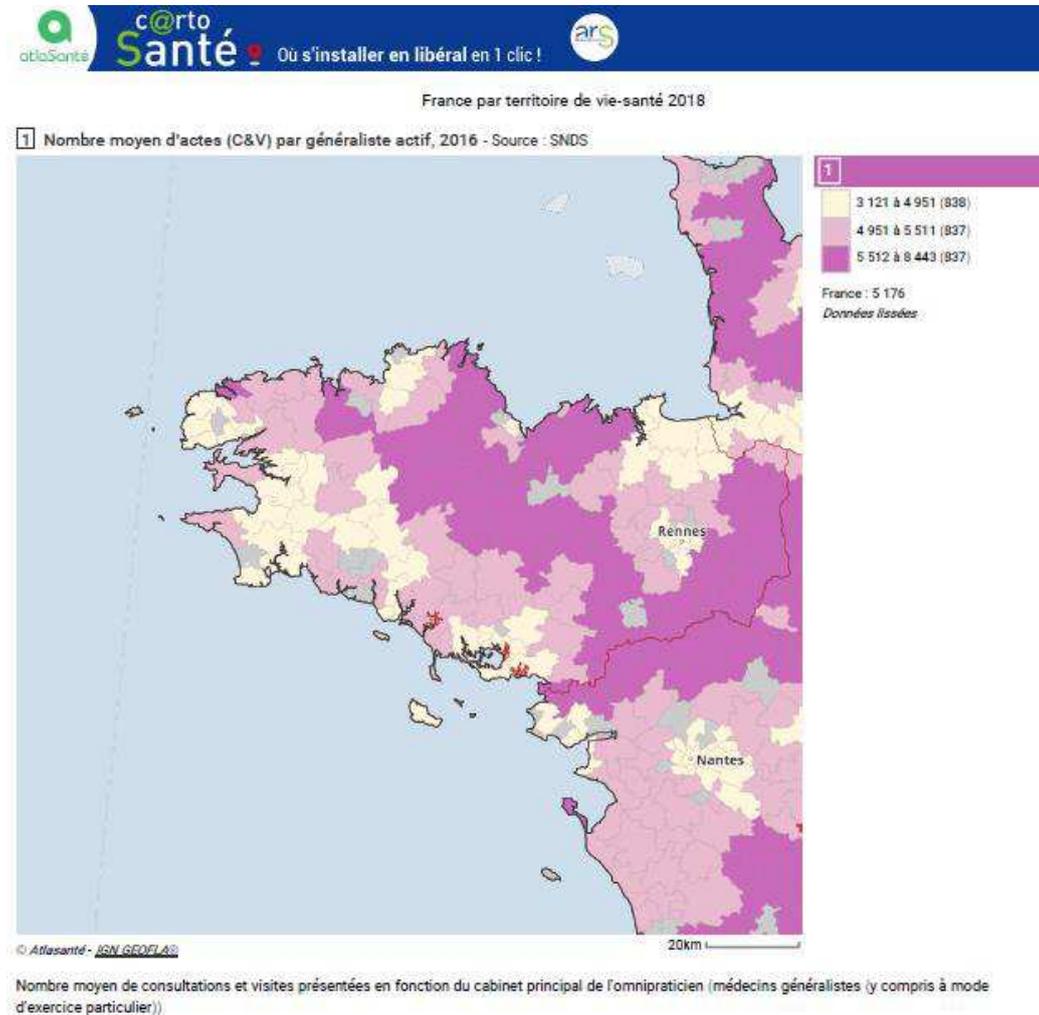


Figure 24 : Représentation de la densité moyenne d'actes par généraliste en Bretagne.

A l'échelle de la Bretagne (Figure 24) on constate d'une part une fracture Nord/ Sud et dans une moindre mesure une fracture Est/Ouest, en terme de moyenne d'actes par généralistes. Les médecins généralistes du nord Bretagne réalisent une moyenne d'actes plus élevée que les médecins du sud de la Bretagne.

Lors de la comparaison avec la standardisation de l'utilisation des antibiotiques (Figur), les deux cartes se superposent avec notamment quelques zones caractéristiques où l'on observe une consommation moindre d'antibiotiques accompagnée d'une densité moyenne d'actes plus faible. Il s'agit de la pointe du nord Finistère, la région de Lannion,

la baie du Mont-Saint Michel. A contrario dans le sud Bretagne, la zone d'Auray consomme relativement plus d'antibiotiques pour une densité moyenne d'actes plus élevée.

De ce fait, trois idées peuvent être formulées :

- Une densité moyenne d'actes plus élevée laisse supposer un recours au généraliste plus difficile pour les patients.
- Une densité moyenne plus élevée d'actes laisse imaginer un rythme plus élevé de travail du médecin : soit une fatigue dans la pratique quotidienne et moins de possibilité pour une seconde consultation en cas de doute sur l'origine bactérienne ou virale des symptômes.
- Une densité moyenne plus élevée d'actes laisse supposer pour le praticien moins de temps pour se former sur les nouvelles recommandations et donc moins de respect potentiel des nouvelles recommandations.

Le suivi des patients de ces zones peut être non optimal et conduire à une prescription anticipée d'antibiotiques pour différentes raisons telles que la peur de complication sévère et la pression des patients pour une obtention de résultat rapide (antibiotique signe de rapidité de guérison (cf suite).

L'idéal serait pour le médecin de revoir le patient deux à trois jours plus tard en cas d'aggravation des symptômes des patients, cependant ceci semble impossible dans ces zones pour le médecin car l'infectiologie ne représente qu'une partie du travail du médecin.

Il serait intéressant de réaliser une étude qui évalue la part des prescripteurs ayant recours à une antibiothérapie trop précoce et les raisons qui poussent les médecins à prescrire des antibiotiques et ainsi de vérifier l'hypothèse formulée.

3. Les ROSP (Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique) :

Les Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) sont apparues pour les professionnels en santé en 2012 et ont pour objectif d'améliorer les pratiques des professionnels de santé en contrepartie d'un financement si l'objectif est atteint (127).

En matière d'infectiologie, les ROSP des médecins généralistes pour l'année 2018 concernaient deux points tels que décrits dans le Tableau 1

Thème	Sous-Thème	Indicateurs et enjeux de santé publique	Etat	Objectif interm.	Objectif cible	Seuil minimal	Points
	Antibiothérapie	Nombre de traitements par antibiotiques pour 100 patients MT de 16 à 65 ans et hors ALD	Conservé 2011	45	20	5 patients	35
		Part des patients MT traités par antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistances (amoxicilline + acide clavulanique; céphalosporine de 3 ^e et 4 ^e génération; fluoroquinolones)	Nouveau 2016	52 %	≤ 32%	5 patients	35

Tableau 28 : ROSP de l'année 2018 en matière d'antibiothérapie pour les médecins généralistes.

Les ROSP en antibiothérapie se traduisent par la détermination du taux de réalisation de l'indicateur calculé en fonction de plusieurs éléments :

- le taux de suivi (taux de prescription d'antibiotiques constaté en 2016),
- le taux de départ (taux fixé lors de la signature de la convention)
- l'atteinte ou non du taux intermédiaire ou cible.

On peut ainsi l'obtenir grâce aux formules suivantes selon les cas de figure :

Si Taux de suivi < Taux intermédiaire	$\frac{\text{objectif intermédiaire} - \text{taux de départ}}{\text{taux de suivi} - \text{taux de départ}}$ Taux de réalisation = 50 %
Si Taux de suivi > Taux intermédiaire	$\frac{\text{objectif cible} - \text{objectif intermédiaire}}{\text{taux de suivi} - \text{objectif intermédiaire}}$ Taux de réalisation = 50 % + 50 %

Tableau 29 : Modes de calculs des ROSP (127)

L'idée est ici de comparer la prescription globale d'antibiotiques pour la catégorie 15 – 64 ans avec les ROSP nationales mises en place afin de regarder si cette mise en place permet un usage plus adapté des antibiotiques.

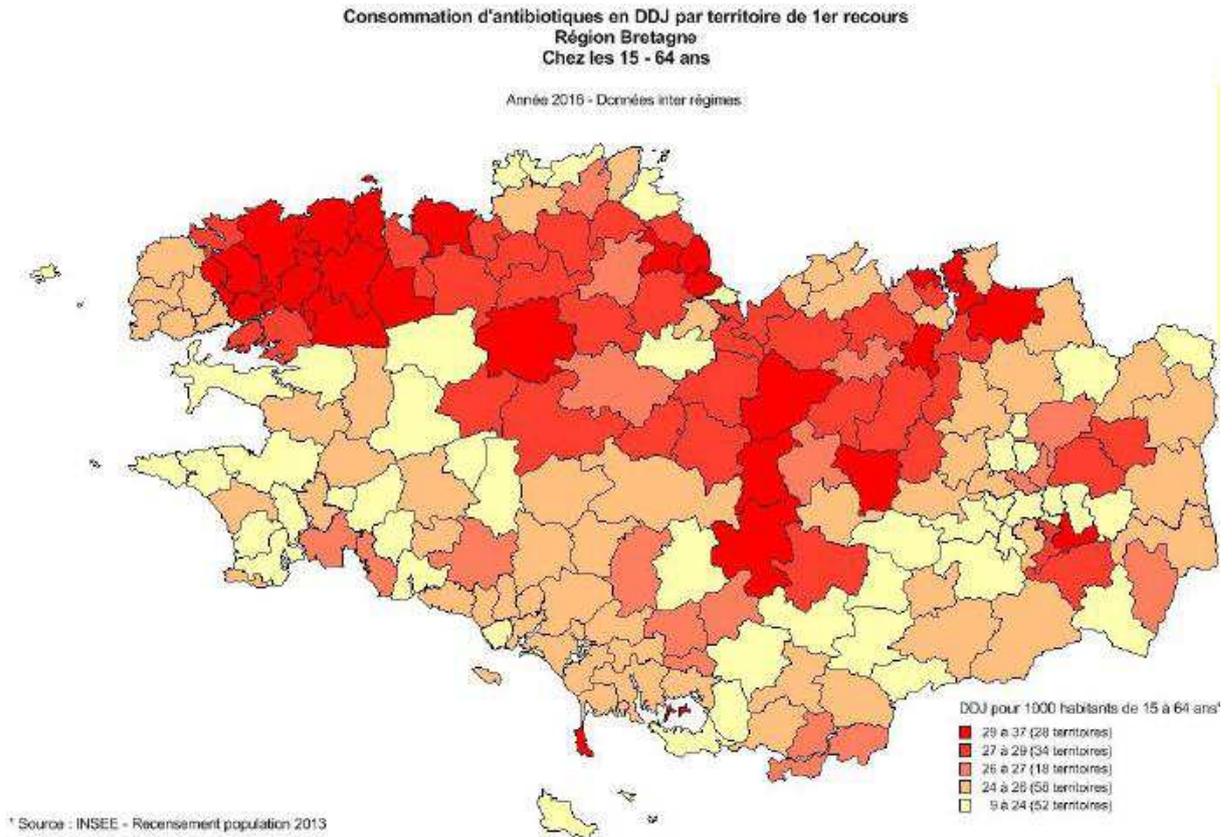


Figure 25 : Consommation d'antibiotiques pour les patients âgés de 15 à 64 ans à l'échelle de la Bretagne.

Nombre de prescriptions d'antibiotiques réalisées pour 100 patients âgés de 16 à 65 ans

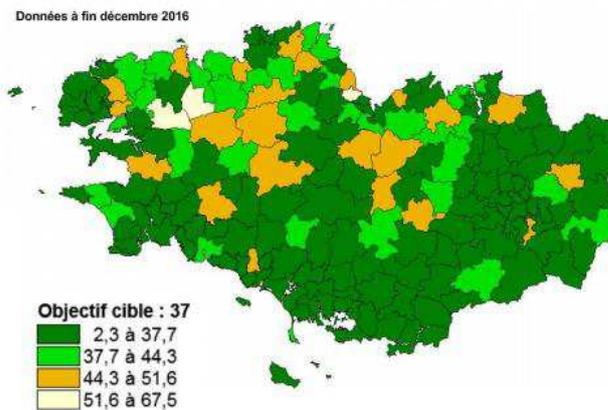


Figure 26 : Nombre de prescriptions d'antibiotiques réalisées pour 100 patients âgés entre 16 et 65 ans.

Tout d'abord, l'objectif des ROSP est atteint dans le cas où le nombre de prescriptions pour la population concernée est inférieur à 37 (colorée en vert foncé sur la Figure 26). Une observation de cette carte montre qu'une fracture Nord/ Sud est ici aussi observée en fin 2016 et à moindre mesure une fracture Ouest/Est. (Données issue de « l'Assurance Maladie »)

Lors de la comparaison des deux cartes (Figures 25 et 26), on constate que les lieux consommant le plus d'antibiotiques en 2016 coïncident avec les lieux où les ROSP ne sont pas atteintes en règle générale, ce qui peut laisser supposer un mésusage des antibiotiques dans ces zones. Ainsi le nombre de prescriptions est trop élevé ce qui est confirmé par une utilisation trop importante. En d'autres termes, la population des 15-64 ans sur-utilise les antibiotiques par rapport à ce que fixent les ROSP.

Il serait intéressant de pouvoir fixer d'autres ROSP pour les autres classes de la population car les cartographies témoignent d'une surutilisation des antibiotiques pour la classe des 65-74 ans. Cela permettrait un usage plus responsable des antibiotiques pour cette classe de la population plus à risque.

Il est à noter que la densité de population n'influence pas les données produites ici car le nombre de prescriptions d'antibiotiques est rapporté à 100 patients de la classe d'âge.

4. La formation continue des médecins généralistes :

L'analyse précédente pourrait être complétée par une analyse du pourcentage de suivi de formations continue en matière d'antibiothérapie chez les généralistes. Cependant aucune donnée n'a pas pu être recueillie lors de la rédaction de la thèse d'où l'absence d'explication sur cette partie. Il semble tout de même judicieux d'un point de vue intellectuelle de regarder si la formation des praticiens de le domaine de l'antibiothérapie peut avoir un impact sur un usage plus raisonnée d'antibiotiques.

B) L'aspect socio-économique :

1. Le taux de CMU-C :

La couverture mutuelle universelle complémentaire (CMU-C) a été créée en 1999 afin de permettre l'accès au soin des patients avec les revenus les plus faibles. Elle permet la

prise en charge du ticket modérateur, des médicaments et de diverses autres dépenses de santé, parfois sous conditions, telles que les frais d'hospitalisation, les lunettes et les soins dentaires (128). Elle constitue une avancée pour l'égalité des droits à la santé des patients français. Pour y avoir accès trois principales conditions sont à respecter : être de nationalité française, être résident français et ne pas dépasser le plafond de ressources fixé par l'état. Par exemple un couple avec 1 enfant ne doit pas dépasser un revenu de 15 858 €/an (129).

Il a donc été choisi de comparer les taux de prescriptions d'antibiotiques aux taux de CMU-C qui semblent un bon indicateur sanitaire des ménages.

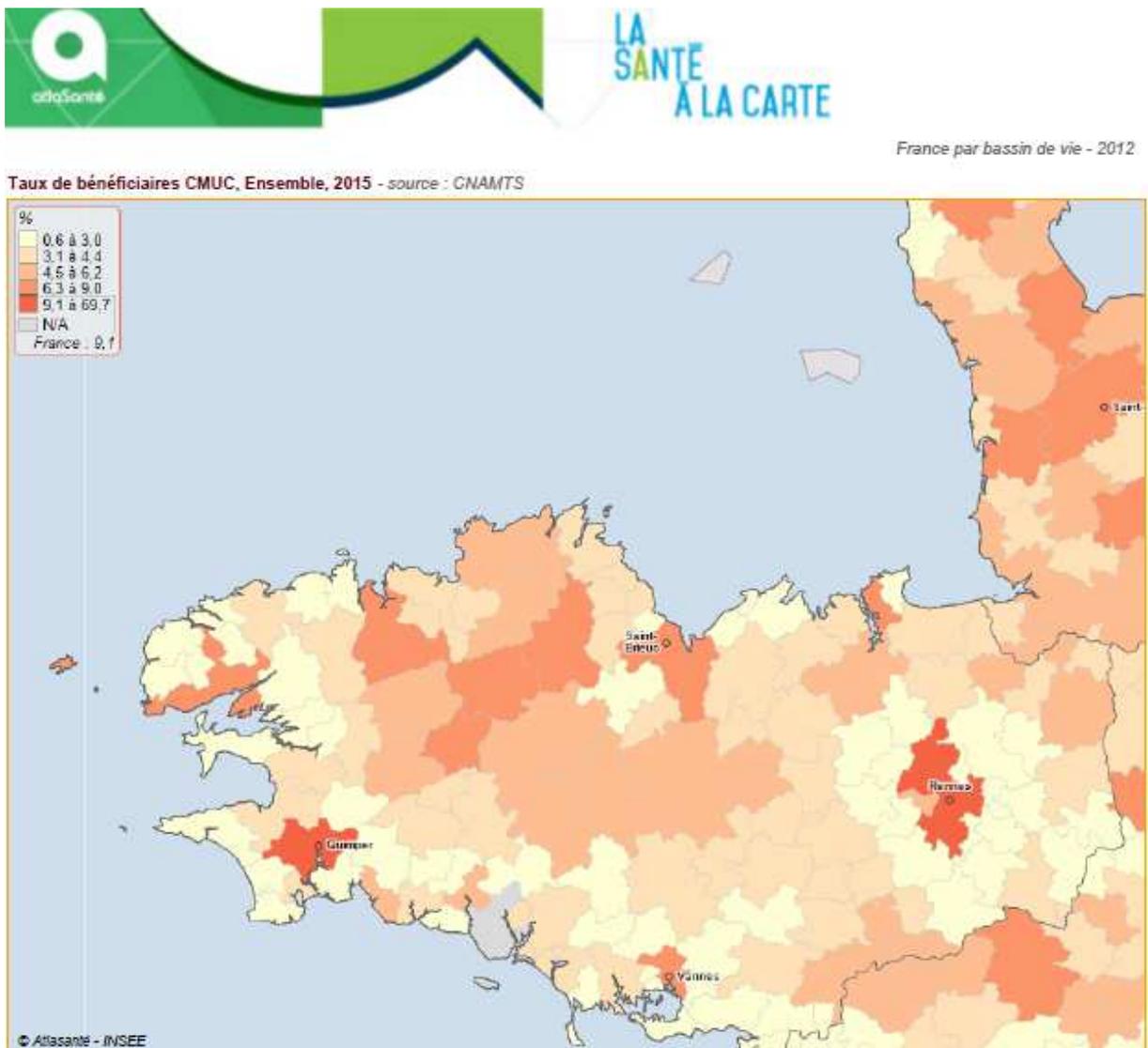


Figure 27 : Répartition des patients bénéficiant d'une CMU complémentaire à l'échelle de la Bretagne.

Le taux de CMU-C le plus élevé est retrouvé à proximité des grandes villes bretonnes à savoir Brest, Quimper, Rennes et à moindre mesure Saint-Brieuc et Vannes (Figure 27). De plus, un taux élevé est présent dans le centre Bretagne, le pays de Morlaix et à proximité de Saint-Malo. Quand la comparaison avec la consommation d'antibiotiques standardisée est effectuée, les deux cartes coïncident exceptés sur une zone du Finistère englobant le pays landernéen et le pays de Plabennec. De ces données, un constat peut légitimement être posé : plus les moyens financiers des ménages sont faibles, plus l'accès aux thérapies non remboursées disponibles en officine sont difficiles.

Donc une hypothèse peut être formulée : au vu des connaissances ou des « a priori » financiers des patients, les médecins ne seraient-ils pas victimes d'une pression quant à la prescription d'antibiotiques, ou d'un attendrissement vis-à-vis de ses patients ? Les patients réclament des thérapies remboursées pour traiter leurs symptômes. Or par exemple dans les pathologies ORL virales, peu de médications sont remboursées par l'assurance maladie ce qui limite possiblement l'accès aux soins pour les patients les moins aisés financièrement.

Il serait intéressant : d'une part, d'évaluer le renoncement aux thérapies non remboursées (par exemple dans le cadre d'infections ORL virales) dans les pharmacies par les patients couverts via la CMU-C, et d'autre part d'évaluer la part des prescriptions médicales d'antibiotiques chez les patients n'en nécessitant pas mais n'ayant pas les ressources financières pour se soigner par des thérapies non remboursées.

2. Les différents secteurs Agricole - urbains.

La Bretagne possède une économie principalement basée sur les services avec un secteur tertiaire à 74 %, une industrie pour 14 % et dans les milieux de la construction, de l'agriculture et de la pêche pour le reste de sa constitution. L'idée ici développée permet de vérifier si la répartition économique de la Bretagne peut avoir une influence sur la prescription d'antibiotique.

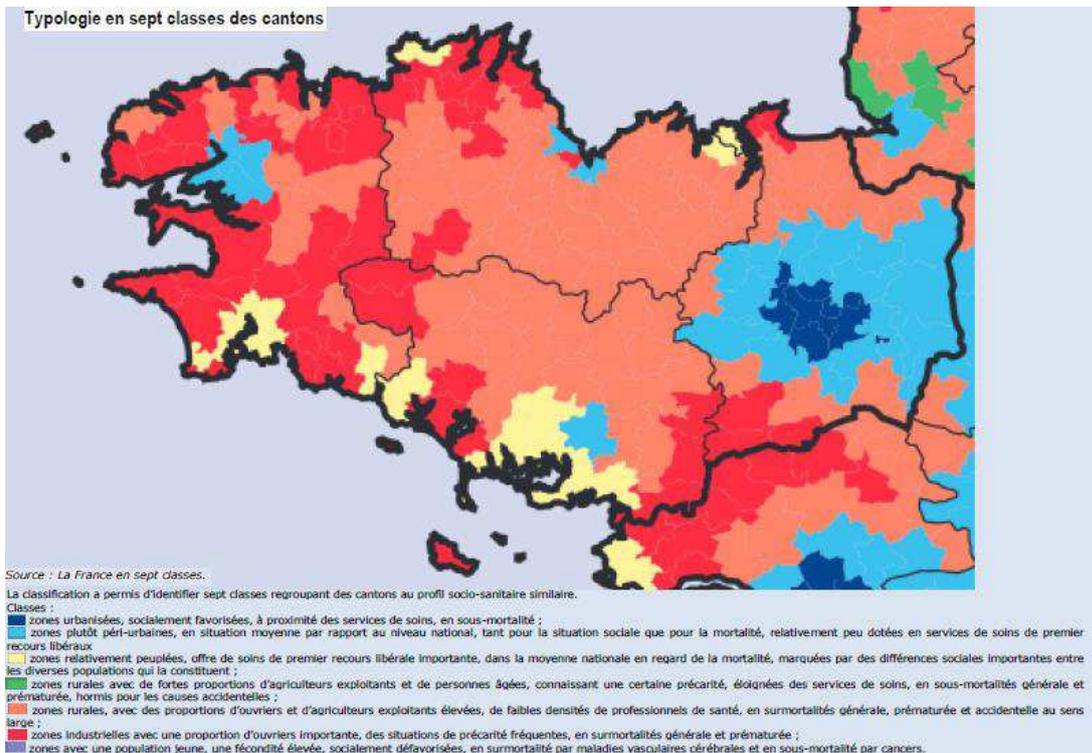


Figure 28 : Répartition économique de la population Bretonne en 7 classes (130)

Une fracture Ouest/Est est visible sur la carte présentée Figure 28, avec une prédominance industrielle et rurale dans l'ouest (traduit en rouge sur la carte) et une prédominance urbaine et périurbaine sur la partie Est. Or la population en zone industrielle et rurale est en surmortalité générale de part, les classes ouvrières, agricoles et des situations de précarité fréquentes. Les données nationales témoignent des mêmes constats.

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées : (131)

Les populations agricoles et ouvrières sont-elles plus à même d'être atteintes par des infections bactériennes ?

La répartition des exploitations agricoles peut-elle avoir un impact sur la prescription des antibiotiques ? La partie nord de la Bretagne est plus agricole que le Sud (cf : Annexe 3). L'utilisation des antibiotiques par les exploitations agricoles pourraient laisser supposer une prévalence d'infections bactériennes plus élevée ou de souches plus résistantes. Les précédentes études le démontrent (132).

Ces populations sont-elles plus demandeuses d'antibiotiques afin de continuer leurs activités car souvent celles-ci ont des niveaux de revenus plus faibles que les autres classes ?

C) L'aspect pathologique :

Par la suite il a été décidé d'analyser la prescription d'antibiotiques en fonction de 2 grandes pathologies : la BPCO et l'asthme. L'idée est venue par le constat dans la pratique officinale que les praticiens préconisent très souvent des antibiotiques dans ces 2 pathologies. L'objectif est ici de voir si la prescription dans ces deux pathologies peut participer à expliquer l'utilisation générale des antibiotiques.

1. La BronchoPneumopathie Chronique Obstructive :

Les données ont été récoltées par un service de l'assurance maladie : la Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie. La recherche s'est basée sur les patients ayant reçu un traitement de la BPCO issus des codes ATC sélectionnés par moi-même. Les principes retenus sont ceux utilisés fréquemment en pharmacie d'officine.

Pour information voici la liste des médicaments retenus : l'Ombrez breezhaler ®, l'Oslif breezhaler®, l'Atrovent® (solution pour nébulisation et suspension pour inhalation), le Bronchodual®, les Spiriva respimat® et handihaler®, l'Anoro ellipta®, le Flebrato ellipta®, l'Incruse ellipta®, le Laventaire ellipta®, le Seebri breezhaler®, le Spiolto Breezhaler®, le Striverdi respimat®, le Trelegy ellipta®, le Trimbaw® et l'Ultibro Breezhaler®.

Cartographie par territoire de 1^{er} recours (tous prescripteurs)

6

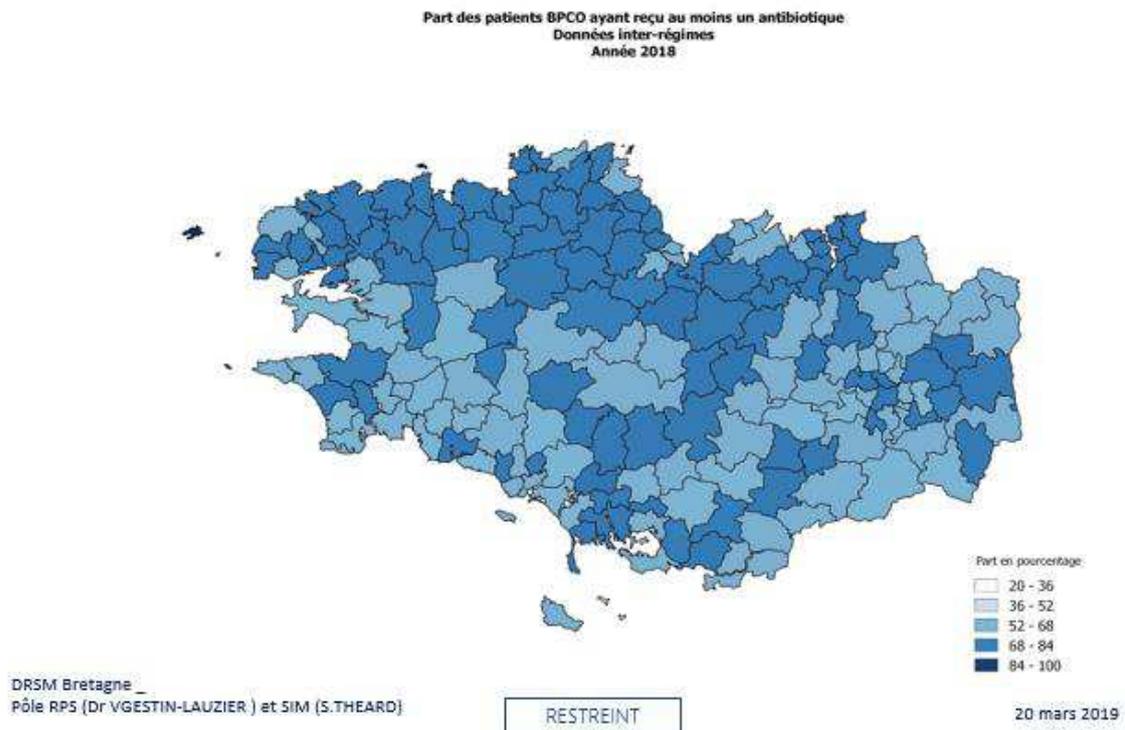


Figure 29 : Cartographie représentant la part des BPCO ayant reçu au moins un traitement antibiotique en 2018.

L'analyse de la cartographie précédente, indiquée Figure 29, montre toujours les mêmes fractures Nord/Sud et à degré moindre Ouest/Est. Cette cartographie coïncide parfaitement à l'exception de la région Quimpéroise, à celle de la consommation générale d'antibiotiques ; ce qui permet de supposer que la consommation d'antibiotiques dans le cadre des BPCO influe la consommation générale des antibiotiques de façon certaine. Les chiffres montrent ici une utilisation d'au moins 1 antibiotique sur l'année 2018 chez 7 patients sur 10 BPCO, pour la partie nord de la Bretagne. (cf : Annexe 4)

Il pourrait ici être intéressant d'étudier les raisons qui poussent le médecin à prescrire l'antibiothérapie et ainsi d'évaluer si l'usage des antibiotiques est justifié vis-à-vis des caractères cliniques. Il est intéressant de rappeler que les antibiotiques ne sont nécessaires qu'en cas d'apparition de sécrétions pulmonaires verdâtres et d'une dyspnée au repos ou au moindre effort (133).

L'étude pourrait être approfondie en cartographiant le nombre de traitement antibiotiques, à l'échelle des bassins de vie, chez les patients atteints de BPCO aux critères retenus pour notre étude (Traitement de la BPCO + un traitement antibiotique) pour l'année 2018.

De plus peu de données existent sur la prévalence des BPCO d'un point de vue diagnostic à l'échelle de la Bretagne voir même de la France. Il serait intéressant de réaliser une enquête auprès des médecins généralistes afin de pouvoir établir des données sur des critères diagnostic BPCO en s'intéressant à la patientèle de chaque généraliste.

Critiques des données reçues :

Ici il faut noter que les données reprennent les quantités de prescriptions et que ceux-ci peuvent être biaisés dans le cas où les médecins ne respectent pas les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Par exemple certains médicaments indiqués dans la BPCO peuvent être utilisés en traitement de l'asthme ce qui constitue du mésusage.

Les données reçues pour la BPCO sont représentatives de l'année 2018 contrairement aux données de consommation d'antibiotiques qui elles représentent l'année 2016 ce qui laisse un décalage.

Les données sont quant à elles rapportées à l'ensemble des prescripteurs comme pour la consommation d'antibiotiques.

2. L'asthme :

L'asthme constitue l'une des principales maladies affectant les voies respiratoires inférieures en France. En effet, plus de 4 millions de français sont touchés par cette pathologie. L'utilisation des antibiotiques demeure très importante en nombre chez les asthmatiques. Par exemple une étude révèle que plus de 73 % des enfants ayant reçu un traitement pour l'asthme ont reçu également un traitement antibiotique contre 35 % pour les enfants qualifiés de non asthmatiques (134).

Cela laisse supposer que l'asthme constitue un facteur de recours aux antibiotiques en médecine générale. Qu'en est-il au niveau de la Bretagne ?

Les données obtenues via le service de la Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie témoignent de données proches (62% environ) pour la Bretagne. (cf

Annexe 4) Ici l'ensemble de la population ayant reçu un traitement pour l'asthme est intégré contre l'intégration seulement de la population d'enfant < 18 ans pour l'étude précédemment citée (135).

La consommation d'antibiotiques pour la population générale bretonne est de 27.5 %. Chez la population asthmatique, le taux d'utilisation est largement supérieur ce qui permet de dire que les asthmatiques utilisent beaucoup plus d'antibiotiques que la population « non asthmatique ».

D'un point de vue cartographique, le constat est plus difficile car l'usage d'un antibiotique pour la population de patients asthmatiques est plutôt homogène sur le territoire breton, ce qui contraste avec les précédentes fractures décrites (Figure 30).

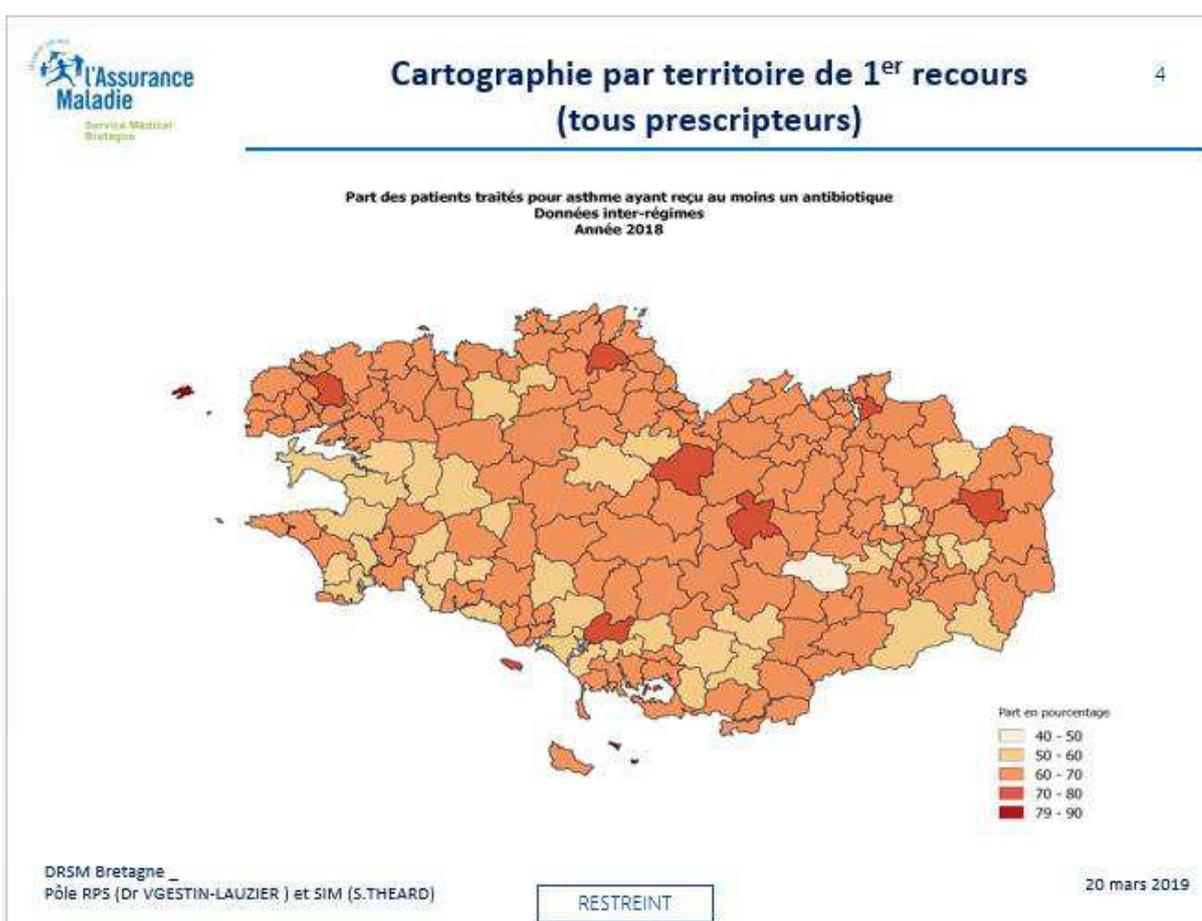


Figure 30 : Cartographie des patients traités pour l'asthme ayant reçu au moins un traitement antibiotique.

L'asthme semble être un facteur de prescription d'antibiotiques en Bretagne. Il serait donc intéressant de cibler les messages relatifs au bon usage sur l'utilisation d'antibiotiques

chez l'asthmatique, car les patients asthmatiques ne sont pas plus concernés par les pathologies bactériennes que les patients non asthmatiques.

S'intéresser aux facteurs poussant le médecin à prescrire semble être pertinents tels que la peur d'aggravation des symptômes ou l'association des symptômes ORL à des corticoïdes inhalés.

Afin de mieux utiliser les antibiotiques, une formation pourrait être judicieuse.

Critiques des données :

Les critiques sont les mêmes que pour la BPCO.

Pour information on notera que les médicaments retenues pour qualifier un patient d'asthmatique sont : les différents dosages du Flixotide®, le Foradil®, les différents dosages du Sérétide®, les différents dosages du Pulmicort®, le Miflasone®, le Miflonil®, le Qvar®, le Duoresp spiromax®, les Gibiter®, les différents dosages de l' Innovair® et de l' Innovair Nexthaler®, les différentes dosages du Symbicort®, le Serevent®, l'Alvesco®, l'Asmelo®, le Novopulmon®, l'Armanex®, les différents Beclojet® et Beclospray®, le Becotide®, l'Ecobec®, le Bemedrex® et l'Asmabec®.

Partie 3 : Les possibilités d'améliorations :

I- La prescription médicale en médecine de ville (6) :

Les antibiotiques sont principalement utilisés pour trois grandes sphères en pathologies humaines : Les infections ORL, les infections respiratoires basses et les infections urinaires. C'est pourquoi il semble pertinent de se pencher sur certains types de ces pathologies telles que les infections respiratoires supérieures avec l'angine, les douleurs dentaires et les cystites non compliquées.

A) Les infections respiratoires supérieures :

Une prescription d'antibiotiques pour une cause virale est irrationnelle. Cependant les taux de prescriptions d'antibiotiques, pour des motifs de consultations tels que la rhinopharyngite, la grippe et la pharyngite, se maintiennent à des taux allant de 10 à 25 % (136). Il s'agit ici de bien suivre les recommandations, dans ces pathologies. Aucun antibiotique est indiqué dans les recommandations de 2011, de la HAS (Haute Autorité de Santé) ou de la SPILF (Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française). Les traitements locaux seront ceux dispensés dans le cadre du conseil officinal.

Ces taux de prescriptions diminuent dans les rhinopharyngites ce qui est confirmé par les précédentes études publiées (137) (138). Certains facteurs tels que la présence de sécrétions purulentes, l'intensité et la durée de la fièvre, l'otalgie et la durée d'évolution des symptômes constituent les principales causes de divergence vis-à-vis des recommandations (139).

Pour les autres infections des voies respiratoires supérieures, il est important de bien faire la différence entre l'aspect viral et l'aspect bactérien qui fera diverger la prise en charge (140).

Les angines :

Les TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) des angines :

Il s'agit de tests de dépistage qui fournissent des résultats rapides sur l'étiologie de l'angine. Elles permettent de discriminer les angines à streptocoque de type A dans les symptomatologies caractéristiques des angines.

<u>Angine virale</u>	<u>Angine bactérienne</u>
Présence de toux	Absence de toux
Symptômes progressifs.	Symptômes brusque avec fièvre élevée.
Autres symptômes : rhume, conjonctivite	Adénopathies.
Pas de saisonnalité.	Exsudats et atteintes amygdaliens.
Peu de douleurs lors de la déglutition.	Douleurs à la déglutition.

Tableau 30 : Caractéristiques des angines virales et bactériennes (141)

Pour cela, les angines peuvent être dépistées par les TROD (141). Cependant leurs utilisations restent très faibles dans la population médicale alors qu'il s'agit d'un outil pertinent dans l'usage de la bonne prescription d'antibiotique (142). La remise de ces tests est gratuite, il n'y a pas de freins financiers à leur utilisation. Un certain nombre de médecins généralistes (76,8 %) les considèrent comme « inutiles à la décision », cependant leur utilisation permet de réduire la prescription d'antibiotiques (143). Les données, quant à l'utilisation des antibiotiques dans le cadre d'angine, sont en faveur d'une surutilisation avec par exemple une étude américaine qui témoigne d'une prescription d'antibiotique de 72,4 % avec un taux de diagnostic à streptocoque A à 18 % (144).

Le pharmacien d'officine pourrait ici avoir son rôle à jouer en mettant en action les TROD à l'officine. Cela permettrait, à l'officine, après évaluation d'un score de Mc Isaac (cf Annexe 5), adapté de réaliser un TROD, et de répartir les angines en 2 catégories, celles positives nécessitant une consultation chez le médecin et celles négatives résultant d'une prise en charge symptomatique dans le cadre du conseil officinal.

Dans l'hypothèse où un TROD serait réalisé à l'officine : le score de Mc Isaac serait modulé en éliminant le critère diagnostique relatif à l'exsudat amygdalien. Concernant la présence de ganglions, elle serait évaluée après interrogatoire du patient. Un seuil de

score supérieur ou égal à 3 permettrait alors d'éviter une surutilisation des tests d'orientation diagnostique. Celle-ci permettrait : de diminuer l'encombrement des salles d'attentes pour des pathologies ne nécessitant pas de recours médicaux et donc d'aider à une meilleure prise en charge notamment dans les déserts médicaux ou en tensions médicales.

De plus, la réalisation de ce test permettrait de réduire les coûts pour l'assurance maladie. Ceci permettrait de réduire la pression exercée sur le médecin quant à la prescription d'antibiotiques en fixant un coût de réalisation du TROD inférieur à celui d'une consultation médicale. Cependant la réalisation des TROD nécessiterait une formation initiale et continue identique à celle dispensée aux médecins et biologistes afin de pouvoir les réaliser de façon optimale.

Au cours de la rédaction de cette thèse, le comité interministériel pour la santé de mars 2019 a permis une avancée en matière d'antibiothérapie pour les années à venir (145). Le TROD pour les angines sera remboursé et effectué par les pharmaciens d'officine. Il reste maintenant à voir les conditions que devront respecter les patients pour pouvoir être pris en charge dans les officines françaises.

B) Les douleurs dentaires (146) :

Les douleurs dentaires fréquemment rencontrées en médecine de ville sont de deux grands types : la douleur dentaire avec la pulpite aiguë et l'infection dentaire mieux connue sous le nom d'abcès dentaire. A ce sujet une thèse rédigée par une étudiante rennaise (146) montre une mauvaise utilisation des antibiotiques par la population médicale.

1. La pulpite dentaire :

La pulpite dentaire est une complication de la carie dentaire qui se définit par une inflammation de la pulpe dentaire se traduisant par des douleurs brusques et intenses (147).

En effet, 60 % des praticiens déclaraient lors de leur questionnaire prescrire des antibiotiques dans le cadre de la douleur dentaire en l'absence de signe d'infection. Ces chiffres témoignent d'une mauvaise utilisation des antibiotiques. Les raisons de cette prescription ont ensuite été analysées : habitude de prescrire pour les douleurs dentaires et l'intensité de la douleur. Cependant cette pathologie ne nécessite pas de prescriptions

d'antibiotiques. Ces données démontrent donc une prescription inappropriée d'antibiotiques. Cette mauvaise utilisation est également décrite dans les publications concernant la pratique des chirurgiens-dentistes (148), (149). Les conditions nécessitant une prescription d'antibiotiques sont donc les symptômes associés tels qu'une fièvre élevée, une inflammation des ganglions ou les différents symptômes témoignant d'une dissémination de l'infection.

Les données ressortant de ces études laissent supposer qu'une formation continue sur l'antibiothérapie en pratique bucco-dentaire est nécessaire afin de diminuer l'antibiorésistance. Les ROSP constituent de bons moyens d'accompagner les prescripteurs vers un usage raisonné des antibiotiques, comme en témoignent les résultats issus des prescriptions médicales (150). Il n'existe pas de ROSP pour les chirurgiens-dentistes, leur création pourrait améliorer l'utilisation des antibiotiques en pratiques bucco-dentaires, car les chirurgiens-dentistes constituent une part non négligeable des prescripteurs d'antibiotiques.

2. L'abcès dentaire :

Elle se définit par une infection d'une dent ou d'une gencive avec formation de pus à risque de complication (151).

L'étude menée dans la thèse précédemment citée démontre en règle générale un recours trop précoce à l'antibiothérapie curative. Lors d'un abcès dentaire, un avis du chirurgien-dentiste est primordiale, il semblerait donc que ce soit les professionnels les plus à même de prescrire des antibiotiques dans cette indication. De plus les recommandations préconisent une intervention mécanique et non un traitement antibiotique sauf si nécessité d'après le diagnostic effectué. Les données issues des publications démontrent que les dentistes eux-mêmes ont trop recours aux antibiotiques (152), (153).

De plus, les résultats témoignent d'un décalage entre la prescription des médecins et celles issues des recommandations (146). En effet, les médecins ont recours pour beaucoup à des antibiothérapies inadaptées telles que les associations « amoxicilline + acide clavulanique » et « spiramycine + métronidazole » alors que ceux-ci ne sont que des traitements de 2^{ème} intention. Ces indications sont donc une cause réelle de mésusage d'antibiotiques en médecine de ville d'autant plus que l'amoxicilline + l'acide clavulanique est un traitement à fort taux de sélection de résistance.

Ici encore les constats sont identiques avec un manque de suivi des recommandations françaises et une utilisation inappropriée des antibiotiques, on peut ici s'interroger sur l'intérêt d'une formation continue plus adaptée en matière bucco-dentaire.

C) Les infections urinaires :

L'appareil urinaire est fréquemment contaminé par des bactéries commensales de la flore cutanée, digestive ou vaginale chez la femme. Une simple colonisation n'est pas forcément signe d'infection cependant la proximité de la flore digestive explique le grand risque de contamination. Il existe donc différents types d'infections urinaires dont seules les cystites aiguës simples, les cystites aiguës à risque de complication, les cystites aiguës récidivantes et certaines urétrites sont diagnostiquées chez les praticiens de ville. Chez les hommes, les prostatites et de manière générale les pyélonéphrites sont-elles l'affaire de spécialistes et concernent peu la prescription du médecin généraliste.

Les cystites :

L'incidence des cystites en France est de 3 à 4.4 millions par an avec probablement 90 % de celles-ci chez les femmes âgées entre 18 et 65 ans (154). Ces données confirment l'hypothèse de l'augmentation de l'utilisation des autres antibiotiques prescrits pour cette classe de la population à l'échelle de la Bretagne. Cependant devant des symptômes fréquemment décrits par les patients : douleurs, brûlures à la miction, fréquence d'émission d'urines élevée et pollakiurie l'utilisation des antibiotiques reste surutilisée ou non adaptée (155).

Une étude menée au Etats-Unis témoigne d'une mauvaise utilisation des fluoroquinolones, famille d'antibiotique pourvoyeuse de résistance, pour les infections urinaires non compliquées de la femme. 49 % des prescriptions analysées dans cet échantillon concernaient des fluoroquinolones qui constituent le traitement de seconde intention aux Etats-Unis (156). Les chiffres retrouvés dans l'étude précédente concordent avec une évaluation d'une autre base de données américaine (157). Cette étude au-delà d'évaluer les types d'antibiotiques utilisés pointe d'autres sources de mauvaises utilisations.

Ainsi pour quatre familles d'antibiotiques aucune durée d'utilisation correspondant aux recommandations ne coïncide avec la vraie utilisation en pratique. Il y a donc mésusage en ne respectant pas les bonnes durées de prescriptions à l'exception des bêta-lactamines. La durée de prescription issue des recommandations américaines est signalée par une flèche rouge (Figure 31).

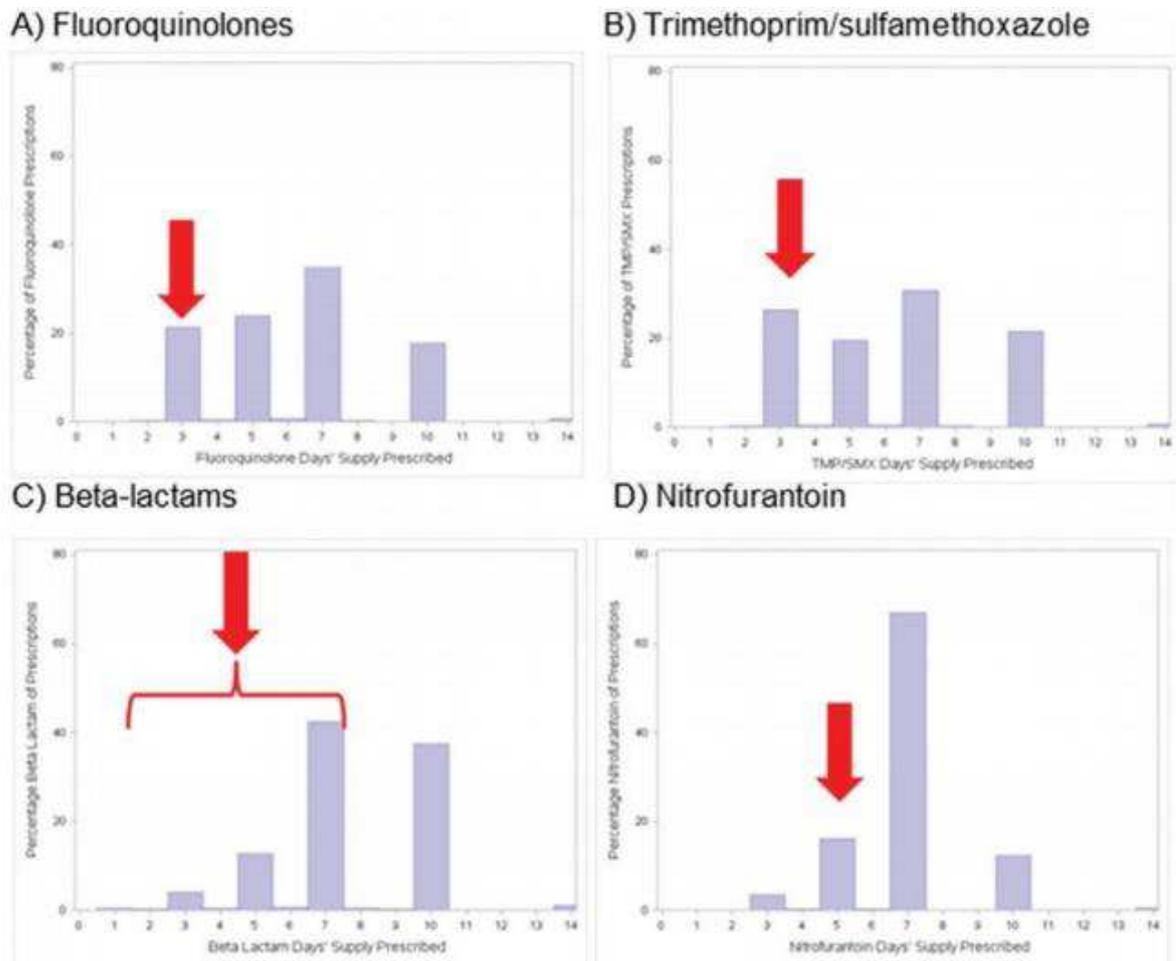


Figure 2. Antibiotic treatment duration for the most common antibiotics used to treat urinary tract infections. Duration truncated to 14 days. Appropriate treatment durations according to the clinical practice guideline are as follows: 3 days for fluoroquinolones, 3 days for trimethoprim/sulfamethoxazole, 3–7 days for beta-lactam antibiotics, and 5 days for nitrofurantoin; each of the guideline-endorsed treatment durations is denoted by a red arrow.

Figure 31 : Mésusage des antibiotiques aux USA (157)

Le même constat est posé, pour la population espagnole, avec un usage correct des traitements anti-infectieux pour les cystites non compliquées à 17,7 % (158).

Pour la France, les données issues d'une étude de 2010 se référant aux recommandations en vigueur témoignent de résultats aussi mauvais. L'étude consistait en

l'interprétation d'analyses d'urine de patients ayant une infection urinaire. 20 % des prescriptions d'antibiotiques étaient adaptées et suivaient les recommandations officielles de la SPILF, les autres étant inadaptées pour un traitement de 1^{ère} intention. Les 10 % restants reflétaient une prescription du bon antibiotique mais à une posologie ou une durée inadaptée donc potentiellement sélectionnant de la résistance. La cystite était la pathologie pour laquelle les recommandations étaient les moins bien suivies, or il s'agit de la cause de diagnostic la plus fréquente avec notamment une prescription importante de fluoroquinolones (159).

II- Les anomalies liées à la prescription :

A) La durée et les doses administrées :

La durée et les doses administrées relèvent également d'un meilleur usage des antibiotiques. Le pharmacien d'officine pourrait ici avoir un rôle à jouer de par son rôle de dispensateur. En effet, les prescriptions arrivant à l'officine ne sont pas toujours conformes en termes de posologie et de durée de traitement par rapport à l'indication transmise par le patient. Le Dossier Médical Partagé (DMP) peut ici avoir une perspective d'amélioration avec la mise à disposition du diagnostic médical. Le pharmacien pourrait alors formuler des interventions pharmaceutiques de non adéquation aux recommandations. Ceci permettrait des économies en diminuant les récurrences d'infections et le recours aux antibiotiques de 2^{ème} ou 3^{ème} intention. Une telle mesure permettrait de lutter contre l'antibiorésistance en agissant sur certains leviers d'actions tels que la durée et la fréquence des prescriptions, la molécule et la posologie utilisée.

Une utilisation à dose infra-thérapeutique peut alors engendrer de la résistance aux antibiotiques. Ainsi selon une étude réalisée en Ecosse près de 20 % des traitements antibiotiques chez l'enfant jusqu'à 16 ans étaient à une dose infra-thérapeutique (160). D'autres études confirment cette observation avec parfois des taux beaucoup plus importants allant jusqu'à 89 % (161).

Ce constat a été décrit pour différents types d'antibiotiques comme les quinolones et les fluoroquinolones (162), pour les bêta-lactamines dont l'amoxicilline (163), (164) ou l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique et également pour les macrolides (165).

Par exemple dans le cas des angines, une étude montre que les français sont exposés à des doses infra thérapeutiques, sous doses qui favorisent la résistance (166).

Pour le médecin, des logiciels d'aide à la prescription sont possibles tels qu'Antibiocliv ® qui se base sur les recommandations existantes. Une étude pourrait ici être menée afin de comprendre les raisons qui peuvent pousser à une prescription infra-thérapeutique comme le risque d'effets indésirables, un manque de connaissance des recommandations ou toutes autres raisons.

Le rôle du pharmacien semble évident, il doit veiller à une utilisation à la bonne posologie du traitement prescrit par le médecin. Dans le cas présent, il serait possible de formuler des interventions thérapeutiques de bon usage des antibiotiques en cas de non cohérence entre l'indication et la posologie prescrite. Il serait ici intéressant soit de généraliser le recours à l'appel du médecin en cas de non-conformité, soit à terme de laisser la possibilité aux pharmaciens de modifier la posologie en fonction de l'indication sous réserve d'avoir le diagnostic par exemple par le biais du DMP.

B) Une prescription d'antibiotique non adaptée en 1ère intention :

Dans les cas où une antibiothérapie est nécessaire, il peut également se poser le choix de la mauvaise molécule qui ne figure pas en 1^{ère} intention. Ainsi cela révèle une mauvaise utilisation des antibiotiques potentiellement par un défaut de connaissance des recommandations ou alors une utilisation volontairement erronée. Cette donnée a été mise en évidence par une étude canadienne (167).

III- Les améliorations possibles :

A) Les prescriptions différées d'antibiotiques (PDA) :

La prescription différée d'antibiotiques consiste à remettre au patient une ordonnance d'antibiotiques que celui-ci aura sous la main en cas d'aggravation ou d'apparitions de symptômes que le médecin lui aura expliqué (168).

Cette pratique permet 2 avantages : une prescription symptomatique en cas de doute du médecin sur l'origine de la pathologie virale ou bactérienne et la remise d'une prescription d'antibiotiques limitant le recours à une deuxième consultation. Cependant cette pratique présente cet avantage qui peut devenir une controverse. En effet, 2 cas de figures sont possibles :

- 1) Le patient respecte les recommandations du médecin et n'utilise l'antibiotique que dans les situations décrites par le praticien. = Bon usage des antibiotiques et réduction de l'antibiorésistance.
- 2) Le patient n'écoute pas les recommandations du médecin pour différentes raisons et consomme ses antibiotiques sans attendre l'évolution des symptômes. = Mésusage des antibiotiques et accroissement de la pression de sélection.

Une étude réalisée par un étudiant médecin grenoblois lors de sa thèse (169) démontre qu'environ la moitié des patients avait respecté les recommandations médicales mais 20 % avait mal utilisé les antibiotiques (durée de traitement inférieure à celle prescrite ou non-respect du délai avant le recours à l'antibiotiques), ce qui laisse un résultat mitigé, dans ce cadre, pour une amélioration de l'usage des antibiotiques.

De plus l'aspect prescription peut également amener à un mésusage. Seules 60 % des prescriptions comportaient les délais nécessaires à attendre avant d'avoir recours à l'antibiothérapie ou les symptômes nécessitant une antibiothérapie. Dans le cas où une telle pratique est réalisée, il faut formaliser par écrit pour le patient les raisons et le délai nécessitant une antibiothérapie.

D'un point de vue amélioration possible, le concept de la PDA est intéressant cependant il est difficile de responsabiliser le patient sur l'usage personnel des antibiotiques comme le montre les perceptions des patients de l'antibiotique. Une possibilité pour le médecin de mettre en pratique la PDA serait de transmettre à la pharmacie du patient une ordonnance dématérialisée avec la prescription d'antibiotiques par le biais d'adresse mail sécurisée. La prescription serait transmise à la pharmacie que le patient reconnaît comme sa pharmacie habituelle. Le rôle du pharmacien serait d'attendre le délai précisé par le médecin avant de remettre les antibiotiques au patient. Cette hypothèse semble possible à mettre en œuvre car l'ensemble des pharmacies bretonnes possède une adresse mail sécurisée d'après les données de l'URPS pharmacie (170). Il faudrait cependant créer une liste des contacts pour que les médecins puissent transmettre leurs prescriptions.

Cependant une question persiste avec l'évolution du règlement général sur la protection des données (RGPD) qui complique aujourd'hui l'envoi de données patients type ordonnance via les messageries sécurisées.

B) L'automédication par les antibiotiques, une attitude à bannir :

Des études témoignent d'une automédication par les patients dans de nombreux pays européens (171). Ces données d'automédication se superposent parfaitement aux données d'utilisations d'antibiotiques au niveau européen. Cependant l'étude citée ci-dessus ne révèle pas les données pour la France. Ici il est important de préciser que tous les antibiotiques disponibles sur le marché français le sont uniquement en présence d'une prescription médicale. Cela limite donc les risques d'utilisation sur simple demande à la pharmacie contrairement à certains pays européens tels que l'Espagne (172). Une étude à l'échelle française pourrait ainsi permettre d'évaluer cette automédication.

Une enquête réalisée pour une thèse d'un étudiant nantais aborde le problème à l'échelle des Pays de Loire. Selon cette étude, 25 % de la population étudiée avouait pratiquer de l'automédication par des antibiotiques présents d'une antibiothérapie précédente (173). On peut ici imaginer 2 hypothèses : soit le patient n'a pas bien respecté son traitement précédent en terme de durée, soit la prescription du médecin ne suivait pas bien les recommandations car le boitage de l'industrie pharmaceutique respecte plutôt bien les durées d'antibiothérapie. Les recommandations européennes préconisent de bannir cette automédication comme en témoignent les informations émises par le centre européen de contrôles des infections (ECDC) (174).

Le pharmacien et le médecin ont ici des messages clairs à diffuser :

- Ne jamais s'auto-médicamenter par des traitements antibiotiques prescrits pour une utilisation précédente. Cette règle pourrait par ailleurs s'étendre à tout traitement prescrit lors d'une visite précédente chez le médecin.
- Toujours bien respecter la durée, la posologie et la fréquence des prises des traitements antibiotiques prescrits.

Il s'agit ici de bien faire comprendre aux patients, qu'un traitement est prescrit dans une indication après une évaluation médicale et que tout symptôme qui survient par la suite même en cas de ressemblance à un précédent ne veut pas dire qu'il s'agit de la même pathologie. En résumé, à un symptôme diagnostiqué à un temps t correspond un traitement prescrit pour ce temps t.

D'un point de vue écologique, il est du devoir du pharmacien de rappeler que tout médicament non utilisé au cours d'un diagnostic aigu doit être rapporté à sa pharmacie afin de l'éliminer selon les filières adaptées type Cyclamed.

Une dispensation à l'unité des traitements antibiotiques semble être pertinente d'un point de vue théorique, cependant deux problèmes resteront présents. Le premier est l'observance du traitement par le patient qui ne peut être corrigée que par une explication au comptoir de son importance, le second est le non-respect des temps de traitements issus des recommandations. De plus, les conditionnements réfléchis par l'industrie pharmaceutique sont dans la majorité prévus pour répondre aux recommandations émises par la SPILF.

C) La perception des campagnes de prévention :

Les campagnes de prévention ont montré une diminution de l'usage des antibiotiques dans les années suivant une campagne puis une stagnation voire une légère augmentation de leurs usages.

La population a connu les 2 grandes campagnes d'information sur les antibiotiques à savoir : « les antibiotiques c'est pas automatique » et « Utilisé à tort, ils deviennent moins forts ». Pour bon nombre de patients, la première campagne a été utile et à modifier les comportements en matière d'antibiothérapie ? Cependant une part trop importante de la population ne respecte pas encore les durées de traitements. Il faut donc renouveler et persévérer par de nouvelles campagnes de sensibilisation afin de chercher à faire comprendre à un maximum de personnes l'intérêt de bien respecter le traitement.

Cependant il existe un décalage entre la perception du patient et du médecin sur la modification du comportement en matière d'antibiothérapie. Les patients estiment que ce sont eux qui modifient leurs comportements, tandis que les médecins estiment que les

patients continuent à exercer une pression pour obtenir des antibiotiques. Ce décalage laisse supposer un problème de compréhension entre les patients et leurs médecins en matière d'antibiothérapie. Ici les campagnes réalisées par le CCLIN (Centre de coordination des comités de lutte contre les infections nosocomiales) : « Les antibiotiques bien utilisés, tous concernés » et « Les antibiotiques c'est quand il faut, comme il faut, juste ce qu'il faut » semblent être un outil de communication intéressant car mettant en avant l'intérêt de la non prescription des ATB et l'intérêt du respect du traitement. Il serait intéressant de relayer cette campagne sur les télévisions nationales et les réseaux sociaux français (175).

D) La pression des patients sur le médecin :

La pression des patients pour l'antibiothérapie concerne principalement les parents pour leurs enfants.

Les études révèlent qu'un tiers des parents attendent une antibiothérapie en allant chez les médecins (176) et une faible partie 5 % insiste auprès du médecin pour avoir une prescription d'antibiotiques (177). Les raisons possibles de cette pression sont vraisemblablement de 2 types comme le décrit un étudiant lillois dans sa thèse (178) :

- Les représentations de l'antibiothérapie et la pathologie : Impression de guérison accélérée sous antibiotiques, peur que l'infection s'aggrave.
- Une vraie pression du patient : volonté de ne pas revenir pour une consultation ultérieure, recherche de la guérison la plus rapide possible.

Cette pression est également décrite par des quotidiens de formation continue lus par les médecins tels que « Exercer » (179).

Pour le médecin, il s'agit ici de maintenir un avis ferme sur la non-prescription d'antibiotiques et d'évaluer l'intérêt d'une nouvelle consultation en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes. Le pharmacien a ici un rôle à jouer en proposant des thérapeutiques symptomatiques visant à améliorer les symptômes et donc à apporter du confort dans la vie du patient. Une coopération médecin-pharmacien doit exister, le médecin devant conseiller au patient d'aller à la pharmacie et le pharmacien devant répondre à la demande du patient. Le pharmacien doit clôturer sa dispensation de conseils pharmaceutiques par la nécessité de retourner voir le médecin en cas de non

amélioration ou d'aggravation de la symptomatologie dans les jours suivant sa prise de médicaments.

De plus une augmentation de la prise en charge officinale des pathologies bénignes non bactériennes contribuerait à diminuer l'attente des prises en charges des patients nécessitant un avis médical.

Conclusion :

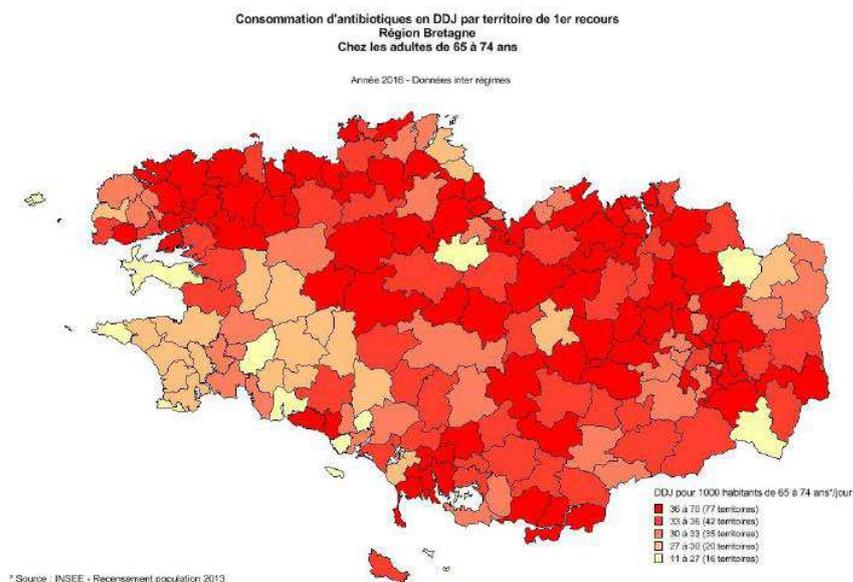
En conclusion, les antibiotiques sont utilisés depuis plus d'un siècle par les patients et les praticiens. Les découvertes en matière d'antibiothérapie ont à chaque fois constitué un immense progrès. Cependant comme à chaque découverte, la résistance aux antibiotiques ne tarde jamais à se montrer. Les indications, les durées, les dosages des antibiotiques en pharmacie officinale varient en fonction des infections à traiter.

Les antibiotiques doivent être utilisés à bon escient, pour préserver leurs efficacités et la bonne santé des populations. L'analyse des données recueillies par la Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie montre une fracture Nord/Sud sur l'usage des antibiotiques en Bretagne. Plusieurs hypothèses faisant varier cette utilisation ont été formulées comme la démographie médicale, les taux de CMU-C, l'utilisation chez les BPCO et les asthmatiques. Cependant l'analyse réalisée ne permet pas de conclure et d'étudier finement les raisons de ces hypothèses. C'est pourquoi, des études complémentaires devront être réalisées afin de confirmer ou d'infirmer les constats posés.

L'antibiorésistance a tué environ 6000 personnes en France en 2018, le phénomène prend de l'ampleur au fur et mesure que les années passent. Ce problème de santé publique peut être en partie maîtrisé par un meilleur usage des antibiotiques avec un respect des doses, des durées, des posologies issues des recommandations des autorités savantes. Il est donc temps d'agir en matière sanitaire car si aucun changement de comportement n'est amorcé dans les années à venir, l'antibiorésistance pourrait être responsable de plus en plus de morts et redevenir la cause numéro une de mortalité dans les pays en voie de développement comme dans les pays développés.

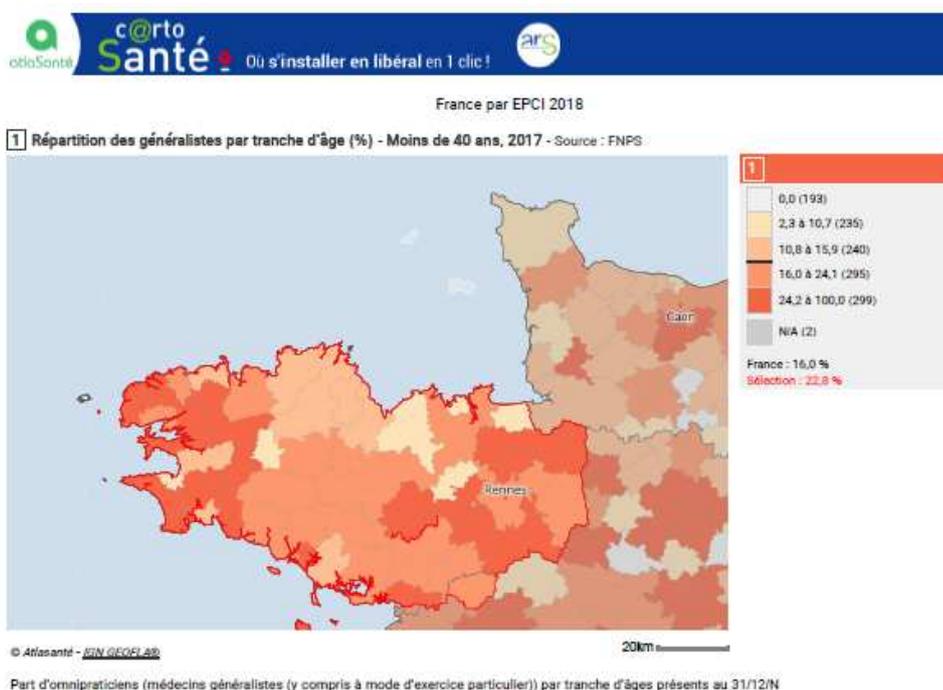
Annexes :

Annexe 1 : Consommation d'antibiotiques en dose définie journalière dans la région Bretagne

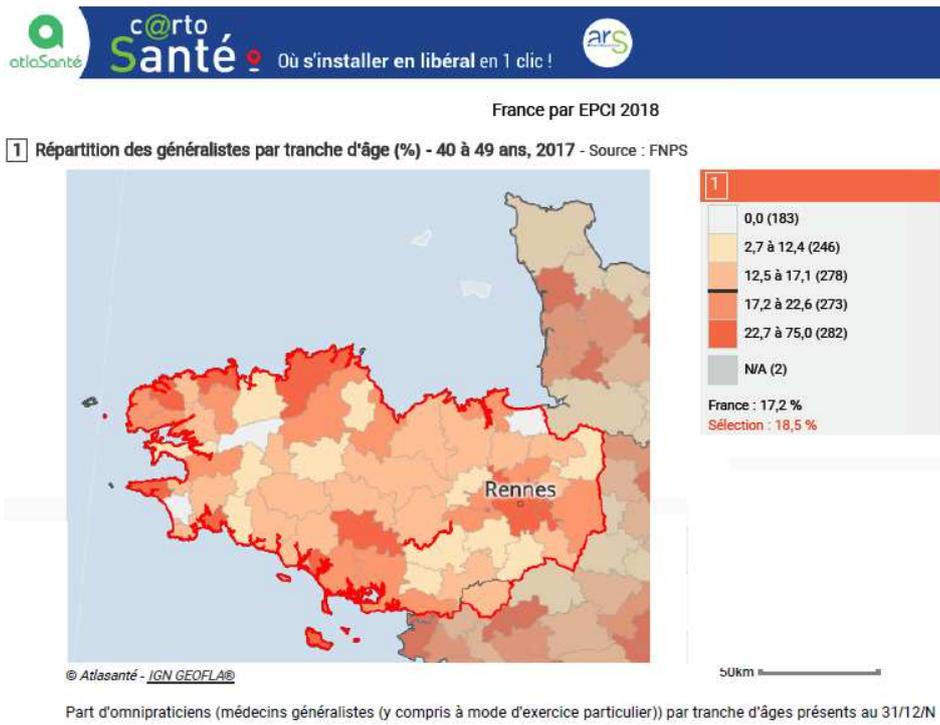


Annexe 2 : Répartition des médecins généralistes par tranche d'âge.

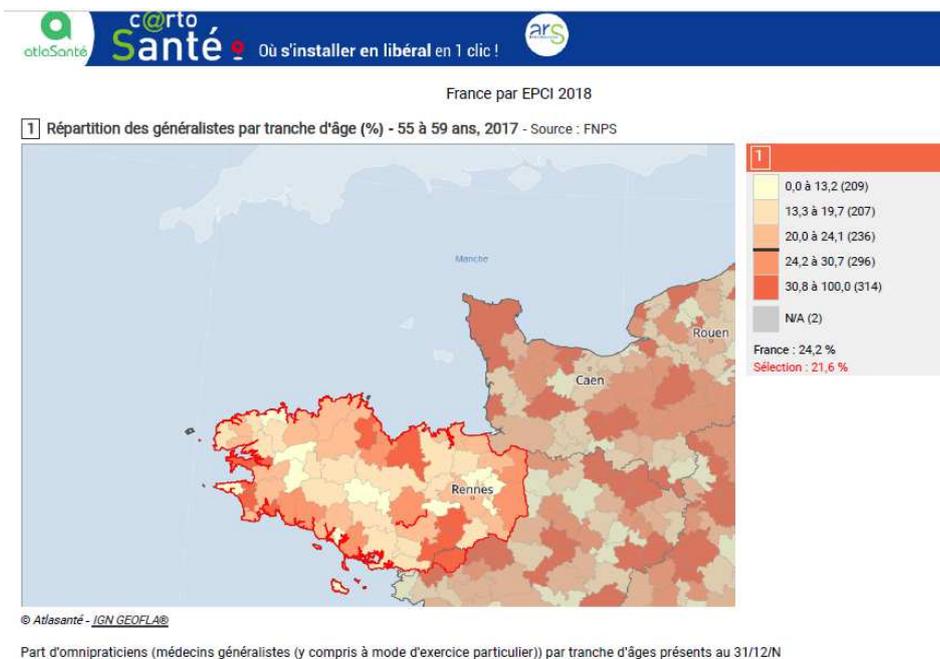
→ Les moins de 40 ans :



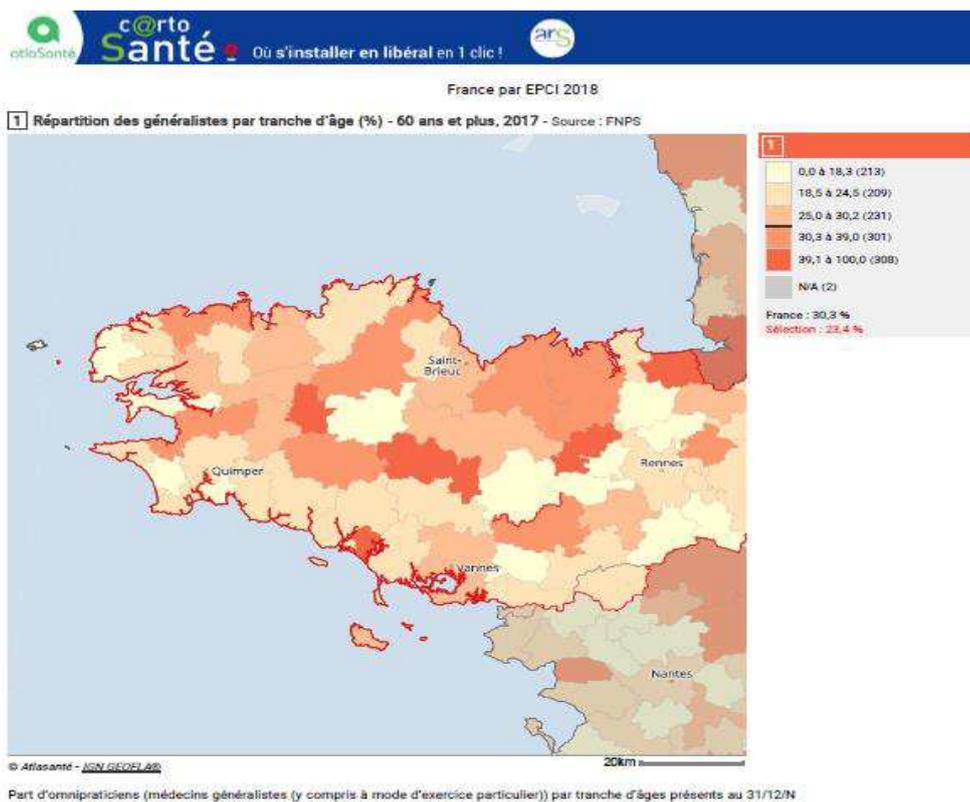
→ Les 40 – 49 ans



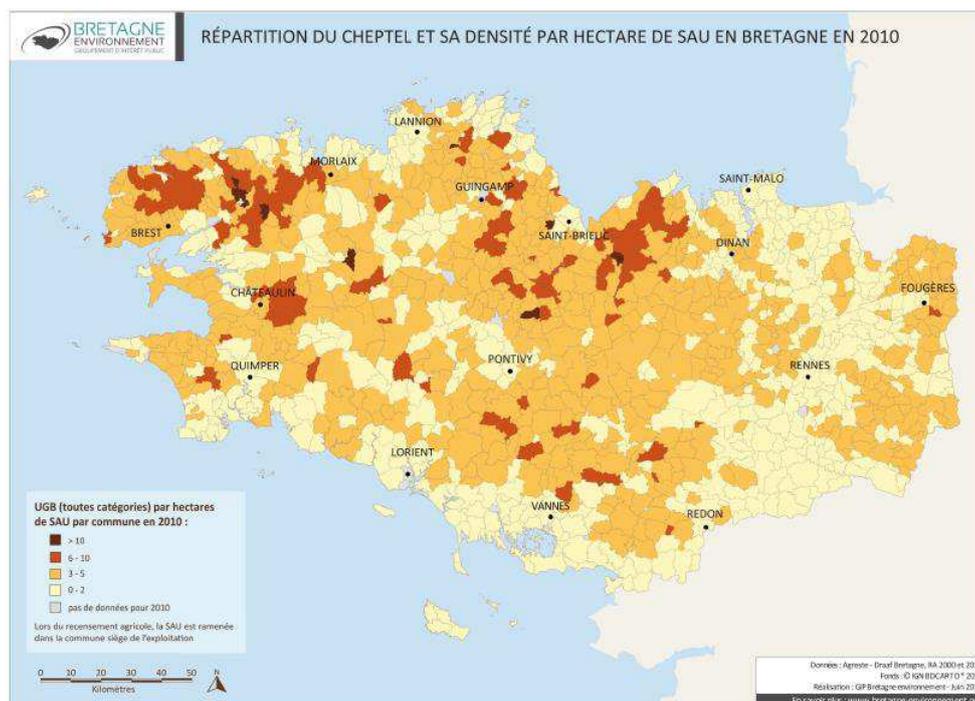
→ Les 55-59 ans :



→ Les plus de 60 ans :



Annexe 3 : Répartition du cheptel et sa densité par hectare de Surface Agricole Utilisable en Bretagne en 2010.



Annexe 4 : Données statistiques de la BPCO et de l'asthme selon les critères cités dans la thèse

Données chiffrées par population cible


3

Patients BPCO				Patients asthmatiques			
Département	Nb de patients	Nb de patients sous antibiotiques	Part des patients sous antibiotiques	Département	Nb de patients	Nb de patients sous antibiotiques	Part des patients sous antibiotiques
022	11348	7840	69,09%	022	25 263	16368	64,79%
029	13474	9296	68,99%	029	35 993	23209	64,48%
035	11177	7515	67,24%	035	38 672	24086	62,28%
056	9727	6462	66,43%	056	31 288	19504	62,34%
Région	45 726	31 113	68,04%	Région	131 216	83 167	63,38%

Patients traités par anti-asthmatique

Département	Nb de patients	Nb de patients sous antibiotiques	Part des patients sous antibiotiques
022	30413	19332	63,56%
029	43218	27225	62,99%
035	47907	29128	60,80%
056	38078	23067	60,58%
Région	159 616	98 752	61,87%

DRSM Bretagne _
Pôle RPS (Dr VGESTIN-LAUZIER) et SIM (S.THEARD)

RESTREINT

20 mars 2019

Annexe 5 : Calcul du Score de Mac Isaac (180)

→ Score de Mac Isaac

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

Annexe 6 : Consommation d'antibiotiques par classe d'âge et par département.

Consommation ATB par classe d'âge et par département 3

(toutes classes ATC J01)

Consommation ATB (J01) en DDJ/1000 hab de la classe d'âge/jour	Dept 22			Dept 29			Dept 35			Dept 56			Région		
	2016	2013	% évol. 2016/2013	2016	2013	% évol. 2016/2013	2016	2013	% évol. 2016/2013	2016	2013	% évol. 2016/2013	2016	2013	% évol. 2016/2013
0 - 4 ans	22,73	25,23	-9,9%	26,61	28,72	-7,3%	22,58	25,22	-10,5%	21,73	24,54	-11,5%	23,47	26,01	-9,8%
5 - 14 ans	18,33	19,36	-5,3%	18,01	19,96	-9,8%	16,15	17,44	-7,4%	15,61	17,79	-12,3%	16,92	18,56	-8,8%
15 - 64 ans	27,14	28,41	-4,5%	26,21	28,27	-7,3%	24,53	26,76	-8,3%	25,05	26,52	-5,5%	25,57	27,42	-6,7%
65 - 74 ans	36,05	34,65	4,0%	33,53	33,71	-0,5%	35,72	33,79	5,7%	34,32	32,77	4,7%	34,82	33,7	3,3%
>74 ans	33,91	35,64	-4,9%	31,32	33,9	-7,6%	34,12	33,93	0,6%	31,49	34,26	-8,1%	32,64	34,37	-5,0%
Total (standardisation sur l'âge)	27,32	28,37	-3,7%	26,42	28,32	-6,7%	25,41	26,85	-5,4%	25,21	26,65	-5,4%	25,96	27,49	-5,6%

Mars 2017

 Consommation d'antibiotiques en DDJ - Année 2016
 Restreint

Bibliographie

1. **Lane N.** *The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) "Concerning little animals"*. Philosophical transactions R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., Vol. 370, p. 1-10. Mars 2014.
2. **Navarre W.W. et Schneewind O.** *Surface Proteins of Gram-Positive Bacteria and Mechanisms of Their Targeting to the Cell Wall Envelope*. Microbiol. Mol. Bio. Rev., Vol. 63, Issue 1, p. 174-229. Mars 1999.
3. **Marraffini L., Schneewind O. et Dedent A.** *Sortases and the Art of Anchoring Proteins to the Envelopes of Gram-Positive Bacteria*. Fig. 1. Peptidoglycan synthesis in *S. aureus*. Microbiol. Mol. Bio. Rev., Vol. 6, Issue 1, p. 192–221. Mars 2006.
4. **Matteï P.J., Neves D. et Dessen A.** *"Bridging cell wall biosynthesis and bacterial morphogenesis"*. Current Opinion in Structural Biology, Vol. 20, Issue 6, p. 749-755. Décembre 2010.
5. **Willey J., Sherwood L. et Woolverton C.** *Microbiologie de Prescott, 5ème édition*. De Boeck Supérieur. 2018.
6. **Egan AJF., Biboy J., Van't Veer I., Breunkink E. et Vollmer W.** *Activities and regulation of peptidoglycan synthases*. Phil. Trans. R. Soc. B., Vol. 370, Issue 1679. Octobre 2015.
7. **Coustumier A.L.** *Hans Christian Joachim GRAM 1853-1938*. Bulletin de la Société Française de Microbiologie. Mai 2015.
8. **Schaechter M., Medoff G. et Eisenstein B.I.** *Microbiologie et pathologie infectieuse*. De Boeck Supérieur. Février 1999.
9. **Jaspard E.** *Métabolisme des bases puriques, des bases pyrimidiques et des nucléotides*. [En ligne]. 2013. Disponible : <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/9BasesNucleotides/1BasesNucleotides.htm>
10. **Moffatt B.A, Ashihara H.** *Purine and Pyrimidine Nucleotide Synthesis and Metabolism*. The arabidopsis book. Avril 2002.
11. **Equipe Pharmaétudes.com.** *Sulfamides antibactériens & associations*. [En ligne]. Disponible : <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/23-sulfamides-associations.pdf>
12. **Equipe Université virtuelle de Tunis.** *Métabolisme des acides nucléiques* [En ligne]. Disponible : <http://www.uvt.rnu.tn/resources-uvt/cours/Biochimie-metabolique/ch11/Chapitre-3/Section-3-1.html>
13. **Messer W.** *The bacterial replication initiator DnaA. DnaA and oriC, the bacterial mode to initiate DNA replication*. FEMS Microbiology Reviews, Vol. 26. Issue 4. p. 355-374. Novembre 2002. Full Text PDF [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/femsre/article-pdf/26/4/355/18125963/26-4-355.pdf>

14. **Equipe Wikipédia.** *Réplication de l'ADN.* [En ligne]. 18 juin 2018. Disponible : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9plication_de_l%27ADN&oldid=149628523
15. **Laursen B.S, Sorensen H.P, Mortensen K.K, Sperling-Petersen H.U.** *Initiation of Protein Synthesis in Bacteria.* Microbiology and Molecular Biology Reviews, Vol. 69, Issue 1, p. 101-123. Mars 2005.
16. **Brock S, Szkaradkiewicz K, Sprinzl M.** *Initiation factors of protein biosynthesis in bacteria and their structural relationship to elongation and termination factors.* Molecular Microbiology, Vol. 29, Issue 2, p. 409-417. Juillet 1998.
17. **OpenStax, Biology.** *Ribosomes and Protein Synthesis.* [En ligne]. Novembre 2018. Disponible : https://cnx.org/contents/GFy_h8cu@11.6:1mA0mJpM@7/Ribosomes-and-Protein-Synthesis
18. **Di Giambattista M. et Cocito C.** *Le ribosome bactérien : structure et fonctions.* m/s 1989, n° 9, p. 662-669. Novembre 1989.
19. **Huter P., Müller C., Arenz S., Beckert B. et Wilson D.** *Structural Basis for Ribosome Rescue in Bacteria.* Trends in Biochemical Sciences, Vol. 42, n°8, p. 669-680. Août 2017.
20. **Equipe Lumenwaywaker.** *Prokaryotic Translation.* Biology for Majors I [En ligne]. Disponible : <https://courses.lumenlearning.com/wm-biology1/chapter/prokaryotic-translation/>
21. **Equipe MémoBio.** *Antibiotiques : mécanisme d'action et de résistance.* [En ligne]. Disponible : http://www.memobio.fr/html/bact/ba_an_atb.html
22. **Equipe Acadpharm.** *Antibiotique.* Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. [En ligne]. Disponible : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Antibiotique>
23. **Equipe Haute Autorité de Santé.** *La règle des 5B.* [En ligne]. Disponible : <https://www.has-sante.fr/guide/SITE/5B.htm>
24. **Gachelin G.** *Fleming: découverte de la pénicilline.* Encyclopædia Universalis. [En ligne]. Disponible : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/fleming-decouverte-de-la-penicilline/>
25. **Equipe ANSM.** *La consommation d'antibiotiques en France en 2016.* [En ligne]. Décembre 2017. Disponible : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>
26. **SPILF, SFP, GPIP.** *Recommandations de Bonne pratique : Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant.* [En ligne]. Novembre 2011. Disponible : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>

27. **Centre hospitalier de Tourcoing.** *Antibiothérapie curative de l'adulte - 2017, protocoles et fiches techniques (version 10)*. [En ligne]. Avril 2017. Disponible : <http://www.infectio-lille.com/Antibiotiques/atb-mini-tourcoing.pdf>
28. **SPILF, AFSSAPS, SPLF.** *Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte*. [En ligne]. Juillet 2010. Disponible : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf
29. **SPILF.** *Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte*. [En ligne]. Décembre 2015. Disponible : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
30. **AFSSAPS.** *Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire*. [En ligne]. Juillet 2011. Disponible : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2011-afssaps-Reco-buccodentaire.pdf
31. **AFSSAPS.** *Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées*. [En ligne]. Octobre 2008. Disponible : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2008-uretrites-afssaps.pdf
32. **AFSSAPS.** *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant*. [En ligne]. Novembre 2011. Disponible : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>
33. **Girard-Thernier C.** *Les β -lactames - Mécanisme d'action*. [En ligne]. Disponible : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/4_mecanisme.html
34. **Tipper D.J., Strominger J.L.** *Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine*. Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 54, Issue 4, p. 1133-1141. Octobre 1965.
35. **Rogers H.J.** *Killing of Staphylococci by Penicillins*. Nature, Vol. 213, n° 5071, p. 31-33. Janvier 1967.
36. **VIDAL** : Base de données médicamenteuses pour les prescripteurs libéraux. [En ligne]
37. **Equipe MedQual.** *Pénicillines A*. [En ligne]. 2015. Disponible : http://www.medqual.fr/images/Professionnels/Documents_utiles/Therapeutique/M%C3%A9dicaments/PENICILLINES-A-2015.pdf
38. **Bo G.** *Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins*. Clin. Microbiol. Infect. Vol. 6, Issue 6, Supplement 3, p. 6-8. 2000.
39. **Shigi Y., Matsumoto Y., Kaizu M., Fujishita Y. et Kojo H.** *Mechanism of action of the new orally active Cephalosporin FK027*. The Journal of Antibiotics, Vol. 37, Issue 7, p. 790-796. Juillet 1984.

40. **Iten A., Plojoux J. et Tamarcaz P.** *Allergies aux pénicillines et aux céphalosporines : faut-il craindre les réactions croisées ?* Revue Médicale Suisse, n° 129. Octobre 2007.
41. *Erythromycin.* Br. Med. J. Vol. 2, Issue 4793, p. 1085-1086. Novembre 1952.
42. **Pasquier P., Nivelet C. et Leau O.** *A propos de l'histoire originale et imprévue d'une molécule. Aspects épidémiologiques.* Médecine et Maladies infectieuses, Vol. 14, n° 12 bis, p. 767-772. 1984
43. **AFSSAPS.** *Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles.* [En ligne]. Juillet 2004. Disponible : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf
44. **AFSSAPS.** *Traitement de l'acné par voie locale et générale.* [En ligne]. Novembre 2007. Disponible : <http://www.sfdermato.com/media/pdf/recommandation/acne-eco-4b963af7b7ece256f3da65f256447e32.pdf>
45. **Annaval T.** *Etudes multidisciplinaires des aspects clés de la biosynthèse des polykétides par des polykétides synthases modulaires,* p. 37 : Figure 33 : Représentation schématique de l'interaction entre l'érythromycine A et la sous-unité 50S du ribosome de *Deinococcus radiodurans*. [Thèse]. Ecole Doctorale BioSe, Université de Lorraine. Décembre 2015.
46. **Contreras A. et Vázquez D.** *Synergistic Interaction of the Streptogramins with the Ribosome.* Eur. J. Biochem. Vol. 74, Issue 3, p. 549-551. Avril 1977.
47. **Catnach S.M. et Fairclough P.D.** *Erythromycin and the gut.* Gut. Vol 33, Issue 3, p. 397-401. Mars 1992.
48. **Albert R.K. et Schuller J.L.** *Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 189, Issue 10, p. 1173-1180. Mai 2014.
49. **Leshner G.Y, Froelich E.J, Gruett M.D, Bailey J.H, Brundage R.P.** *1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents.* Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Vol. 5, Issue 5, p. 1063-1065. Septembre 1962.
50. **Andriole V.T.** *The Quinolones: Past, Present, and Future.* Clinical Infectious Disease, Vol. 41, Supplement 2, p. S113-119. Juillet 2005.
51. **Andriole V.T.** *The Quinolones - third edition.* Chapitre 16 : the quinolones : prospects, p. 477- 495. Science Elsevier. 2000.
52. **SPILF.** *Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte.* [En ligne]. Mai 2015. Disponible : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf>
53. **AFSSAPS.** *Antibiothérapie locale en ORL.* [En ligne]. Juillet 2014. Disponible : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2004-atb-locale-ORL-recos-afssaps.pdf

54. **Crumplin G.C. et Smith J.T.** *Nalidixic acid and bacterial chromosome replication.* Nature, Vol. 260, p. 643-645. Avril 1976.
55. **Barnard F.M. et Maxwell A.** *Interaction between DNA Gyrase and Quinolones: Effects of Alanine Mutations at GyrA Subunit Residues Ser83 and Asp87.* Antimicrob. Agents Chemother., Vol. 45, Issue 7, p. 1994-2000. Juillet 2004.
56. **Shimoda K.** *Mechanisms of quinolone phototoxicity.* Toxicol. Lett. Vol. 102-103, p.369-373. Décembre 1998.
57. **Szarfman A., Chen M. et Blum M.D.** *More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture.* N. Engl. J. Med. Vol. 332, n°3, p. 193. Janvier 1995.
58. **Neuman M.G., Cohen L.B. et Nanau R.M.** *Quinolones-induced hypersensitivity reactions.* Clin. Biochem. Vol. 48, Issue 10, p. 716-739. Juillet 2015.
59. **Sherazi S., DiSalle M., Daubert J.P. et Shah A.H.** *Moxifloxacin-induced torsades de pointes.* Cardiol. J., Vol. 15, Issue 1, p. 71-73. 2008.
60. **O'Connor K.A. et O'Mahony D.** *The interaction of moxifloxacin and warfarin in three elderly patients.* Eur. J. Intern. Med., Vol. 14, Issue 4, p. 255-257. Juillet 2003.
61. **Base de données de l'ANSM.** *Thésaurus des Interactions médicamenteuses 2018.* [En ligne]. Disponible : https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf.
62. **Duggar B.M.** *Aureomycin : a product of the continuing search for new antibiotics.* Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 51, Issue 2. p. 177-181. Novembre 1948.
63. **Nelson M.L. et Levy S.B.** *The history of tetracycline.* Annals of the New York Academy of Sciences, Antimicrobial Therapeutics Reviews : Antibiotics that target the ribosome, Vol. 1241, Issue 1, p. 17-32. Décembre 2011.
64. **Franklin T.J et Higginson.B.** *Active Accumulation of Tetracycline by Escherichia coli.* Biochem. J. Vol. 116, p. 287-297. 1970. Disponible : <http://www.antibiotics-info.org/tetracycline.html>.
65. **Equipe NIPA.** *Antibiotic Drugs, Information, Description on Tetracycline.* [En ligne]. 2016.
66. **Channer K.S et Hollanders D.** *Tetracycline-induced oesophageal ulceration.* British Medical Journal, Vol. 282, p. 1359-1360. Avril 1981.
67. **Vennila V., Madhu V., Rajesh R., Reddy Ealla K.K., Reddy Velidandla S. et Santoshi S.** *Tetracycline-Induced Discoloration of Deciduous Teeth: Case Series.* Journal of International Oral Health, Vol. 6, Issue 3, p. 115-119. 2014.
68. **Walters B.N.J. et Gubbay S.S.** *Tetracycline and benign intracranial hypertension: report of five cases.* British Medical Journal, Vol. 32, p. 19-20. Janvier 1981.

69. **Goetze S., Hiernickel C. et Elsner P.** *Phototoxicity of Doxycycline : A Systematic Review on Clinical Manifestations, Frequency, Cofactors, and Prevention.* Skin Pharmacol. Physiol., Vol. 30, Issue 2, p. 76-80. 2017.
70. **Boyd Woodruff H.** *Selman A. Waksman, Winner of the 1952 Nobel Prize for Physiology or Medicine.* App. Environ. Microbiol., Vol. 80, Issue 1, p. 2-8. 2014.
71. **Begg E.J. et Barclay M.L.** *Aminoglycosides - 50 years on.* Br. J. clin. Pharmacol., Vol. 39, p. 597-603. 1995.
72. **Cox E.C., White J.R et Flaks J.G.** *Streptomycin action and the ribosome.* Proc. N. A. S., Vol. 51, p. 703-709. 1964.
73. **Biondi S.** *Aminoglycoside resistance by target modification - figure 2.* [En ligne]. 2010. Disponible : http://www.innovativesolution.it/aminoglycoside_resistance_by_target_modification.htm
74. **Jiang M., Karasawa T. et Steyger P.** *Aminoglycoside-Induced Cochleotoxicity : a review.* Frontiers in Cellular Neuroscience, Vol. 11, Article 308. Octobre 2017.
75. **Klis S., Stienstra Y., Phillips R.O., Abass K.M., Tuah W. et Van Der Werf S.** *Long Term Streptomycin Toxicity in the Treatment of Buruli Ulcer: Follow-up of Participants in the BURULICO Drug Trial.* PLOS Neglected Tropical Diseases, Vol. 8, Issue 3. Mars 2014.
76. **Lesh J.E.** *The First Miracle Drugs.* Oxford University Press. 2007.
77. **Otzen T., Wempe E.G., Kunz B., Bartels R., Lehwerk-Yvetot G., Hänsel W. Schaper K.J. et Seydel J.K.** *Folate-synthesizing enzyme system as target for development of inhibitors and inhibitor combinations against Candida albicans-synthesis and biological activity of new 2,4-diaminopyrimidines and 4'-substituted 4-aminodiphenyl sulfones.* J. Med. Chem., Vol. 47, Issue 1, p. 240-253. Janvier 2004.
78. **Bushby S.R.M.** *Synergy of trimethoprim-sulfamethoxazole.* Can. Med. Assoc. J., Vol. 112, Issue 13, p. 63-66. Juin 1975.
79. **Bernstein L.S.** *Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole, with particular reference to long-term therapy.* Can. Med. Assoc. J. Vol. 112, p. 96S-98S. Juin 1975.
80. **Ho J.M.-W. et Juurlink D.N.** *Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole.* Can. Med. Assoc. J., Vol. 183, Issue 16, p. 1851-1858. Novembre 2011.
81. **Dougherty T.J et Pucci M.J.** *Antibiotic Discovery and Development.* Springer Science & Business Media. Décembre 2011.
82. **Samelson J.** *Why Metronidazole Is Active against both Bacteria and Parasites.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 43, n° 7, p. 1553-1541. Juillet 1999.
83. **Mazumdar G. et Shome K.** *Stevens-Johnson syndrome following use of metronidazole in a dental patient.* Indian Journal of Pharmacology, Vol. 46, Issue 1, p. 121-122. Janvier-Février 2014.

84. *Alcohol-Drug Interactions*. Anesthesia Progress, Vol. 26, Issue 5, p. 129-132. Septembre-Octobre 1979.
85. **Fuller A.T., Mellow G., Woolford M., Banks G.T., Barrow K.D. et Chain E.B.** *Pseudomonic Acid : an Antibiotic produced by Pseudomonas fluorescens*. Nature, Vol. 234, p. 416-417. Décembre 1971.
86. **Sutherland R., Boon R.J., Griffin K.E., Masters P.J., Slocombe B. et White A.R.** *Antibacterial Activity of Mupirocin (Pseudomonic Acid), a New Antibiotic for Topical Use*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 27, n°4, p. 495-498. Avril 1985.
87. **Godtfredsen W.O., Jahnsen S., Lorck H., Roholt K. et Tybring L.** *Fusidic Acid : a New Antibiotic*. Nature, n°4819, p. 987. Mars 1962.
88. **Bodley J.W., Zieve F.J., Lin L. et Zieve S.T.** *Formation of the ribosome-G factor-GDP complex in the presence of fusidic acid*. Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol. 37, Issue 3, p. 437-443. Octobre 1969.
89. **Werner A.H. et Russel A.D.** *Mupirocin, fusidic acid and bacitracin: activity, action and clinical uses of three topical antibiotics*. Veterinary Dermatology, Vol. 10, Issue 3, p. 22-240. Septembre 1999.
90. **Huges J et Mellows G.** *Interaction of pseudomonic acid A with Escherichia coli B isoleucyl-tRNA synthetase*. Biochemistry Journal, Vol. 191, p. 209-219. 1980.
91. **Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G. et Vardakas K.Z.** *Fosfomycin*. Clinical microbiology Reviews, Vol. 29. p. 321-347. Mars 2016.
92. **Zhanel G.G, Walkty A.J, Karlowsky J.A.** *Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis*. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiolog, Vol. 2016, p. 1-10. 2016.
93. **Squadrito F.J, Del Portal D.** *Nitrofurantoin*. StatPearls. [En ligne]. 2018. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470526/>
94. **Race P.R., Lovering A.L., Green R.M., Osson A., White S.A., Searle P.F., Wrighton C.J. et Hyde E.I.** *Structural and Mechanistic Studies of Escherichia coli Nitroreductase with the Antibiotic Nitrofurazone*. The journal of biological chemistry, Vol. 280, Issue 14, p. 13256 –13264. Janvier 2005.
95. **Dijkmans A.C., Zacarias N.V.O., Burggraaf J., Mouton J.W., Wilms E.B., Nieuwkoop C.V., Touw D.J. et Stevens J., Kamerling I.M.C.** *Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives*. Antibiotics, Vol. 6, Issue 24. Octobre 2017.
96. **Rosales M.J. et Vega F.** *Anaphylactic shock due to fosfomycin*. AllergyNet. p. 905. Avril 2007.
97. **Penn R.G. et Griffin J.P.** *Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden, and Holland*. British medical journal, Vol. 284, p. 1440-1442. Mai 1982.

98. **Claussen K., Stocks E., Bhat D., Fish J. et Rubin C.G.** *How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin?* J. Am. Geriatr. Soc., Vol. 65, Issue 6, p. 1316–1320. Juin 2017.
99. **Kabbara W.K. et Kordahi M.C.** *Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity : A case report and review of the literature.* Journal Infect. Public Health., Vol. 8, Issue 4, p. 309-313. Juillet 2015.
100. **Black M., Rabin L. et Schatz N.** *Nitrofurantoin-Induced Chronic Active Hepatitis.* Annals of internal medicine, Vol. 92, Issue 1, p. 119-120. Janvier 1980.
101. **Chakraborty S. et Rhee1 K.Y.** *Tuberculosis Drug Development: History and Evolution of the Mechanism-Based Paradigm.* Cold Spring Harbor Laboratory Press. Vol. 5, Issue 8. Aout 2015.
102. **Kanabus A.** *History of TB drugs - PAS, Streptomycin & Waksman.* [En ligne]. 2019. Disponible : <https://www.tbfacts.org/history-of-tb-drugs/>
103. **Thomas J.P, Baughn C.O., Wilkinson R.G. et Shepherd R.G.** *A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: ethambutol (dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-l-butanol).* Am. Rev. Respir. Dis., Vol. 83, p. 891-893. Juin 1961.
104. **Chorine V.** *Action of nicotinamide on bacilli of the type Mycobacterium.* Compte rendu de l'Académie des Sciences, Vol. 220, p. 150-151. 1945.
105. **White R.J., Lancini G.C. et Silvestri L.G.** *Mechanism of Action of Rifampin on Mycobacterium smegmatis.* Journal of bacteriology, Vol. 108, n°2, p. 737-741. Novembre 1971.
106. **Goldstein J.P.** *Resistance to rifampicin a review.* J. Antibiot., Vol. 67, Issue 9, p. 625-630. Août 2014.
107. **Campbell E.A., Korzheva N., Mustaev A., Murakami K., Nair S., Goldfarb A. et Darst S.A.** *Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase.* Cell, Vol. 104, Issue 6, p. 901-912. Mars 2001.
108. **Rozwarski D.A., Grant G.A., Barton D.H., Jacobs W.R. et Sacchettini J.C.** *Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from Mycobacterium tuberculosis.* Science, Vol. 279, Issue 5347, p. 98-102. Janvier 1998.
109. **Jena L., Waghmare P., Kashilar S., Kumar S. et Harinath B.C.** *Computational approach to understanding the mechanism of action of isoniazid, an anti-TB drug.* International Journal of Mycobacteriology, Vol. 3, p. 276-282. 2014.
110. **Timmins G.S. et Deretic V.** *Mechanisms of action of isoniazid.* Molecular Microbiology Vol. 62, Issue 5, p. 1220-1227. 2006.
111. **Takayama K. et Kilburn J.O.** *Inhibition of Synthesis of Arabinogalactan by Ethambutol in Mycobacterium smegmatis.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 33, n°9, p. 1493-1499. Septembre 1989.

112. **Zhang Y., Wade M.M., Scorpio A., Zhang H. et Sun Z.** *Mode of action of pyrazinamide disruption of Mycobacterium tuberculosis membrane transport and energetics by pyrazinoic acid.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 52, p. 790-795. 2003.
113. **Zhang Y., Shi W., Zang W. et Mitchison D.** *Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance.* Microbiol. Spectr., Vol. 2, Issue 4, p. 1-12. 2013.
114. **Li. A.A., Dibba P., Cholankeril G., Kim D. et Ahmed A.** *Case report of Isoniazid-Related Acute Liver Failure Requiring Liver Transplantation.* Diseases, Vol. 6, Issue 4, p. 1-6. Mai 2018.
115. **Beggs W.H. et Jenne J.W.** *Mechanism for the Pyridoxal Neutralization of Isoniazid Action on Mycobacterium tuberculosis.* Journal of Bacteriology, Vol. 94, n°4, p. 793-797. Mai 1967.
116. **Lambert J.R. et Midolo P.** *The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infection.* Aliment. Pharmacol. Ther., Vol. 11, Supplément 1, p. 27-33. 1997.
117. **Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E. et Lilly N.A.** *Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori : ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 43, p. 659-666. 1999.
118. **Sox T.E. et Olson C.A.** *Binding and Killing of Bacteria by Bismuth Subsalicylate.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 33, n°12, p. 2075-2082. Décembre 1989.
119. **Zhang L., Mulrooney S.B., Leung A.F.K., Zeng Y., Ko B.B.C., Hausinger R.P. et Sun H.** *Inhibition of urease by bismuth(III) : Implications for the mechanism of action of bismuth drugs.* BioMetals, Vol. 19, Issue 5, p. 503-511. Octobre 2006.
120. **Ford. A.C., Malfertheiner P., Giguère M., Santana J., Khan M. et Moayyedi P.** *Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication : Systematic review and meta-analysis.* World J. Gastroenterol., Vol. 14, n°48, p. 7361-7370. Décembre 2008.
121. **Equipe du Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques.** *Guide pour une méthode de calcul de la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé et en ville.* [En ligne]. 2006. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-2-2.pdf>.
122. **Equipe Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** *Methodologie de l'OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d'antimicrobiens.* [En ligne]. Disponible : http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/WHO_AMC_Surveillance_1.0_FR.pdf
123. **Sue M.A., Noritake D.T. et Klaustermeyer W.B.** *Penicillin anaphylaxis: fatality in elderly patients without a history of penicillin allergy.* American Journal Emergency Medicine, Vol. 6, Issue 6, p. 456 - 458. Septembre 1988.
124. **Equipe Nature Editorial.** *The antibiotic alarm.* Nature, Vol. 495, p. 141. Mars 2013.

125. **Cavalié P. et Hider-Mlynarz K. au sein de l' Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé.** *L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015.* [En ligne]. Janvier 2017. Disponible : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf
126. **Equipe Rault J.F., Le Breton-Lerouillois G. et Bouet P. au sein de l'ordre nationale des médecins.** *Atlas de la démographie médicale en France.* [En ligne]. Janvier 2016. Disponible : https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf
127. **Equipe de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM).** *La rémunération sur objectifs de santé publique en 2018.* [En ligne]. Avril 2018. Disponible : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM_-_Dossier_de_presse_Rosp_2017_-_25_Avril_2018.pdf
128. **Equipe ameli.fr.** *CMU Complémentaire : conditions et démarches.* [En ligne]. Mars 2019. Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/difficultes-acces-droits-soins/complementaire-sante/cmu-complementaire>
129. **Equipe CMU.fr.** *Présentation de la CMU-C.* [En ligne]. Avril 2019. Disponible : <https://www.cmu.fr/cmu-complementaire.php>
130. **Equipe de l'ARS.** *Etat de santé de la population, Projet Régional de Santé (PRS) 2018-2022.* Figure 2, p. 18. 2018.
131. **Blanpain N.** *L'espérance de vie s'accroît, les inégalités sociales face à la mort demeurent.* [En ligne]. Octobre 2011. Disponible : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280972#titre-bloc-4>
132. **Sanders P., Bousquet-Mélou A., Chauvin C. et Toutain P.-L.** *Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique.* INRA Prod Anim, Vol 24, n°2, p. 199-204. 2011.
133. **Equipe Haute Autorité de Santé.** *Guide du parcours de soins : Bronchopneumopathie chronique obstructive.* [En ligne]. Juin 2014. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf
134. **Mangione-Smith R. et Krogstad P.** *Antibiotic Prescription With Asthma Medications : Why Is It So Common ?* Pediatrics, Vol. 127, n°6, p. 1174-1176. Juin 2011.
135. **De Boeck K., Vermeulen F., Meyts I., Hutsebaut L., Franckaert D. et Proesmans M.** *Coprescription of Antibiotics and Asthma Drugs in children.* Pediatrics, Vol. 127, n°6, p. 1022-1026. Juin 2011.
136. **Chahwakilian P., Huttner B., Schlemmer B. et Harbarth S.** *Impact of the French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections.* J. Antimicrob. Chemother., Vol. 66, p. 2872-2879. 2011.

137. **Misrahi L., Bourrillon A., Lebrun T. et Dervaux B.** *L'antibiothérapie dans la rhinopharyngite de l'enfant en France : entre les recommandations et la pratique quotidienne.* Médecine et maladies infectieuses, Vol. 33, p. 573-578. 2003.30
138. **Moreliere M.** *Étude de la prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes français dans les angines, les bronchites aiguës, les états fébriles et les rhino-pharyngites, de 2000 à 2009.* [Thèse]. Université de Versailles Saint-Quentin-En-Yvelines. Juin 2014.
139. **Equipe Mousquès J, Renaud T et Scemama O au sein de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (France).** *Variabilité des pratiques médicales en médecine générale : la prescription d'antibiotiques dans la rhinopharyngite aiguë.* Bulletin d'information en économie de santé, Vol. 70, p. 1-6. Aout 2003.
140. **Arnold R.S, To T, McIsaac W.J et Wang E.E.L.** *Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infection: The importance of diagnostic uncertainty.* J. Pediatr., Vol. 146, Issue 2, p.222-226. Février 2005.
141. **Leung A.K, Newman R., Kumar A. et Davies H.D.** *Rapid antigen detection testing in diagnosing group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis.* Expert. Rev. Mol. Diagn., Vol. 6, Issue 5, p. 761-766. Septembre 2006.
142. **Cornaglia C., Robinet J. et Partouche H.** *Évolution de la pratique du test diagnostic rapide (TDR) de l'angine streptococcique parmi les médecins généralistes, maîtres de stage de la faculté de médecine Paris Descartes : 2005–2007.* Médecine et maladies infectieuses, Vol. 39, Issue 6, p. 375-381. Juin 2009.
143. **Portier H., Peyramonde D., Boucot I., Grappin M., Boibieux A. et Pribil C.** *Évaluation de l'applicabilité du consensus sur la prise en charge de l'angine chez l'adulte.* Médecine et maladies infectieuses, Vol. 31, Issue 6, p. 388-395. Juin 2001.
144. **Fleming-Dutra K.E, Hersh A.L et al.** *Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011.* JAMA, Vol. 315, Issue 17, p. 1867-1873. Mai 2016.
145. **Equipe du comité interministériel pour la santé.** *Rester en bonne santé tout au long de sa vie, #JagispourmaSante.* [En ligne]. Mars 2019. Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/190325_-_dp_-_cis_2019.pdf 126.
146. **Saillard C.** *Prise en charge des urgences bucco-dentaires en médecine générale : évaluation des pratiques en Ille-et-Vilaine.* [Thèse]. Université de Rennes 1. Mars 2017.
147. **Equipe du Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie.** *Item 256 : Lésions dentaires et gingivale.* [En ligne]. 2010-2011. Disponible : <http://campus.cerimes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement/stomatologie9/site/html/cours.pdf>.
148. **Oberoi S.S, Dhingra C, Sharma G et Sardana D.** *Antibiotics in dental practice: how justified are we.* International Dental. Journal, Vol. 65, p. 4-10. 2015.
149. **Abbott P.V.** *Selective And Intelligent Use Of Antibiotics In Endodontics.* Australian Endodontic Journal, Vol. 26, Issue 1, p. 30-39. Avril 2000.

150. **Equipe Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés.** *Guide méthodologique : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP), médecins traitants de l'adulte.* [En ligne]. 2016. Disponible : http://convention2016.ameli.fr/wp-content/uploads/2017/11/2017_Note-m%C3%A9thodologique-ROSP-MT.pdf.
151. **Equipe ameli.fr.** *Définition, causes et symptômes de l'abcès dentaire.* [En ligne]. Février 2019. Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/abces-dentaire/definition-causes-symptomes>.
152. **Palmer N.A.O., Peeling R., Ireland R.S., et Martin M.V.** *A study of therapeutic antibiotic prescribing in National Health Service general dental practice in England.* Nature. British Dental Journal, Vol. 188, Issue 10. Mai 2000.
153. **Mainjot A., D'hoore W., Vanheusden A. et Van Nieuwenhuysen J.P.** *Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium.* International Endodontic Journal, Vol. 42, Issue 12, p. 1112-1117. Décembre 2009.
154. **Elkharrat D., Arrouy L., Benhamou F., Dray A., Grenet J. et Le Corre A.** *Les infections urinaires, Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France.* Springer Link, p. 1-20. 2007.
155. **Equipe Haute Autorité de Santé.** *Fiche mémo : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme.* [En ligne]. Novembre 2016. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite_aigue_cd-151116.pdf.
156. **Kobayashi M., Shapiro D.J., Hersh A.L., Sanchez G.V. et Hicks L.A.** *Outpatient Antibiotic Prescribing Practices for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women in the United States, 2002–2011.* Open Forum Infectious Diseases - Infectious Diseases Society of America. 2016.
157. **Durkin M.J., Keller M., Butler A.M., Kwon J.H., Dubberke E.R., Miller A.C., Polgreen P.M. et Olsen M.A.** *An Assessment of Inappropriate Antibiotic Use and Guideline Adherence for Uncomplicated Urinary Tract Infections.* Open Forum Infectious Diseases - Infectious Diseases Society of America. Août 2018.
158. **Llor C., Rabanaque G., Lopez A. et Cots J.M.** *The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor.* Family Practise, Vol. 28, Issue 3, p. 294-299. Juin 2011.
159. **Denes E., Prouzergue J., Ducroix-Roubertou., Aupetit C. et Weinbreck P.** *Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients.* European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Vol. 31. Issue 11, p. 3079-3083. Novembre 2012.
160. **Ekins-Daukes S., McLay J.S., Taylor M.W., Simpson C.R. et Helms P.J.** *Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care.* Journal Clinical of pharmacology, Vol. 56. Issue 1, p. 92-95. Juillet 2003.

161. **Chu C.H., Che-Wang M., Lin L.Y., Tu T.Y., Huang C.Y., Liao W.H., Ho C.Y. et Shiao A.S.** *High-Dose Amoxicillin with Clavulanate for the Treatment of Acute Otitis Media in Children.* The Scientific World Journal. Janvier 2014.
162. **Normark Henriques B. et Normark S.** *Evolution and spread of antibiotic resistance.* Journal of Internal Medicine, Vol. 252. Issue 2, p. 91-106. Août 2002.
163. **Opatowski L., Mandel J., Varon E., Boelle P.-Y., Temime L. et Guillemot D.** *Antibiotic Dose Impact on Resistance Selection in the Community: a Mathematical Model of β -Lactams and Streptococcus pneumoniae Dynamics.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 54, Issue 6, p. 2330-2337. Juin 2010.
164. **Malhotra- Kumar S., Van Heirstraeten L. et al.** *Impact of amoxicillin therapy on resistance selection in patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled study.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 71, Issue 11, p. 3258-3267. Novembre 2016.
165. **Granizo J.J., Aguilar L., Casal J., Garcia-Rey C., Dal-Ré R. et Baquero F.** *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997).* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 46, Issue 5, p. 767-773. Novembre 2000.
166. **Guillemot D., Carbon C., Vauzelle-Kervroëdan F., Balkau B., Maison P., Bouvenot G. et Eschwège E.** *Inappropriateness and Variability of Antibiotic Prescription among French Office-Based Physicians.* Journal of Clinical Epidemiology, Vol. 51, Issue 1, p. 61-68. Janvier 1998.
167. **Equipe de Mimeault J. et Gaudet M. au sein de l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS).** *Revue de l'utilisation des antibiotiques dans les infections des voies respiratoires en pédiatrie.* [En ligne]. Juillet 2008. Disponible : <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Revue-antibiotiques-pediatrie-200807.pdf>.
168. **Guineberteau C. et Chapron A.** *Prescription différée d'antibiotiques par des médecins généralistes dans les infections respiratoires.* Exercer, Vol. 25, Issue 116, p. 282-283. 2014.
169. **Henriet N., Reynier W.** *Etude quantitative du mésusage de la prescription différée d'antibiotiques dans les infections respiratoires en Médecine Générale.* [Thèse]. Université de Grenoble - Alpes. Septembre 2016.
170. **Equipe du Groupement de Coopération Sanitaire (GCS) E-Santé Bretagne.** *L'ensemble des 1129 pharmacies bretonnes est équipé d'une messagerie sécurisée.* [En Ligne]. Février 2015. Disponible : <https://www.esante-bretagne.fr/wp-content/uploads/2015/02/CP-mss.pdf>.
171. **Grigoryan L., Haaijer-Ruskamp et al.** *Self-medication with Antimicrobial Drugs in Europe.* Emerging Infectious Diseases, Vol. 12, Issue 3, p. 452-459. Mars 2006.
172. **Väänänen M.H., Pietila K. et Airaksinen M.** *Self-medication with antibiotics-does it really happen in Europe?* Health Policy, Vol. 77, Issue 2, p. 166-171. Juillet 2006.

173. **Valentin F.** *Perception du bon usage des antibiotiques en Pays de Loire en 2010 : enquête auprès de la population.* [Thèse] Université de Nantes. Juin 2012.
174. **Equipe de European Centre for Disease prevention and Control (ECDC).** *Messages clés destinés au grand public: Automédication par les antibiotiques.* [En ligne]. 2019. Disponible : <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/fr/get-informed/key-messages/messages-cles-destines-au-grand-public-automedication-par-les>.
175. **Equipe CPIas Bretagne.** *ATB bien utilisés CClie Ouest.* [En ligne] Juin 2017. Disponible : <https://www.youtube.com/watch?v=O2BAsPXGFs0>
176. **Cassir N., Di Marco J.-N., Poujol A. et Lagier J.-C.** *Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences.* Pédiatrie, Vol. 19, p. 579-584. 2012.
177. **De Saint-Hardouin G., Goldgewicht M., Kemeny G., Rufat P. et Perronne C.** *Evaluation de la pression des parents sur les médecins pour la prescription des antibiotiques dans les infections ORL de l'enfant en ville.* Méd. Mal. Infec., Vol. 27, p. 372-378. 1997.
178. **Petit C.** *Etude des freins aux bonnes pratiques antibiotiques chez l'enfant de moins de 5 ans, par les médecins généralistes de la zone de proximité de Valenciennes* [Thèse]. Université de Lille. Octobre 2016.
179. **Chudy A.** *Interaction médecin/parents dans la prescription d'un antibiotique chez des enfants atteints d'une infection respiratoire.* Exercer, Vol. 90, p. 46-47. 2010.
180. **Equipe Haute Autorité de Santé et SPILF.** *Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte.* [En ligne]. Novembre 2016. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_rhino-angine_adulte_cd-171116.pdf

LOUEDEC, Pierre - Etude des pratiques professionnelles en matière d'antibiothérapie curative en médecine de ville dans la région Bretagne

 135 feuilles, 31 illustrations, 30 tableaux, 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2019 ; N°

Résumé français : L'utilisation des antibiotiques est très courante en officine. Certains facteurs sont susceptibles d'expliquer une variation de la quantité de prescriptions. Cette étude a été menée à l'échelle de la Bretagne basée sur les données de l'Assurance Maladie. La démographie médicale et la densité d'actes réalisées par les médecins généralistes semblent corrélés avec une surutilisation des antibiotiques respectivement pour la population médicale entre 50 et 54 ans et les bassins de vie pour lesquels les médecins réalisent un nombre plus important d'actes. L'analyse des ROSP montre une utilisation plus importante d'antibiotiques dans les zones où celles-ci ne sont pas atteintes, témoignant ainsi d'un mésusage. L'analyse géographique et sociale laisse supposer un usage plus important d'antibiotiques pour les classes socio-économiques les moins aisées. La prescription d'antibiotiques dans les pathologies humaines courantes (sphères ORL, respiratoire et urinaire) est souvent non optimale. Cependant, des améliorations peuvent être apportées, par exemple la généralisation de la pratique du TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) ou encore le respect de la durée de prescription à la bonne posologie.

English sum up: Antibiotics are very often used in retail pharmacies. Some factors may explain a variation in the quantity of prescriptions. This study was conducted on a regional scale (Brittany) after retrieving data from the French health insurance. The medical demographics and the density of general physician prescriptions seemed to correlate with an antibiotics overuse, respectively for the medical population between 50 and 54 years of age and the living areas where practitioners are overloaded with work. The ROSP (Remuneration system based on public health aims) analysis shows a higher use of antibiotics in areas where the aims are not reached, demonstrating misuse. The geographical and social analysis points to a greater use of antibiotics for the less well-off population. Antibiotics prescriptions for most common diseases (Otolaryngological, respiratory tract and urinary tract spheres) are often not optimized. Nevertheless, improvements can be made, for example, the TROD practice generalization or even the compliance with the prescription period at the correct dosage.

 Rubrique de classement : [Exemple :] ÉPIDÉMIOLOGIE- INFECTIOLOGIE

Mots-clés : Epidémiologie, Bon usage des antibiotiques
Médicaments antibiotiques, Maladies infectieuses
Antibiorésistance

 Mots-clés anglais MeSH : Epidemiology, Antibiotic stewardship
Antibiotics, Infectious diseases
Antibiotic resistance

JURY :

Président : Monsieur DONNIO Pierre Yves

 Assesseurs :
 Madame TOMASI [directeur de thèse]
 Madame LAOT, pharmacien d'officine
 ...Monsieur TATTEVIN, Praticien hospitalier
 Monsieur PIRIOU, Pharmacien hospitalier
