



**HAL**  
open science

# Étude des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances en soins primaires d'après la base de données PRIMEGE PACA

Théo Di Pompeo

► **To cite this version:**

Théo Di Pompeo. Étude des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances en soins primaires d'après la base de données PRIMEGE PACA. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02959385

**HAL Id: dumas-02959385**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02959385>**

Submitted on 6 Oct 2020

**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.



UNIVERSITÉ  
**CÔTE D'AZUR**

**FACULTÉ  
DE MÉDECINE**

Etude des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances  
en soins primaires d'après la base de données PRIMEGE PACA

**Thèse d'exercice en Médecine**

Discipline : **Médecine Générale**

**Président du jury :** Monsieur le Professeur PRADIER Christian  
**Membres du jury :** Monsieur le Docteur DARMON David  
Madame le Docteur DEMONCHY Elisa  
Madame la Professeure MONNIER Brigitte  
**Directeur de thèse :** Madame le Docteur LACROIX-HUGUES  
Virginie

Présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 2020 à Nice

Par **Théo Di Pompeo**



Université de Nice Sophia-Antipolis

Faculté de Médecine de Nice

Etude des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances  
en soins primaires d'après la base de données PRIMEGE PACA

**Thèse d'exercice en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2020 à la faculté de Médecine de Nice

Théo DI POMPEO

Né le 12Avril 1991 à Lille

Pour obtenir le Diplôme d'État de Docteur en Médecine

Discipline : **Médecine Générale**

Examineurs de la thèse :

**Président du jury :** Monsieur le Professeur PRADIER Christian

**Membres du jury :** Monsieur le Docteur DARMON David  
Madame le Docteur DEMONCHY Elisa  
Madame la Professeure MONNIER Brigitte

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur LACROIX-HUGUES  
Virginie

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

### Vice-doyens

Pédagogie  
Recherche  
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA Jean  
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## Remerciements

Monsieur le Professeur Christian Pradier, vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez témoigné à mon travail. Veuillez trouver ici l'assurance de mon profond respect.

Monsieur le Docteur David Darmon, vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury. Je vous remercie d'avoir mis à ma disposition la base de données PRIMEGE PACA que vous coordonnez avec le Docteur Virginie Lacroix-Hugues. Il s'agit d'un outil formidable m'ayant permis de réaliser ma thèse. Pour cela, je tenais à vous exprimer ma profonde considération.

Madame le Docteur Elisa Demonchy, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie d'apporter sur ce travail votre avis de spécialiste en maladies infectieuses, qui est le sujet central de ma thèse. Veuillez recevoir l'assurance de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Brigitte Monnier, vous me faites l'honneur d'accepter de participer à ce jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez pu porter à mon travail. Veuillez trouver ici l'assurance de mon profond respect.

Madame le Docteur Virginie Lacroix-Hugues, vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse, et pour votre grande disponibilité et vos recommandations. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration.

Je remercie également l'ensemble de mes maitres que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat qui m'ont permis de découvrir la médecine, et qui ont partagés, leurs savoirs et leurs connaissances : le Professeur Jean-Paul Fournier, le professeur François Bertrand, le Docteur Anna-Maria Romankiewicz, le Professeur Xavier Hébuterne, le Docteur Jérôme Filippi, le Docteur Ophélie Antunes, le Docteur Cécile Mouille-Blanc, le Docteur Michaela Singeorzan, le Docteur Jean-Marc Souillard, le Docteur Olivier Marcotte, le Docteur Florence Ismail, le Docteur Sébastien Gonfrier.

Je remercie Camille Billard, mon amour, qui m'accompagne et me soutient depuis huit ans, dans la vie et dans ce parcours difficile que représentent les études de médecine, qui pour mon plus grand bonheur a accepté d'être ma femme.

Je remercie ma sœur Alice Di Pompeo, avec qui j'ai grandi, nous nous sommes toujours soutenus dans les moments difficiles, et je suis heureux aujourd'hui de la voir épanouie dans sa vie.

Je remercie ma mère Valérie Evrard, pour l'amour qu'elle me porte, l'éducation qu'elle m'a donnée, qui m'a permis de m'épanouir dans ma vie d'adulte.

Je remercie mon père Christophe Di Pompeo, qui m'a toujours soutenu et qui a joué un rôle particulièrement important dans la réalisation de mon projet de thèse, grâce à son expérience en tant que chercheur en santé publique au sein de l'université de Lille 2.

Je remercie ma tante Anne Di Pompeo, ses enfants, Jade Papin, Victor Papin, Emma Papin, Gaspard Papin mon filleul. Je remercie également Christine Evrard ma tante, mes cousines Johanna Randria, Nirina Randria, Johéphine Randria avec qui j'ai passé toute mon enfance.

Je remercie tous mes oncles, mes tantes, mes cousins, Marie Ange, Duilio, Romain, Thomas, Clémence, Sophie, Germain, Angèle, Jean-Baptiste, Nathalie, Simon, Emile, Sandra, Michel, Terence, Ophélie, Jérôme, Samantha, Fanny.

Je remercie ma belle famille qui m'a toujours accueilli à bras ouverts au sein de leur foyer, je remercie Jean-Pierre, Nanou, Rémi, Caroline, Pascal, et le petit dernier Paul.

Je remercie mes amis et mes confrères, Christophe Castagnet, Kévin Rivière, Aurélie Mazerand, Maxence Boidart, Anthony Mauclere (remerciements particulier pour son rôle de tuteur pour la commission de DES et de la thèse), Fabien Armando, Camille Michaud, Marie-Eve Beyne, Flora Barthe, Olivier Dassonville, Adrien Delourme, Margaux Dutheil, Marion Louvois, Rija Randria, Stéphane Papin, Pierre Fontaine, Louis Denimal, Félicie Dewulf, Marie Marzloff, Victoire Ducam, Alix Tierny, Tom Flahaut, Laurent-Michel Wattier, Marion Chrétien, Morgane Sallette, Yan Ramloll, Zélia Bouchez, Walid Boughama, Camille Lacaze, Jacques Sevestre, Damien Legay, Rafel Gable, Benoit Fouqueré, Alfred Platnic, Bastien Sala, Aline Jacquy, Alexandre Viboud, Gregory Joffre, Marine Claerebout.



## Table des matières

I.	Introduction.....	14
II.	Matériel et méthodes.....	15
	A. Matériel.....	15
	B. Méthodes.....	16
III.	Résultats.....	17
	A. Analyse principale.....	17
	1) Diagramme de flux.....	17
	2) Analyse descriptive.....	18
	3) Analyse sur le critère de jugement principal : conforme, non-conforme.....	23
	B. Analyses secondaires.....	31
	1) Analyse descriptive des patients « indéterminables ».....	31
	2) Analyse descriptive des « conformes si allergies ».....	33
IV.	Discussion.....	34
V.	Conclusion :.....	38
VI.	Annexes.....	39
	A. Annexe 1 Descriptif de la base, classification CISP-2.....	39
	B. Annexe 2 tableau croisé conformité, antibiothérapie.....	40
	C. Annexe 3 tableau croisé conforme, non-conforme par classe d'antibiotiques.....	41
	D. Annexe 4 tableau croisé par pathologie.....	44

## I. Introduction

L'antibiorésistance est la « Capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique »<sup>1</sup>, il s'agit d'un phénomène naturel que l'on ne peut contrôler.

C'est un problème de santé publique majeur, avec une prise de conscience mondiale depuis le rapport de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 2014<sup>2</sup> et 2015<sup>3</sup>. L'OMS prévoit que l'antibiorésistance sera la première cause de mortalité dans le monde en 2050, ainsi qu'un retour à l'aire pré-antibiotique, avec par exemple l'impossibilité de réaliser des actes chirurgicaux, de la chimiothérapie ou des coronarographies. L'OMS a alors décidé de mettre en place un plan mondial pour lutter contre l'antibiorésistance.

En France, il existe des plans antibiotiques depuis 2001<sup>4</sup>. Ils ont pour objectif de faire de la prévention et de l'éducation autour du risque de la consommation des antibiotiques et de l'apparition de résistances. Ils promeuvent l'utilisation de tests diagnostiques rapides et encouragent la recherche pour trouver de nouvelles pistes de traitements anti-infectieux.

Depuis 2017, la RO SP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique)<sup>5 6</sup>, qui permet d'attribuer des revenus aux médecins généralistes, prend en compte la consommation d'antibiotiques. Elle s'intéresse plus précisément aux antibiotiques les plus pourvoyeurs de résistances<sup>7</sup>, à savoir les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et de 4<sup>ème</sup> génération, les fluoroquinolones, et les pénicillines avec inhibiteurs de bêta lactamases.

La thèse porte donc sur la prescription des antibiotiques pourvoyeurs de résistances en soins primaires. Nous allons étudier les prescriptions de C3G, C4G, de fluoroquinolones et d'amoxicilline/acide clavulanique, réalisées en cabinet de médecine générale, dans la région PACA, entre 2014 et 2018 inclus, en s'appuyant sur la base de donnée PRIMEGE PACA<sup>8</sup>.

« Le Projet PRIMEGE (Plateforme Régionale d'Information en MEdecine GEnérale) a pour objectif de collecter des données anonymisées directement à partir du logiciel de consultation sans effort du médecin afin d'alimenter une base de données à des fins de recherche et d'évaluation des pratiques en médecine générale. »

L'objectif principal de la thèse est d'analyser les prescriptions afin de déterminer si elles sont conformes ou non aux recommandations.

Les objectifs secondaires de la thèse sont de pouvoir identifier des profils de patients, de pathologies et d'antibiotiques, que l'on peut associer à des prescriptions non conformes.

## II. Matériel et méthodes

### A. Matériel

Pour la réalisation de la thèse, nous nous sommes appuyés sur la base de données PRIMEGE PACA<sup>9 10 11</sup>. La base PRIMEGE PACA (Plateforme Régionale d'Information en MEdecine GENérale) est un recueil de données constitué à partir des dossiers médicaux électroniques (DME) des médecins généralistes membres. Cette plateforme collecte des données anonymisées directement à partir du logiciel de consultation des médecins, à des fins de recherche et d'évaluation des pratiques en médecine générale. C'est la première base de données française qui s'appuie sur la Classification Internationale des Soins Primaires 2ème version (CISP-2)<sup>12</sup>, développée par la World Organization of Family Doctors (WONCA)<sup>13</sup>, et reconnue en 2003 comme classification internationale de référence pour les soins primaires, permettant d'étudier les motifs de recours et les diagnostics.

La base PRIMEGE PACA dispose d'une autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL n° de déclaration : 1585962) en tant que base de données à des fins d'évaluation et d'analyse des pratiques des médecins généralistes de la région Provence Alpes Côte d'Azur.

Nous avons inclus pour ce travail de thèse, toutes les consultations de 2014 à 2018 présentes dans la base PRIMEGE PACA et ayant abouti à la prescription d'un antibiotique pourvoyeur de résistances. Ces antibiotiques étaient : amoxicilline/acide clavulanique, ceftriaxone, cefixime, cefpodoxime, ofloxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, lomefloxacine, levofloxacine, moxifloxacine.

Sur chacune des consultations, nous avons à notre disposition les informations suivantes : le numéro de la consultation, la date, le code ATC de l'antibiotique, le nombre de boîtes prescrites, les prescriptions associées, le motif de la consultation, le diagnostic, les symptômes, une observation libre, le numéro du patient, son âge, son sexe, ses antécédents personnels, ses antécédents familiaux, les facteurs de risques cardiovasculaires, la présence d'allergie, s'il bénéficie d'une Aide Médicale d'Etat (AME), d'une Affection de Longue Durée (ALD), d'une Couverture Maladie Universelle (CMU), le numéro du praticien, son âge, son sexe, la ville dans lequel il exerce, et le numéro du cabinet.

Pour chacune des consultations, nous avons établi, d'après les données à notre disposition, un diagnostic selon la CISP-2, et selon les intitulés de « Antibioclic »<sup>14</sup>. « C'est un outil d'aide à la décision

thérapeutique en antibiothérapie, destiné aux médecins de 1er recours. Il a pour objectif de permettre une antibiothérapie rationnelle en soins primaires, d'après les recommandations des sociétés savantes françaises »<sup>14</sup>.

## B. Méthodes

Chaque consultation a été analysée. Celles insuffisamment renseignées ont été exclues de l'analyse.

Les consultations suffisamment renseignées ont été classées. Après avoir établi le diagnostic de la consultation, nous avons étudié la conformité de la prescription, en fonction des recommandations d'Antibiocliv.

Nous avons défini ensuite cinq profils : non-conforme aux recommandations (0), conforme aux recommandations (1), conformité indéterminable (2), conforme si allergie (3), conforme en deuxième intention (4).

La catégorie 2 (conformité indéterminable) correspondait aux consultations ayant abouti à un diagnostic imprécis ne permettant pas de conclure à la conformité ou non. C'était le cas par exemple de la sinusite sans précision, qui ne permettait pas de différencier la sinusite maxillaire de la sinusite frontale, ce qui a un impact sur le choix de l'antibiothérapie.

Le critère de jugement principal était la conformité. Les catégories 1 et 3 étaient considérées conformes et la catégorie 0 non-conforme.

Les catégories 2 et 4, ne permettant pas d'affirmer de la conformité ou de la non-conformité, ont été exclues mais étudiées pour la réalisation d'analyses secondaires.

Les données ont été entrées sur Excel et le traitement statistique effectué à l'aide du logiciel SPSS.

Pour les données qualitatives, les descriptifs ont été réalisés à l'aide de tableaux de fréquences, et pour les données quantitatives, à l'aide de moyennes, de médianes et d'écart types.

Les données ont été analysées en effectuant un test du Khi-deux, et en calculant les Odds ratios pour les tableaux à deux fois deux cases.

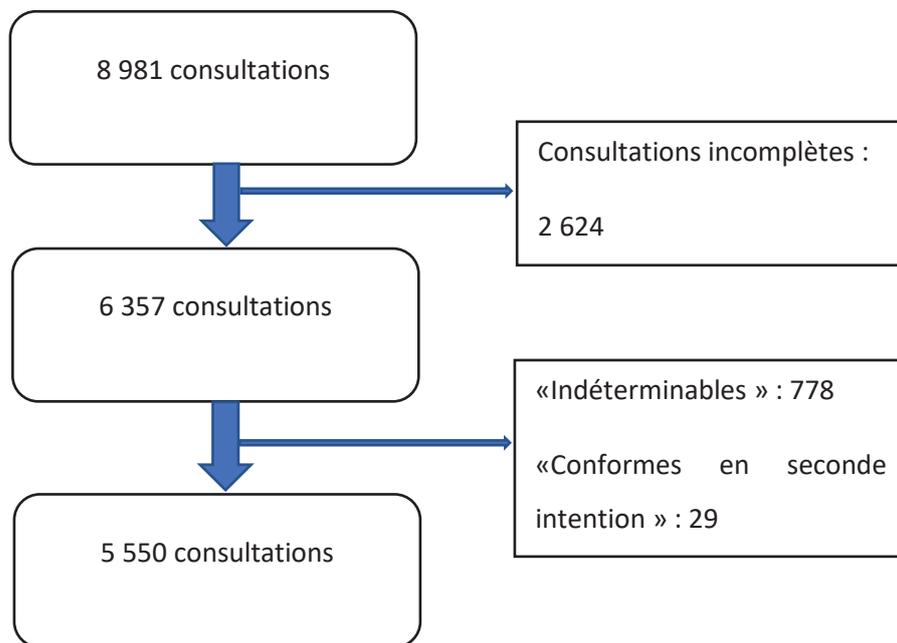
Les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide d'un test de Mann et Whitney.

### III. Résultats

#### A. Analyse principale

##### 1) Diagramme de flux

Figure 1: Diagramme de flux



L'analyse de départ porte sur 8 981 consultations analysées une à une. Sur le diagramme de flux, on remarque deux phases d'exclusion. On exclut d'abord les consultations insuffisamment renseignées pour être analysées, qui représentent 29,21% des consultations (N= 2 624), puis, les consultations renseignées de manière imprécise (catégorie 2), ainsi que les prescriptions conformes en seconde intention (catégorie 4), qui représentent 14,54% des consultations (N= 778 et N= 29).

Finalement, on obtient 5 550 consultations analysables, ce qui correspond à 61,8% des consultations de notre base initiale. Notre analyse principale de conformité des prescriptions va donc être construite à partir de ces 5 550 consultations.

## 2) Analyse descriptive

### a. Descriptif de la base (N= 8 981)

#### Effectifs :

La base de données contient 19 médecins prescripteurs sur la période étudiée.

L'âge moyen des patients est de 45 ans, avec une médiane à 47, un écart type de  $\pm 25,42$ . Le patient le plus jeune est un nourrisson, et le plus âgé a 115 ans.

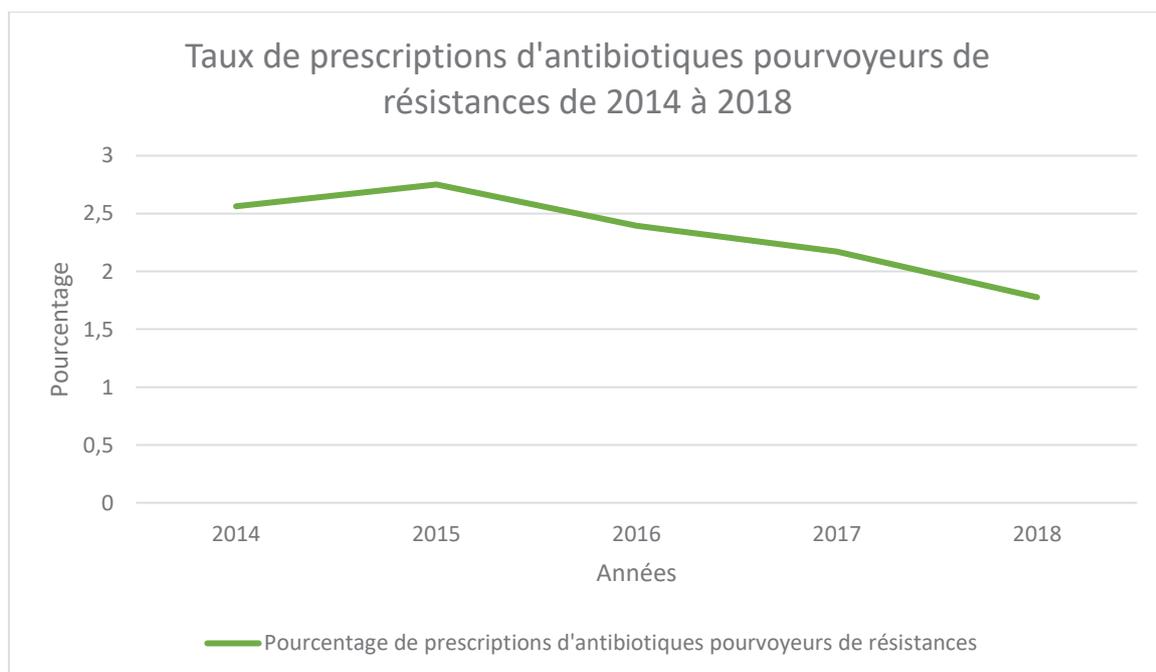
Parmi les patients, nous avons 67,7% d'hommes et 32,3% de femmes. 21,8 % des patients sont en ALD et 2% bénéficient d'une CMU.

#### Evolution des prescriptions d'antibiotiques :

Sur la période de 2014 à 2018, 382 858 consultations ont été réalisées, 8 981 ayant abouti à la prescription d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, soit 2,34% des consultations étudiées sur la période.

Si nous étudions le taux de consultations sur la période de 2014 à 2018 ayant abouti à la prescription d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, on remarque une tendance à la diminution globale de celle-ci passant de 2,75% en 2014 à 1,77% en 2018 (figure2).

Figure 2: taux de prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances de 2014 à 2018



b. *Descriptif des cas inclus (N= 5 550)*

Effectifs :

L'âge moyen des patients est de 42 ans, avec une médiane à 44 ans, un écart type à  $\pm 25,795$ , un minimum de 0, et un maximum 115 ans.

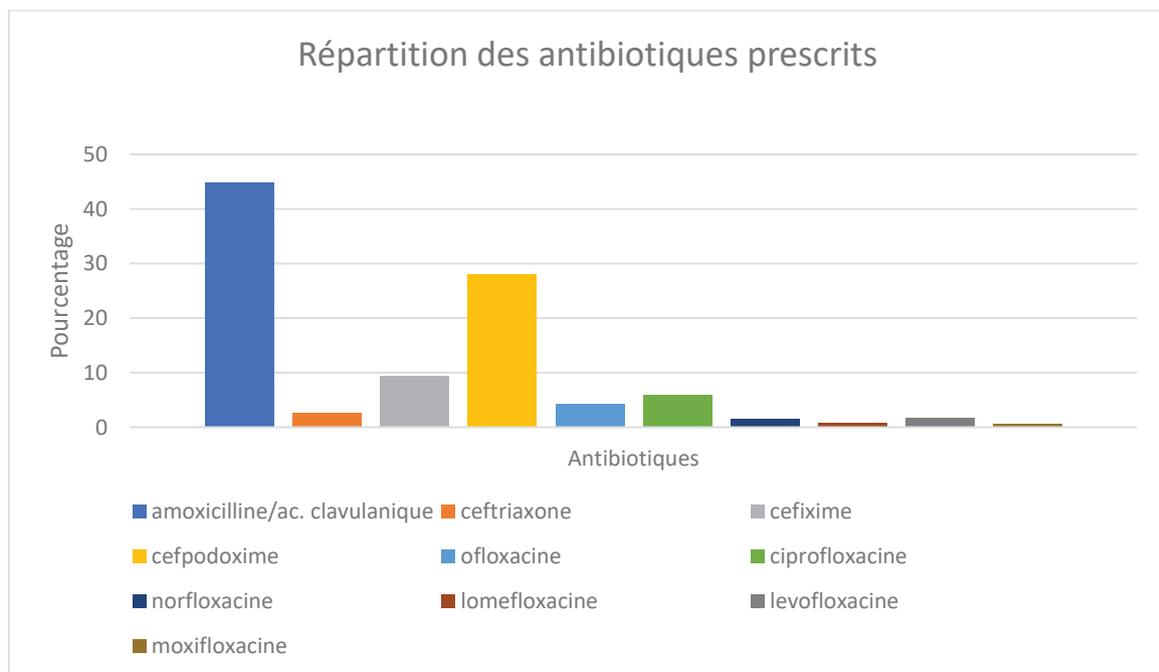
Les patients qui bénéficient d'une ALD représentent 19,5 % des patients inclus, et les patients CMU, 2,2 %.

Parmi les patients inclus, on retrouve 41,1 % de patients de sexe masculin et 58,6% de patients de sexe féminin.

Descriptif des antibiotiques utilisés :

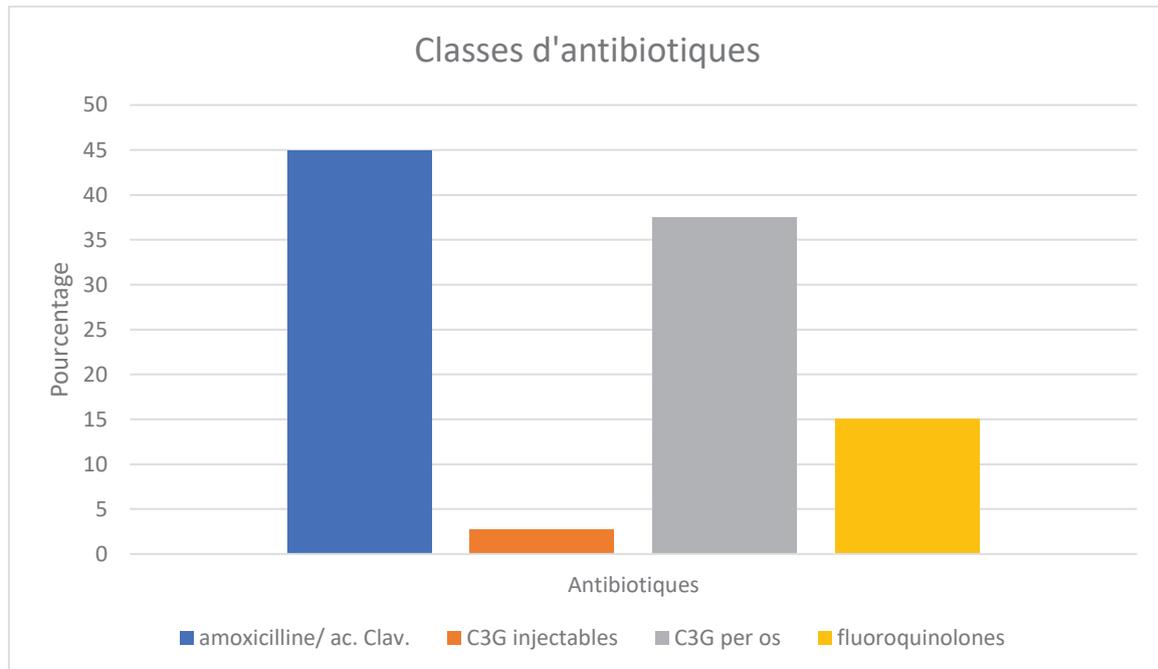
On observe parmi les antibiotiques prescrits (figure 3) une très nette prédominance de l'amoxicilline/acide clavulanique qui représentent 44,9 % des prescriptions, suivi de la cefpodoxime, 28% des prescriptions, puis, la cefixime, 9,5 % des prescriptions.

Figure 3 : répartition des antibiotiques prescrits



Nous avons ensuite décidé de classer les antibiotiques en quatre catégories (figure 4) pour simplifier la représentation : l'amoxicilline/acide clavulanique, les C3G injectables, les C3G orales, puis, les fluoroquinolones.

Figure 4: répartition par classes d'antibiotiques



L'utilisation de classes permet de mettre en évidence deux classes d'antibiotiques majoritairement prescrites, l'amoxicilline acide clavulanique à 44,9 %, et les C3G orales à 37,5 %.

## Descriptif des pathologies étudiées :

L'utilisation de 51 diagnostics a été nécessaire pour permettre de classer les prescriptions en conformes et non-conformes (tableau 1). On peut retrouver l'équivalent de ces diagnostics avec la classification CISP-2 en annexe 1.

Tableau 1: descriptif des pathologies étudiées

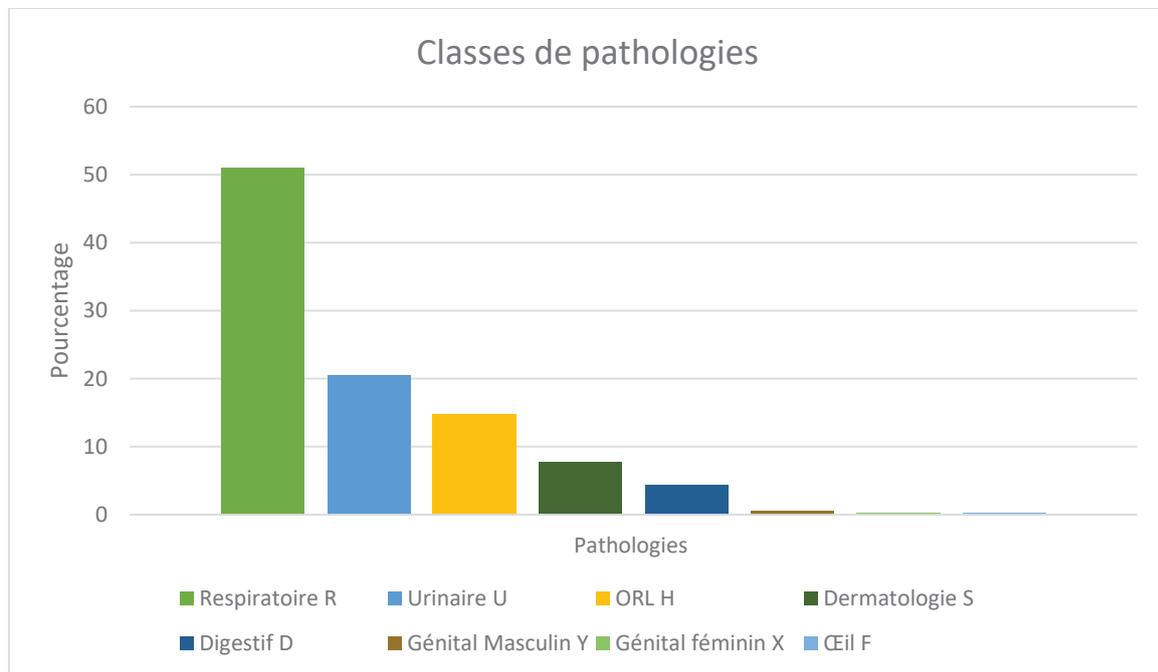
	Effectifs	Pourcentages
Bronchite aiguë, bronchiolite	1 086	19,6
Otite moyenne aiguë	710	12,8
Sinusite, sans précision	407	7,3
Angine	398	7,2
Cystite aiguë simple	398	7,2
Infection urinaire masculine	294	5,3
Rhinopharyngite	266	4,8
Sinusite maxillaire	169	3,0
Sinusite frontale, sphénoïdale, ethmoïdale, maxillaire d'origine dentaire	178	3,2
Infection post-traumatique de la peau	154	2,8
Pyélonéphrite aiguë	132	2,4
Cystite aiguë à risque de complication	125	2,3
Exacerbation de BPCO	119	2,1
Pneumonie avec facteurs de risques de mortalité	92	1,7
Pneumonie aiguë communautaire	90	1,6
Diverticulite aiguë	82	1,5
Maladie des dents/des gencives	72	1,3
Panaris	68	1,2
Otite externe	54	1,0
Diarrhée aiguë bactérienne	54	1,0
Morsure animale/homme	52	,9
Cystite aiguë de l'enfant	47	,8
Furoncle, furonculose	44	,8
Demande d'ordonnance	43	,8
Bactériurie asymptomatique	42	,8

Cystites récidivantes	40	,7
Impétigo de l'enfant	36	,6
Urétrite	32	,6
Syndrome otite-conjonctivite	30	,5
Orchi-épididymite	25	,5
Parotidite	25	,5
Impétigo de l'adulte	20	,4
Pyélonéphrite aiguë de l'enfant	18	,3
Conjonctivite	16	,3
Infection cutanée sans précision	15	,3
Otite moyenne aiguë récidivante ou résistante	15	,3
Crise d'asthme	14	,3
Pneumonie post-grippale	12	,2
Infection urinaire sans précision	9	,2
Kyste, fistule pilonidale	6	,1
Ongle incarné	6	,1
Candidose génitale	6	,1
Otite séreuse	5	,1
Complication de l'allaitement	5	,1
Salpingite aiguë	4	,1
Cholécystite	4	,1
Maladie inflammatoire pelvienne	2	,0
Maladie du foie	1	,0
Pneumonie avec facteurs de risques	1	,0
Kyste sébacé	1	,0
Total	5 550	100,0

On observe que certaines pathologies sont particulièrement représentées, par exemple, les sinusites (13,5%), les angines (7,2 %), les bronchites (19,6%), les cystites (9,5%) et les otites moyennes aiguës (12,8%). Ces cinq pathologies représentent à elles seules 62,6 % des diagnostics ayant abouti à la prescription d'un antibiotique pourvoyeur de résistances.

Nous avons ensuite classé les pathologies en grandes catégories telles qu'elles sont organisées dans la CISP-2 (figure 5). Cela nous permet ainsi de définir huit catégories.

Figure 5: descriptif par classes de pathologies



Les pathologies respiratoires classées R dans la classification CISP-2 représentent 51% des prescriptions ayant abouti à l'utilisation d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, les pathologies urinaires 20,5 %, et les pathologies ORL 14,7%. Ces trois grandes catégories représentent 86,2% des pathologies ayant abouti à la prescription d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances.

### 3) Analyse sur le critère de jugement principal : conforme, non-conforme

#### a. Le critère de jugement principal :

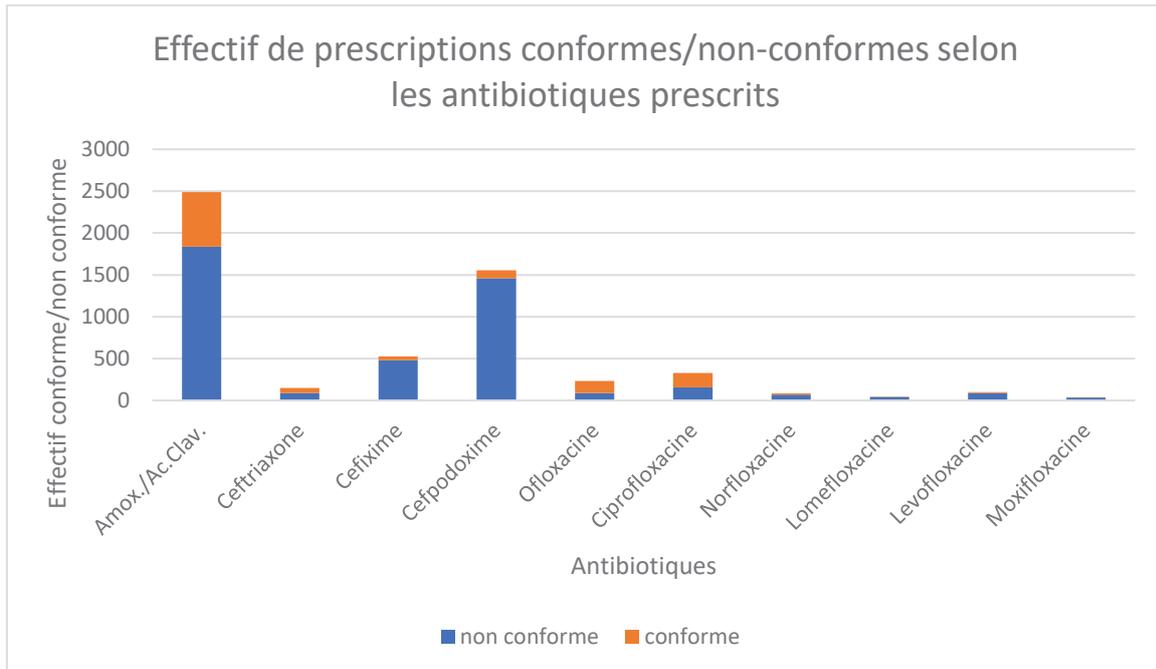
Les prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances sont non-conformes aux recommandations dans 78,2% des cas. Ainsi, sur les 5 550 prescriptions étudiées, 4 338 sont non-conformes contre 1 212 conformes.

b. Conformité, non-conformité en fonction des antibiotiques utilisés

Le test du Khi-deux montre une relation statistique entre le type d'antibiotique prescrit et le respect de la conformité ( $p < 0,05$ ).

La figure 6 ci-dessous représente les effectifs conformes et non-conformes par antibiotiques.

Figure 6: effectif de prescriptions conformes/non-conformes selon les antibiotiques prescrits



Trois antibiotiques sont plus largement prescrits que les autres. Il s'agit de l'amoxicilline acide-clavulanique, avec 2 490 prescriptions dont 73,7% de non-conformité, suivi par la cefpodoxime avec 1 555 prescriptions dont 93,9% de non-conformité, puis la cefixime avec 527 prescriptions dont 90,9% de non-conformité.

Les antibiotiques les mieux utilisés sont l'ofloxacin avec 62,8% de prescriptions conformes, suivi par la ciprofloxacin avec 53% de prescriptions conformes, puis, la ceftriaxone avec 41,2% de conformité.

Le tableau croisé reprenant le détail des prescriptions par antibiotique est disponible en annexe 2.

c. Conformité, non-conformité en fonction des classes d'antibiotiques utilisés

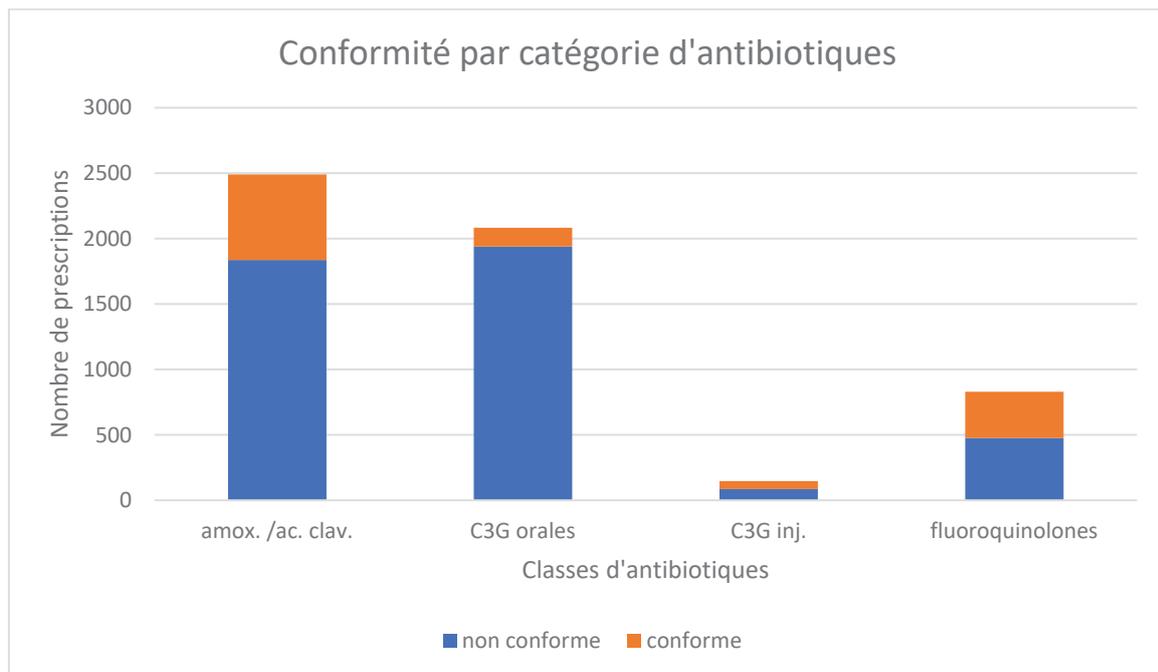
Pour améliorer la lisibilité, nous avons étudié les antibiotiques selon les quatre catégories (figure 7) évoquées précédemment : amoxicilline/acide clavulanique, C3G injectables, C3G orales et fluoroquinolones.

Là encore, le test du Khi-deux montre une relation statistique entre la catégorie d'antibiotiques prescrits et le respect de la conformité ( $p < 0,05$ ).

On observe une grande variabilité en fonction de la classe d'antibiotiques prescrits. Ici, on retrouve une répartition des effectifs conformes et non-conformes selon les antibiotiques prescrits.

Le graphique suivant donne le détail de la répartition. Les tableaux croisés par classes d'antibiotiques sont disponibles en annexe 3.

Figure 7: conformité par catégories d'antibiotiques



L'amoxicilline/acide clavulanique est l'antibiotique le plus prescrit avec 2 490 prescriptions sur les 5550 prescriptions incluses. Il est prescrit de manière non-conforme dans 73,7 % des cas. Il bénéficie d'un odds ratio favorable (c'est-à-dire de bonne conformité) à 1,597 par rapport à la prescription des autres antibiotiques. Il s'agit donc, malgré un chiffre de non-conformité important, d'un antibiotique qui est mieux utilisé que la moyenne des autres antibiotiques.

Les C3G orales représentent la deuxième classe la plus prescrite avec 2 082 prescriptions sur 5 550. Il s'agit de la classe qui est la plus mal utilisée avec 93,1 % de prescriptions non-conformes. Les C3G orales bénéficient d'un odds ratio très défavorable égal à 0,166. Il s'agit donc d'une classe d'antibiotiques particulièrement mal utilisée par rapport aux autres classes d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances étudiées dans la thèse.

Les C3G injectables représentent le moins grand nombre de prescriptions avec seulement 148 prescriptions sur 5 550. Il s'agit de la classe d'antibiotiques la mieux prescrite après les fluoroquinolones, avec seulement 58,8% de non-conformité et un odds ratio à 2,590.

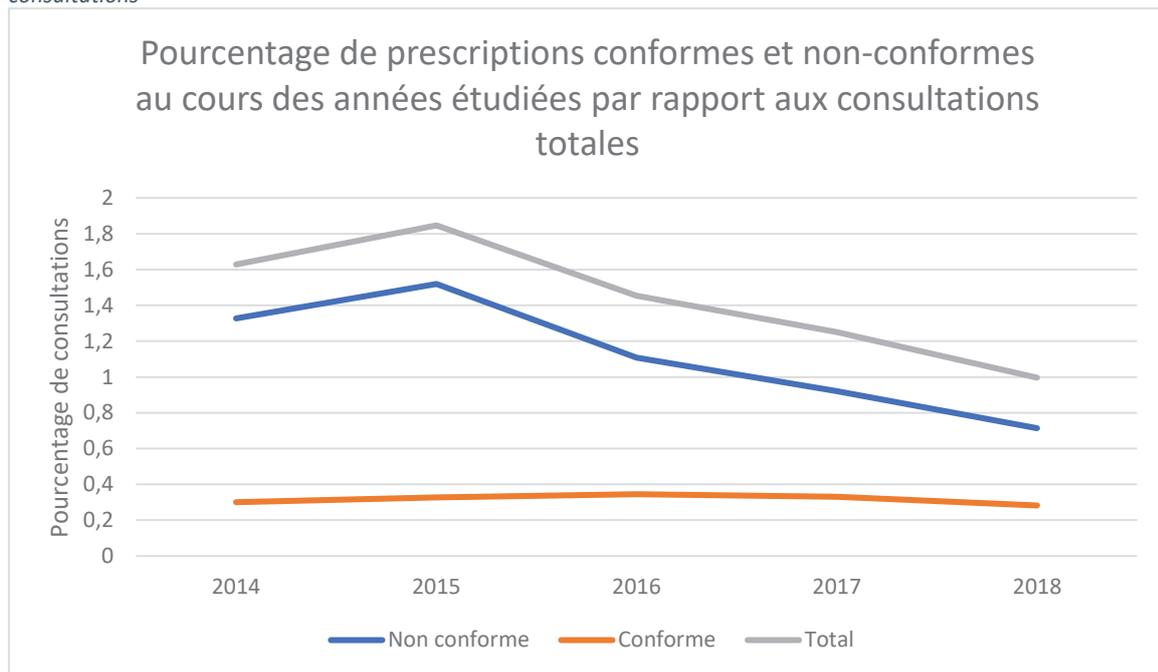
Les fluoroquinolones représentent la classe d'antibiotiques la mieux prescrite avec 57,3% de non-conformité et un odds ratio à 3,348. Elles représentent un volume de prescriptions plus important que les C3G injectables avec 830 prescriptions sur les 5 550 incluses.

d. Evolution de la conformité dans le temps

Nous avons étudié l'évolution du taux de conformité des prescriptions entre 2014 et 2018, par rapport au nombre total de consultations. On s'intéresse donc aux prescriptions conformes ou non sur l'ensemble de l'activité des 19 médecins, sur la période (358 858 consultations).

L'objectif est d'étudier les tendances sur la période concernée (figure 8).

Figure 8: pourcentage de prescriptions conformes et non-conformes au cours des années étudiées par rapport aux consultations totales



On observe une amélioration de la conformité au cours des années. Cette amélioration va de pair avec la diminution globale de la prescription des antibiotiques.

Sur le graphique, on rapporte les prescriptions conformes et non-conformes au nombre total de consultations réalisées sur la période.

En 2014, 1,32% des prescriptions étaient non-conformes contre 0,71% en 2018. On observe donc une diminution des prescriptions non-conformes de 46,21%. Les prescriptions conformes sont en revanche stables sur la période : 0,30% en 2014 contre 0,28 % en 2018, cela sous-tendrait l'incompressibilité des prescriptions conformes « indispensables ».

*e. Conformité, non-conformité en fonction des pathologies ayant abouti aux prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances*

Nous avons réalisé un tableau croisé qui concerne les 51 diagnostics nécessaires à la réalisation du critère de jugement principal : conforme aux recommandations ou non-conforme.

En annexe 4, se trouve le tableau croisé avec les 51 diagnostics, ainsi que le tableau croisé appliqué à la classification CISP-2.

Ce tableau croisé nous permet d'établir une liste de diagnostics pour lesquels l'antibiothérapie n'est jamais indiquée et présente donc une non-conformité égale à 100%. On retrouve : la bronchite aiguë (1 086 prescriptions, soit 19,56% des prescriptions ayant abouti à la prescription d'un antibiotique pourvoyeur de résistances), la rhinopharyngite (266 prescriptions, soit 4,79% des prescriptions), les bactériuries asymptomatiques (42 prescriptions, soit 0,75% des prescriptions), les cystites récidivantes (40 prescriptions, soit 0,72% des prescriptions).

Certaines pathologies sont considérablement pourvoyeuses de prescriptions non-conformes, c'est le cas des pathologies suivantes :

- **sinusites maxillaires** : 92,3% de Prescriptions Non-Conformes (PNC)
- **sinusites sans précisions** : 91,9% de PNC

L'ensemble des sinusites ayant abouti à une PNC représente 530 prescriptions, soit 9,54 % du Total des Prescriptions d'Antibiotiques Pourvoyeurs de Résistances (TPAPR)

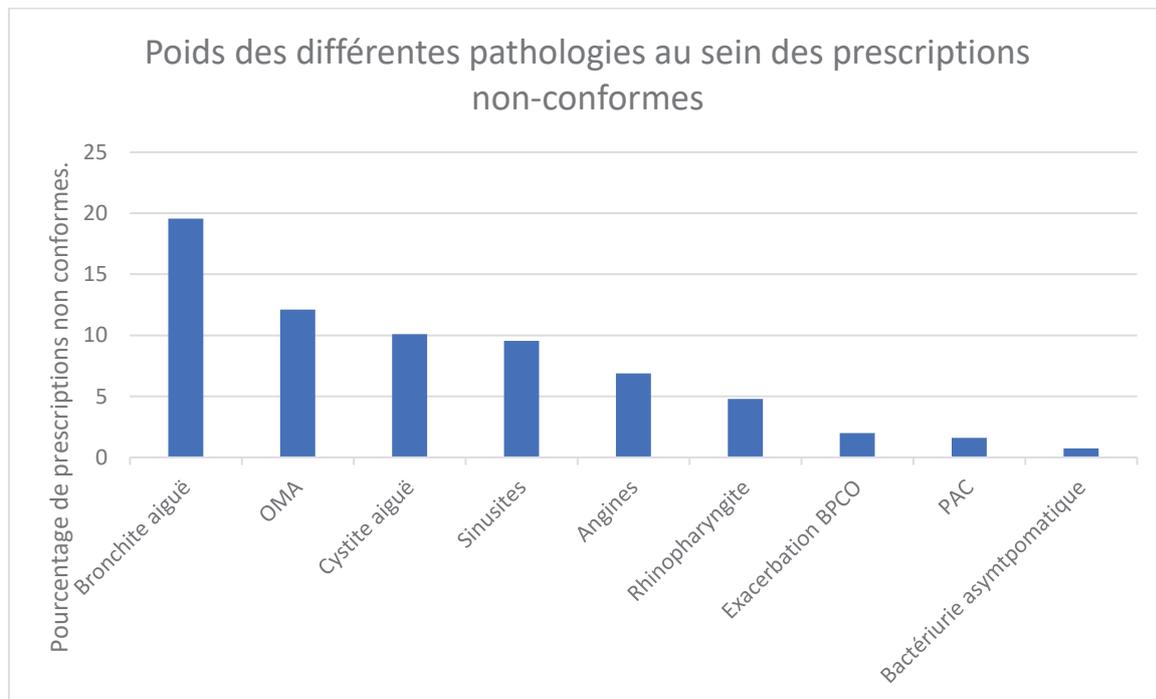
- **angines** : 96% de PNC (n=382), soit 6,88% du TPAPR.
- **exacerbations de BPCO** : 96,6% de PNC (n=115), soit 2% du TPAPR.
- **pneumonies aiguës** : 98,9% de PNC (n= 89), soit 1,6% du TPAPR.
- **cystites aiguës simples** :99,7% de PNC (n=397), soit 7,15% du TPAPR.
- **cystites aiguës compliquées** : 99,2% de PNC (n=124), soit 2,23% du TPAPR.

Les prescriptions non-conformes liées à l'ensemble des cystites représentent 10,10% du-TPAPR

- **otites moyennes aiguës** : 94,6% de PNC (n=672), soit 12,1% du TPAPR.

Le graphique ci-dessous (figure 9) classe les pathologies précédemment énumérées par ordre décroissant des prescriptions non-conformes, rapportées à l'ensemble des prescriptions (N=5 550), exprimées en pourcentage (bronchite aiguë, 19,56% ; OMA, 12,1% ; cystite aiguë, 10,1% ; sinusites, 9,54% ; angines, 6,88% ; rhinopharyngite, 4,79% ; exacerbation de BPCO, 2%).

Figure 9: poids des différentes pathologies au sein des prescriptions non-conformes



A l'opposé, on peut mettre en évidence des pathologies pour lesquelles les prescriptions d'antibiotiques sont justifiées et conformes aux recommandations.

Les prescriptions liées aux sinusites frontales, sphénoïdales, éthmoïdales, maxillaires d'origine dentaire sont conformes dans 81,5% des cas (n=145).

Les prescriptions liées aux pyélonéphrites aiguës sont conformes dans 62,9% des cas (n=83).

Les prescriptions liées aux infections urinaires masculines sont conformes dans 86,7% des cas (n=255).

Les prescriptions liées aux pyélonéphrites aiguës de l'enfant sont conformes dans 100% des cas (n=18).

Les cystites aiguës de l'enfant sont conformes dans 91,5% des cas (n=43).

Les prescriptions liées aux infections post-traumatiques de la peau sont conformes dans 98,7% des cas (n=152), et celles liées aux morsures de mammifères sont conformes dans 100% des cas (n=52).

Les prescriptions liées aux diarrhées aiguës bactériennes sont conformes dans 74,1% des cas (n=40).

Les prescriptions liées aux diverticulites aiguës sont conformes dans 82,9% des cas (n= 68).

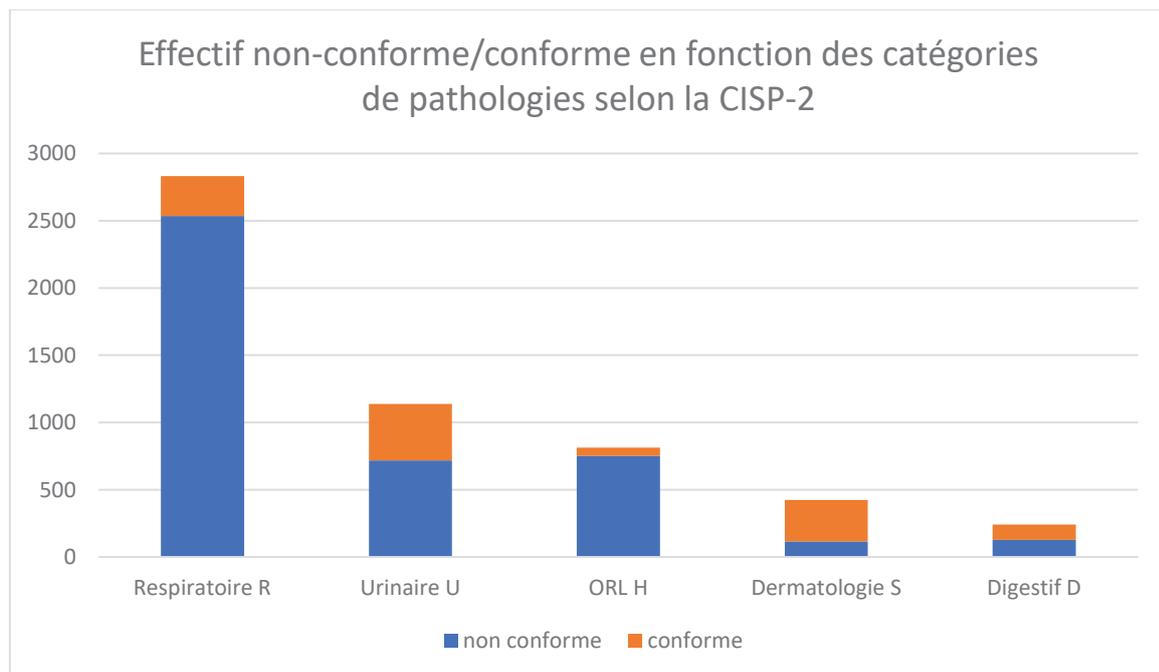
Les prescriptions liées aux pneumonies avec facteurs de risques de mortalité sont conformes dans 79.3% des cas (n=73).

*f. Conformité, non-conformité en fonction des grandes classes de pathologies ayant abouti à la prescription d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances*

Ensuite, pour faciliter la lisibilité, nous avons réalisé des tableaux croisés sur les grandes catégories de pathologies d'après la classification CISP-2 (figure 10).

Ci-dessous, on retrouve un graphique issu des tableaux croisés effectués grâce à un test de Khi-2, avec un  $p < 0,05$ , qui concerne les grandes catégories de diagnostics de la CISP-2.

Figure 100 : effectif non-conforme/conforme en fonction des catégories de pathologies selon la CISP-2



Les pathologies respiratoires représentent la majorité des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, 51%. Les prescriptions liées aux pathologies respiratoires sont non-conformes dans 89,5% des cas, avec un odds ratio défavorable à 0,23.

Les pathologies urinaires représentent le deuxième groupe de pathologies responsables de prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, soit 20,48%. Les prescriptions liées aux pathologies urinaires sont non-conformes dans 63,10% des cas, avec un odds ratio favorable à 2,67.

Les pathologies ORL représentent le troisième groupe de pathologies responsable de prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, soit 14,66%. Les prescriptions liées aux pathologies ORL sont non-conformes dans 92,40%, avec un odds ratio défavorable à 0,25.

Les pathologies dermatologiques représentent 7,67% des prescriptions dont seulement 27,1% de non-conformes, avec un odds ratio très favorable à 12,6. L'interprétation est cependant limitée par un très grand nombre de cas de pathologies dermatologiques classées comme indéterminées (cf. analyse secondaire).

Les pathologies digestives représentent 4,34 % des prescriptions avec 53,10% de prescriptions non-conformes pour un odds ratio favorable de 3,38.

D'autres groupes de pathologies sont mis en avant, mais avec des effectifs faibles, et ne seront pas présentés ici. C'est le cas des pathologies qui concernent l'appareil génital masculin X (25 prescriptions) et l'appareil génital féminin Y (17 prescriptions), et les pathologies de l'œil F (16 prescriptions).

## B. Analyses secondaires

### 1) Analyse descriptive des patients « indéterminables » (778 prescriptions)

Pour rappel, l'analyse de chaque consultation avait abouti à un classement des consultations. Soit le manque de données ne permettait pas d'établir un diagnostic et la consultation était exclue, soit nous ne pouvions statuer sur le caractère conforme ou non.

Certaines pathologies ont été classées comme indéterminables. Par exemple, une sinusite dont le siège n'était pas précisé nous permettait de conclure au diagnostic de sinusite mais pas de détailler s'il s'agissait d'une prescription conforme ou non. Ce sont ces 778 consultations indéterminables dont nous allons faire le descriptif.

*a. Descriptif des antibiotiques utilisés dans les consultations indéterminables.*

Dans 80,5% des consultations indéterminables, de l'amoxicilline acide-clavulanique a été utilisée. Ces chiffres sont bien au-dessus des prescriptions que l'on retrouve dans les consultations incluses qui représentent 44,9%.

Par ailleurs, les autres classes d'antibiotiques sont peu utilisées :

- les C3G injectables : 0,3% des consultations indéterminables (contre 2,7% de l'ensemble des consultations incluses)
- les C3G orales : 9,6% des consultations indéterminables (contre 37,5% de l'ensemble des consultations incluses)
- fluoroquinolones : 9,6% des consultations indéterminables (contre 15% de l'ensemble des consultations incluses).

*b. Diagnostics retrouvés parmi les « indéterminables »*

On observe trois diagnostics principaux : les sinusites sans précisions qui représentent 60,9% des cas indéterminables ; les infections cutanées sans précisions, 17,7% des cas ; et les infections urinaires sans précisions, 12,6 % des cas.

Ces trois pathologies représentent 91,2% des diagnostics ayant entraîné la prescription d'un antibiotique pourvoyeur de résistances. Les autres diagnostics que l'on retrouve sont compris entre 0,1 et 1,9%.

Les sinusites et les infections cutanées représentent 78,6% des infections indéterminables et expliquent probablement la surreprésentation de l'amoxicilline acide clavulanique dans cette catégorie.

En effet, on retrouve 92,2% de prescriptions d'amoxicilline/acide clavulanique dans les sinusites sans précisions, et 94,2% de prescriptions dans les infections cutanée sans précisions.

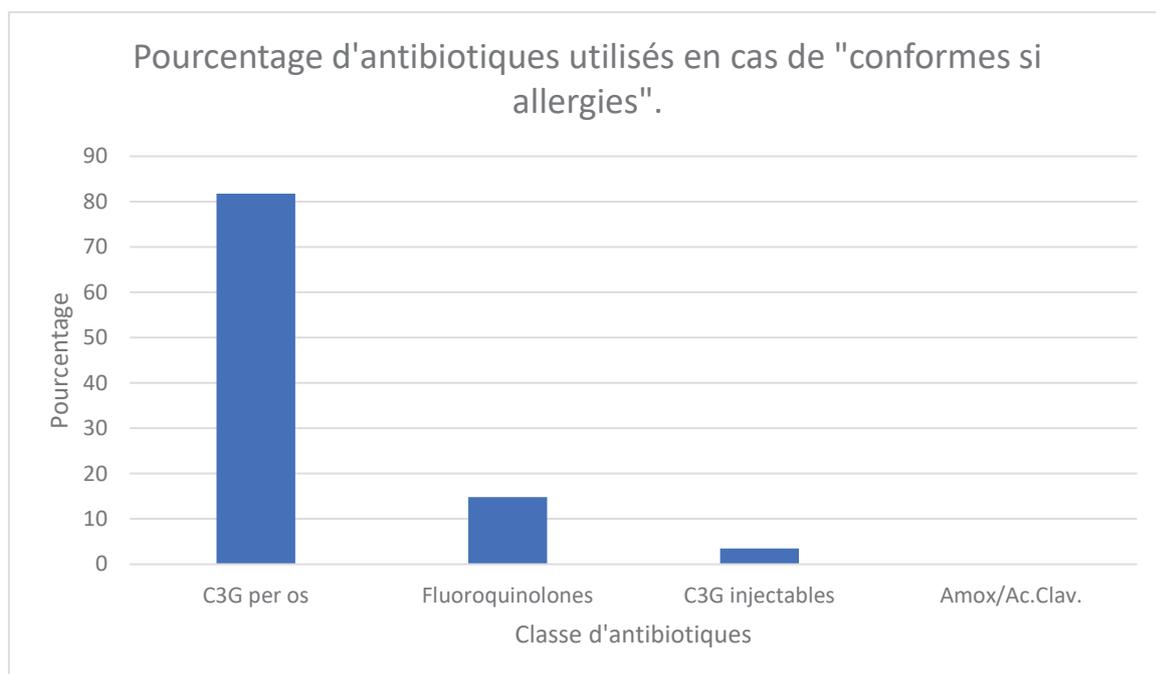
Pour les infections urinaires sans précisions, les fluoroquinolones sont prescrites dans 55,1% des cas et les C3G orales dans 41,8% des cas.

## 2) Analyse descriptive des « conformes si allergies » (N=115 prescriptions)

### a. Antibiotiques utilisés en cas d'allergies

Cette catégorie a pu être définie lorsque dans le dossier une indication claire d'allergies à un antibiotique était renseignée, permettant d'obtenir ainsi 115 prescriptions sur les 5 550 incluses. Les prescriptions conformes si allergies représentent uniquement 2% des prescriptions.

Figure 11 : pourcentage d'antibiotiques utilisés en cas de "conformes si allergies"



On observe qu'il n'y a aucune prescription d'amoxicilline/acide clavulanique. Les allergies rencontrées sont donc probablement des allergies bénignes à la pénicilline. A l'opposé, on retrouve les C3G orales qui représentent 81,74% des prescriptions conformes en cas d'allergies. Les fluoroquinolones représentent quant à elles 14,8% des prescriptions.

### b. Pathologies retrouvées en cas d'allergies

Les pathologies les plus fréquemment retrouvées, par ordre décroissant, sont : les sinusites (toutes sinusites confondues) qui représentent 40% des prescriptions conformes en cas d'allergies ; les otites moyennes aiguës, 33% ; les angines, 13,9% ; puis les pneumonies avec facteurs de risques de mortalité, 8,69%.

## IV. Discussion

L'objectif principal de la thèse est d'étudier la conformité des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, prescrits par les médecins généralistes.

L'étude a pu être réalisée selon le protocole et la méthodologie prévus initialement. Un échantillon très important de cas inclus (N=5 550) a permis la réalisation de statistiques robustes et significatives.

L'étude montre que 78,2% de l'ensemble des prescriptions des antibiotiques pourvoyeurs de résistances sont non-conformes aux recommandations.

Cela suggère que des progrès sont encore à faire pour adapter les prescriptions réalisées en soins primaires, afin d'être conforme aux recommandations.

Lorsque l'on regarde la population incluse dans l'étude, l'âge moyen est de 42 ans, et les patients en ALD représentent 21,8%. Il n'y a pas de différences significatives d'âge entre les prescriptions conformes et non-conformes. Ainsi, les comorbidités et l'âge avancé du patient ne semblent pas être un facteur de prescription d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances.

Lorsque l'on s'intéresse aux différentes catégories d'antibiotiques utilisées, on remarque que l'amoxicilline/acide clavulanique représente la première classe d'antibiotiques avec 44,86% des prescriptions d'antibiotiques dans l'étude, suivi des C3G orales avec 37,51% des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances.

Par ailleurs, ce sont les C3G orales que l'on retrouve le plus dans les prescriptions non-conformes. Elles sont non-conformes dans 93,1% des cas contre 73,7% des cas pour l'amoxicilline/acide clavulanique. Ainsi, les C3G orales présentent 1 939 prescriptions non-conformes et l'amoxicilline/acide clavulanique, 1 836. Les C3G orales représentent donc le plus grand nombre de prescriptions non-conformes avec 34% du volume total des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, suivies de près par l'amoxicilline/acide clavulanique avec 33,08%.

Les autres classes d'antibiotiques sont plus anecdotiques. Les fluoroquinolones représentent 8,57% du volume total de prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, et les C3G injectables, 1,56%.

On retrouve des données similaires de répartition des antibiotiques sur une étude internationale publiée dans le Lancet en 2005, réalisée par l'ESAC Project group<sup>15</sup>.

La diminution de l'utilisation des C3G orales représente donc un axe majeur pour réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances. Leur utilisation devrait se limiter aux cas d'allergies à la pénicilline qui reste une bonne indication avec 65,73% de conformité dans cette indication.

Pour l'amoxicilline/acide clavulanique, leur utilisation massive est probablement due à une représentation prédominante de pathologies respiratoires (51%) et ORL (14,66%) où l'amoxicilline/acide clavulanique est indiquée mais devrait être réservée aux formes les plus sévères.

Il faut donc s'intéresser aux pathologies rencontrées pour permettre la diminution des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances.

On observe que certaines pathologies rencontrées représentent un volume très important de prescriptions non-conformes. D'abord, la bronchite aiguë qui est non-conforme dans 100% des cas, et représente à elle seule 19,56% des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances.

Ensuite, les otites moyennes aiguës simples (en dehors des cas d'allergie) pour lesquelles la prescription d'un antibiotique pourvoyeur de résistances n'est jamais indiquée. Pourtant, les prescriptions non-conformes des otites moyennes aiguës représentent 12,1% du volume des prescription totales d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances.

Les cystites, les sinusites, les angines et les rhinopharyngites représentent également une grande part des prescriptions non-conformes, 31,31% du volume total.

Une étude américaine, parue dans le BMJ<sup>16</sup> en 2019, emploie une méthodologie similaire. Cette étude utilise les données des assurances et utilise une classification diagnostique, l'« ICD-10-CM diagnostic codes ». Elle classe ensuite en quatre catégories, en fonction du diagnostic : antibiotique « toujours indiqué », « parfois indiqué », « rarement indiqué » et « jamais indiqué ». Leur base de données comporte 19 000 000 de prescriptions.

Ce qui est très intéressant dans cette étude, bien qu'elle soit réalisée aux Etats-Unis, avec un système de santé très différent de celui de la France, c'est que l'on retrouve beaucoup de résultats similaires, avec seulement 12,8% de prescriptions considérées comme « toujours indiquées ».

Comme dans notre étude, les trois diagnostics les plus fréquemment associés à une prescription non conforme aux recommandations, sont : la bronchite aiguë, les infections respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Par ailleurs, ils ont été confrontés aux mêmes difficultés pour caractériser les sinusites.

Ainsi, s'il fallait ne délivrer qu'un seul message pour permettre une diminution drastique des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances, il faudrait rappeler que les antibiotiques pourvoyeurs de résistances ne sont jamais indiqués dans les bronchites, les otites moyennes aiguës (sauf allergie à la pénicilline) et dans les cystites aiguës.

Au cours de la période étudiée, de 2014 à 2018, on observe une diminution globale du nombre de prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances. Cette diminution est parfaitement corrélée à la diminution des prescriptions non-conformes. Par ailleurs, le taux de prescriptions conformes reste stable dans le temps, ce qui suggère que les prescriptions conformes sont les seules prescriptions indispensables, et donc qu'elles sont stables et n'évoluent pas dans le temps.

Cette tendance est encourageante, la non-conformité des prescriptions est passée de 81,5% en 2014, à 71,7% en 2018, soit une diminution de 9,8%.

Cependant notre étude présente plusieurs biais qu'il est nécessaire de souligner.

L'un des principaux biais est le nombre restreint de médecins prescripteurs. En effet, même si les effectifs sont importants, il n'y a que 19 médecins qui ont renseigné la base. On peut donc facilement imaginer un effet médecin qui limiterait la représentativité de l'étude à l'échelle nationale.

Ensuite, la base de données concerne uniquement des médecins de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur), avec un éventuel biais lié à la population régionale qui limite l'extrapolation à l'échelle nationale.

Enfin, un autre biais est l'utilisation des recommandations de 2019. Les recommandations étant en perpétuelle évolution, cela explique en partie que la conformité des prescriptions s'améliore au cours de l'étude entre 2014 et 2018. Cependant, le taux de conformité est stable dans le temps, et les pathologies non-conformes comme les bronchites l'ont toujours été.

L'étude permet de répondre à l'objectif principal de la thèse qui était de renseigner des données épidémiologiques sur les prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances inclus dans la ROSP depuis 2017, et de déterminer si ces dernières étaient conformes ou non aux recommandations.

L'hypothèse faite est que les antibiotiques pourvoyeurs de résistances sont mal utilisés. L'étude de la conformité, critère de jugement principal, permet de répondre à cette hypothèse.

En outre, un des objectifs secondaires de la thèse était de prouver que l'introduction de la ROSP en 2017 a permis une diminution de la prescription de ces antibiotiques. En effet, dans notre étude, on observe une baisse de la prescription des antibiotiques pourvoyeurs de résistances après 2017.

Pour inscrire ces résultats dans une approche globale, nous allons nous appuyer sur les études faites par l'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC)<sup>17</sup>. Il s'agit d'un organisme qui référence toutes les prescriptions d'antibiotiques en Europe, en se basant soit sur les volumes de ventes, soit sur les données des assurances maladies. C'est donc un organisme qui présente, de manière totalement exhaustive, les prescriptions d'antibiotiques en Europe.

L'ECDC montre que la France est l'un des pays les plus prescripteur d'antibiotiques en Europe, en deuxième position derrière la Grèce. Ce que l'on remarque également, c'est la prédominance des antibiotiques à larges spectres, précisément étudiés dans cette étude, par rapport aux spectres réduits.

Le rapport des antibiotiques à larges spectres pourvoyeurs de résistances sur les antibiotiques à spectres réduits, est de 0,61 au Danemark, 0,50 en Finlande, 6,33 en Allemagne, contre 47,17 en France. La France a l'un des taux les plus élevés d'Europe. Ces résultats suggèrent qu'en dehors de l'écosystème bactérien, ces taux très élevés d'utilisation d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances seraient liés à une mauvaise utilisation de ces antibiotiques. Ces données sont concordantes avec les résultats de la thèse qui montre que les prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances sont non-conformes dans 78,2% des cas.

L'apparition de la ROSP en 2017 a notamment pour objectif de réduire les consommations d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances. Un rapport paru en 2018<sup>5</sup> a permis de faire le point sur ces prescriptions. Le rapport met en évidence une baisse de 3,4 points sur la période 2017-2018. Dans notre étude, on remarque une baisse de 0,4%. Nos résultats sont donc sur la même tendance que les données de la sécurité sociale, qui ont été nécessaires à l'élaboration de la ROSP.

Ce qu'apporte la thèse, c'est la possibilité de pouvoir mettre un diagnostic en rapport avec les prescriptions. Cet apport correspond notamment aux objectifs proposés par *Ploy et al.*<sup>18</sup> *Tacconelli et al.*<sup>19</sup>, pour améliorer la qualité des recherches concernant la lutte contre l'antibiorésistance. Ici, les auteurs préconisent une approche translationnelle qui permet de mettre en lien la recherche concernant la microbiologie et l'utilisation en pratique des antibiotiques auprès des malades.

Ils encouragent la réalisation de travaux de recherche similaires à celui de la thèse, avec l'utilisation de valeurs clinimétriques, pour permettre d'évaluer le bon usage des antibiotiques. Ils l'opposent à l'approche uniquement quantitative proposée par les organismes de recherche tels que l'ECDC, qu'ils jugent insuffisante pour trouver des solutions concernant le bon usage des antibiotiques en médecine humaine.

## V. Conclusion :

Cette étude permet de mettre en évidence, d'après la base de données PRIMEGE PACA, que dans 78,2% des cas, la prescription d'un antibiotique pourvoyeur de résistances est non-conforme.

Parmi les antibiotiques utilisés, les C3G orales sont non-conformes dans 93,1% des cas. Leur utilisation devrait se limiter aux allergies à la pénicilline documentées. Parmi les 143 prescriptions de C3G orales 65,73% sont associées à une prescription conforme si allergie.

Pour permettre de continuer d'améliorer les prescriptions, les recommandations doivent continuer d'évoluer afin de donner des outils simples à utiliser en routine par les médecins généralistes. Certaines pathologies manquent de recommandations, notamment celles qui nécessitent un avis spécialisé comme la dermatologie, la gynécologie, ou les pathologies digestives.

L'antibiorésistance est un enjeu majeur de santé publique pour lequel il faut continuer l'éducation et la prévention auprès des patients et des médecins. Il faut encourager les organismes de recherche pour permettre la découverte de nouvelles molécules, et de nouvelles thérapies anti-infectieuses.

Même si les taux de prescriptions non-conformes sont très élevés dans cette étude, on observe une diminution du taux de prescriptions non-conformes entre 2014 et 2018. Ces résultats sont encourageants et laissent penser que les mesures répétées de prévention et d'incitations permettent de faire baisser la consommation d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances

## VI. Annexes

### A. Annexe 1 Descriptif de la base classification CISP-2

**Annexe 1 - Descriptif de la base, clasification CISP-2**

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	R74	267	3,0	4,2	4,2
	R75	1228	13,7	19,3	23,5
	R76	398	4,4	6,3	29,7
	R78	1206	13,4	19,0	48,7
	R81	196	2,2	3,1	51,8
	R96	14	,2	,2	52,0
	U71	1033	11,5	16,2	68,2
	U98	45	,5	,7	68,9
	U70	139	1,5	2,2	71,1
	U72	32	,4	,5	71,6
	H71	756	8,4	11,9	83,5
	H72	5	,1	,1	83,6
	H70	54	,6	,8	84,4
	S85	13	,1	,2	84,6
	S11	155	1,7	2,4	87,1
	S13	53	,6	,8	87,9
	S76	180	2,0	2,8	90,7
	S10	44	,5	,7	91,4
	S09	68	,8	1,1	92,5
	S84	56	,6	,9	93,4
	S93	12	,1	,2	93,6
	S94	19	,2	,3	93,9
	Y74	25	,3	,4	94,2
	D73	54	,6	,8	95,1
	D92	111	1,2	1,7	96,8
	D82	72	,8	1,1	98,0
	D71	27	,3	,4	98,4
	D97	2	,0	,0	98,4
	D98	7	,1	,1	98,5
	X72	6	,1	,1	98,6
	X74	17	,2	,3	98,9
	X21	7	,1	,1	99,0
	X92	4	,0	,1	99,1
Demande d'ordonnance	43	,5	,7	99,7	
F70	16	,2	,3	100,0	
Total		6364	70,9	100,0	
Manquante	Système manquant	2617	29,1		
Total		8981	100,0		

B. Annexe 2 tableau croisé conformité, antibiothérapie.

			Critère jugement principal		Total
			Non conforme	Conforme	
Antibiothérapie	Amoxiciline / Ac. Clavulanique	Effectif	1836	654	2490
		Effectif théorique	1946,2	543,8	2490,0
		% compris dans Antibiothérapie	73,7%	26,3%	100,0%
	Ceftriaxone	Effectif	87	61	148
		Effectif théorique	115,7	32,3	148,0
		% compris dans Antibiothérapie	58,8%	41,2%	100,0%
	Cefixime	Effectif	479	48	527
		Effectif théorique	411,9	115,1	527,0
		% compris dans Antibiothérapie	90,9%	9,1%	100,0%
	Cefpodoxime	Effectif	1460	95	1555
		Effectif théorique	1215,4	339,6	1555,0
		% compris dans Antibiothérapie	93,9%	6,1%	100,0%
Ofloxacine	Effectif	87	147	234	
	Effectif théorique	182,9	51,1	234,0	
	% compris dans Antibiothérapie	37,2%	62,8%	100,0%	
Ciprofloxacine	Effectif	155	175	330	
	Effectif théorique	257,9	72,1	330,0	
	% compris dans Antibiothérapie	47,0%	53,0%	100,0%	
Norfloxacine	Effectif	70	13	83	
	Effectif théorique	64,9	18,1	83,0	
	% compris dans Antibiothérapie	84,3%	15,7%	100,0%	
Lomefloxacine	Effectif	42	1	43	
	Effectif théorique	33,6	9,4	43,0	
	% compris dans Antibiothérapie	97,7%	2,3%	100,0%	
Levofloxacine	Effectif	87	14	101	
	Effectif théorique	78,9	22,1	101,0	
	% compris dans Antibiothérapie	86,1%	13,9%	100,0%	
Moxifloxacine	Effectif	35	4	39	
	Effectif théorique	30,5	8,5	39,0	
	% compris dans Antibiothérapie	89,7%	10,3%	100,0%	
Total	Effectif	4338	1212	5550	
	Effectif théorique	4338,0	1212,0	5550,0	
	% compris dans Antibiothérapie	78,2%	21,8%	100,0%	

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Khi-deux de Pearson	773,195	9	,000
Rapport de vraisemblance	767,261	9	,000
Association linéaire par linéaire	4,592	1	,032
Nombre d'observations valides	5550		

C. Annexe 3 tableau croisé conforme, non-conforme par classe d'antibiotiques

**Amoxicilline / Ac. Clavulanique**

			Critère jugement principal		Total
			Non conforme	Conforme	
Amoxicilline/Ac. Clavulanique	non	Effectif	2502	558	3060
		Effectif théorique	2391,8	668,2	3060,0
		% compris dans Amoxicilline/Ac. Clavulanique	81,8%	18,2%	100,0%
	oui	Effectif	1836	654	2490
		Effectif théorique	1946,2	543,8	2490,0
		% compris dans Amoxicilline/Ac. Clavulanique	73,7%	26,3%	100,0%
Total	Effectif	4338	1212	5550	
	Effectif théorique	4338,0	1212,0	5550,0	
	% compris dans Amoxicilline/Ac. Clavulanique	78,2%	21,8%	100,0%	

**Tests du Khi-deux**

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	51,859	1	,000		
Correction pour la continuité	51,390	1	,000		
Rapport de vraisemblance	51,623	1	,000		
Test exact de Fisher				,000	,000
Association linéaire par linéaire	51,850	1	,000		
Nombre d'observations valides	5550				

**Estimation du risque**

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour Amoxicilline/Ac. Clavulanique (non / oui)	1,597	1,405	1,815
Pour cohorte Critère jugement principal = Non conforme	1,109	1,077	1,141
Pour cohorte Critère jugement principal = Conforme	,694	,628	,767
Nombre d'observations valides	5550		

### C3G injectable

			Critère jugement principal		Total
			Non conforme	Conforme	
C3G injectable non	Effectif		4251	1151	5402
	Effectif théorique		4222,3	1179,7	5402,0
	% compris dans C3G injectable		78,7%	21,3%	100,0%
oui	Effectif		87	61	148
	Effectif théorique		115,7	32,3	148,0
	% compris dans C3G injectable		58,8%	41,2%	100,0%
Total	Effectif		4338	1212	5550
	Effectif théorique		4338,0	1212,0	5550,0
	% compris dans C3G injectable		78,2%	21,8%	100,0%

### Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	33,453	1	,000		
Correction pour la continuité	32,296	1	,000		
Rapport de vraisemblance	28,814	1	,000		
Test exact de Fisher				,000	,000
Association linéaire par linéaire	33,446	1	,000		
Nombre d'observations valides	5550				

### Estimation du risque

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour C3G injectable (non / oui)	2,590	1,855	3,615
Pour cohorte Critère jugement principal = Non conforme	1,339	1,169	1,533
Pour cohorte Critère jugement principal = Conforme	,517	,424	,631
Nombre d'observations valides	5550		

### C3G per os

			Critère jugement principal		Total
			Non conforme	Conforme	
C3G per os	non	Effectif	2399	1069	3468
		Effectif théorique	2710,7	757,3	3468,0
		% compris dans C3G per os	69,2%	30,8%	100,0%
	oui	Effectif	1939	143	2082
		Effectif théorique	1627,3	454,7	2082,0
		% compris dans C3G per os	93,1%	6,9%	100,0%
Total	Effectif	4338	1212	5550	
	Effectif théorique	4338,0	1212,0	5550,0	
	% compris dans C3G per os	78,2%	21,8%	100,0%	

### Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	437,421	1	,000		
Correction pour la continuité	436,019	1	,000		
Rapport de vraisemblance	499,587	1	,000		
Test exact de Fisher				,000	,000
Association linéaire par linéaire	437,342	1	,000		
Nombre d'observations valides	5550				

### Estimation du risque

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour C3G per os (non / oui)	,166	,138	,199
Pour cohorte Critère jugement principal = Non conforme	,743	,724	,762
Pour cohorte Critère jugement principal = Conforme	4,488	3,802	5,297
Nombre d'observations valides	5550		

### Fluoroquinolones

			Critère jugement principal		Total
			Non conforme	Conforme	
Fluoroquinolones	non	Effectif	3862	858	4720
		Effectif théorique	3689,3	1030,7	4720,0
		% compris dans Fluoroquinolones	81,8%	18,2%	100,0%
	oui	Effectif	476	354	830
		Effectif théorique	648,7	181,3	830,0
		% compris dans Fluoroquinolones	57,3%	42,7%	100,0%
Total	Effectif	4338	1212	5550	
	Effectif théorique	4338,0	1212,0	5550,0	
	% compris dans Fluoroquinolones	78,2%	21,8%	100,0%	

### Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	247,675	1	,000		
Correction pour la continuité	246,243	1	,000		
Rapport de vraisemblance	217,856	1	,000		
Test exact de Fisher				,000	,000
Association linéaire par linéaire	247,631	1	,000		
Nombre d'observations valides	5550				

### Estimation du risque

	Valeur	Intervalle de confiance de 95%	
		Inférieur	Supérieur
Odds Ratio pour Fluoroquinolones (non / oui)	3,348	2,863	3,913
Pour cohorte Critère jugement principal = Non conforme	1,427	1,343	1,515
Pour cohorte Critère jugement principal = Conforme	,426	,386	,471
Nombre d'observations valides	5550		

#### D. Annexe 4 tableau croisé par pathologie

			Critère jugement principal		Total
			Non conforme	Conforme	
Diagnostic	Rhinopharyngite	Effectif	266	0	266
		Effectif théorique	207,9	58,1	266,0
		% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
	Sinusite maxillaire	Effectif	156	13	169
		Effectif théorique	132,1	36,9	169,0
		% compris dans Diagnostic	92,3%	7,7%	100,0%
	Sinusite frontale, sphénoïdale, ethmoïdale, maxillaire d'origine dentaire	Effectif	33	145	178
		Effectif théorique	139,1	38,9	178,0
		% compris dans Diagnostic	18,5%	81,5%	100,0%
	Sinusite, sans précision	Effectif	374	33	407
		Effectif théorique	318,1	88,9	407,0
		% compris dans Diagnostic	91,9%	8,1%	100,0%
	Angine	Effectif	382	16	398
		Effectif théorique	311,1	86,9	398,0
		% compris dans Diagnostic	96,0%	4,0%	100,0%
	Bronchite aiguë, bronchiolite	Effectif	1086	0	1086
		Effectif théorique	848,8	237,2	1086,0
		% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
	Pneumonie communautaire aiguë	Effectif	89	1	90
		Effectif théorique	70,3	19,7	90,0

	% compris dans Diagnostic	98,9%	1,1%	100,0%
Exacerbation de BPCO	Effectif	115	4	119
	Effectif théorique	93,0	26,0	119,0
	% compris dans Diagnostic	96,6%	3,4%	100,0%
Cystite aiguë simple	Effectif	397	1	398
	Effectif théorique	311,1	86,9	398,0
	% compris dans Diagnostic	99,7%	,3%	100,0%
Cystite aiguë à risque de complication	Effectif	124	1	125
	Effectif théorique	97,7	27,3	125,0
	% compris dans Diagnostic	99,2%	,8%	100,0%
Bactériurie asymptomatique	Effectif	42	0	42
	Effectif théorique	32,8	9,2	42,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Infection urinaire sans précision	Effectif	9	0	9
	Effectif théorique	7,0	2,0	9,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Pyélonéphrite aiguë	Effectif	49	83	132
	Effectif théorique	103,2	28,8	132,0
	% compris dans Diagnostic	37,1%	62,9%	100,0%
Urétrite	Effectif	13	19	32
	Effectif théorique	25,0	7,0	32,0

	% compris dans Diagnostic	40,6%	59,4%	100,0%
Infection urinaire masculine	Effectif	39	255	294
	Effectif théorique	229,8	64,2	294,0
	% compris dans Diagnostic	13,3%	86,7%	100,0%
Pyélonéphrite aiguë de l'enfant	Effectif	0	18	18
	Effectif théorique	14,1	3,9	18,0
	% compris dans Diagnostic	,0%	100,0%	100,0%
Cystite aiguë de l'enfant	Effectif	4	43	47
	Effectif théorique	36,7	10,3	47,0
	% compris dans Diagnostic	8,5%	91,5%	100,0%
Otite moyenne aiguë	Effectif	672	38	710
	Effectif théorique	555,0	155,0	710,0
	% compris dans Diagnostic	94,6%	5,4%	100,0%
Syndrome otite-conjonctivite	Effectif	18	12	30
	Effectif théorique	23,4	6,6	30,0
	% compris dans Diagnostic	60,0%	40,0%	100,0%
Otite moyenne aiguë récidivante ou résistante	Effectif	3	12	15
	Effectif théorique	11,7	3,3	15,0
	% compris dans Diagnostic	20,0%	80,0%	100,0%
Otite séreuse	Effectif	5	0	5
	Effectif théorique	3,9	1,1	5,0

	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Otite externe	Effectif	54	0	54
	Effectif théorique	42,2	11,8	54,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Kyste, fistule pylonidale	Effectif	6	0	6
	Effectif théorique	4,7	1,3	6,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Infection post-traumatique de la peau	Effectif	2	152	154
	Effectif théorique	120,4	33,6	154,0
	% compris dans Diagnostic	1,3%	98,7%	100,0%
Morsure animale/homme	Effectif	0	52	52
	Effectif théorique	40,6	11,4	52,0
	% compris dans Diagnostic	,0%	100,0%	100,0%
Erysipèle	Effectif	26	0	26
	Effectif théorique	20,3	5,7	26,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Furoncle, furonculose	Effectif	44	0	44
	Effectif théorique	34,4	9,6	44,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Panaris	Effectif	2	66	68
	Effectif théorique	53,2	14,8	68,0

	% compris dans Diagnostic	2,9%	97,1%	100,0%
Impétigo de l'enfant	Effectif	0	36	36
	Effectif théorique	28,1	7,9	36,0
	% compris dans Diagnostic	,0%	100,0%	100,0%
Impétigo de l'adulte	Effectif	20	0	20
	Effectif théorique	15,6	4,4	20,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Infection cutanée sans précision	Effectif	15	0	15
	Effectif théorique	11,7	3,3	15,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Orchi-épididymite	Effectif	24	1	25
	Effectif théorique	19,5	5,5	25,0
	% compris dans Diagnostic	96,0%	4,0%	100,0%
Diarrhée aiguë bactérienne	Effectif	14	40	54
	Effectif théorique	42,2	11,8	54,0
	% compris dans Diagnostic	25,9%	74,1%	100,0%
Diverticulite aiguë	Effectif	14	68	82
	Effectif théorique	64,1	17,9	82,0
	% compris dans Diagnostic	17,1%	82,9%	100,0%
Maladie des dents/des gencives	Effectif	72	0	72
	Effectif théorique	56,3	15,7	72,0

	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Parotidite	Effectif	24	1	25
	Effectif théorique	19,5	5,5	25,0
	% compris dans Diagnostic	96,0%	4,0%	100,0%
Maladie du foie	Effectif	1	0	1
	Effectif théorique	,8	,2	1,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Cholécystite	Effectif	0	4	4
	Effectif théorique	3,1	,9	4,0
	% compris dans Diagnostic	,0%	100,0%	100,0%
Candidose génitale	Effectif	3	3	6
	Effectif théorique	4,7	1,3	6,0
	% compris dans Diagnostic	50,0%	50,0%	100,0%
Maladie inflammatoire pelvienne	Effectif	2	0	2
	Effectif théorique	1,6	,4	2,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Complication de l'allaitement	Effectif	0	5	5
	Effectif théorique	3,9	1,1	5,0
	% compris dans Diagnostic	,0%	100,0%	100,0%
Salpingite aiguë	Effectif	2	2	4
	Effectif théorique	3,1	,9	4,0

	% compris dans Diagnostic	50,0%	50,0%	100,0%
Demande d'ordonnance	Effectif	43	0	43
	Effectif théorique	33,6	9,4	43,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Conjonctivite	Effectif	16	0	16
	Effectif théorique	12,5	3,5	16,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Crise d'asthme	Effectif	14	0	14
	Effectif théorique	10,9	3,1	14,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Pneumonie avec facteurs de risque de mortalité	Effectif	19	73	92
	Effectif théorique	71,9	20,1	92,0
	% compris dans Diagnostic	20,7%	79,3%	100,0%
Pneumonie avec facteurs de risque résistant à l'Amox/Ac.Clav	Effectif	0	1	1
	Effectif théorique	,8	,2	1,0
	% compris dans Diagnostic	,0%	100,0%	100,0%
Pneumonie post-grippale	Effectif	2	10	12
	Effectif théorique	9,4	2,6	12,0
	% compris dans Diagnostic	16,7%	83,3%	100,0%
Cystites récidivante	Effectif	40	0	40
	Effectif théorique	31,3	8,7	40,0

	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Kyste sébacé	Effectif	1	0	1
	Effectif théorique	,8	,2	1,0
	% compris dans Diagnostic	100,0%	,0%	100,0%
Ongle incarné	Effectif	2	4	6
	Effectif théorique	4,7	1,3	6,0
	% compris dans Diagnostic	33,3%	66,7%	100,0%
Total	Effectif	4338	1212	5550
	Effectif théorique	4338,0	1212,0	5550,0
	% compris dans Diagnostic	78,2%	21,8%	100,0%

#### Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Khi-deux de Pearson	4018,679 <sup>a</sup>	50	,000
Rapport de vraisemblance	3982,919	50	,000
Association linéaire par linéaire	257,107	1	,000
Nombre d'observations valides	5550		

a. 30 cellules (29,4%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,22.

			Critère jugement principal		Total
			Non conforme	Conforme	
CISP 2	R74	Effectif	266	0	266
		Effectif théorique	207,9	58,1	266,0
		% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
R75	Effectif	563	191	754	
	Effectif théorique	589,3	164,7	754,0	
	% compris dans CISP 2	74,7%	25,3%	100,0%	
R76	Effectif	382	16	398	
	Effectif théorique	311,1	86,9	398,0	
	% compris dans CISP 2	96,0%	4,0%	100,0%	
R78	Effectif	1201	4	1205	
	Effectif théorique	941,9	263,1	1205,0	
	% compris dans CISP 2	99,7%	,3%	100,0%	
R81	Effectif	110	85	195	
	Effectif théorique	152,4	42,6	195,0	
	% compris dans CISP 2	56,4%	43,6%	100,0%	
R96	Effectif	14	0	14	
	Effectif théorique	10,9	3,1	14,0	
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%	
U71	Effectif	613	318	931	
	Effectif théorique	727,7	203,3	931,0	
	% compris dans CISP 2	65,8%	34,2%	100,0%	
U98	Effectif	42	0	42	
	Effectif théorique	32,8	9,2	42,0	
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%	

U70	Effectif	49	83	132
	Effectif théorique	103,2	28,8	132,0
	% compris dans CISP 2	37,1%	62,9%	100,0%
U72	Effectif	13	19	32
	Effectif théorique	25,0	7,0	32,0
	% compris dans CISP 2	40,6%	59,4%	100,0%
H71	Effectif	693	62	755
	Effectif théorique	590,1	164,9	755,0
	% compris dans CISP 2	91,8%	8,2%	100,0%
H72	Effectif	5	0	5
	Effectif théorique	3,9	1,1	5,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
H70	Effectif	54	0	54
	Effectif théorique	42,2	11,8	54,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
S85	Effectif	6	0	6
	Effectif théorique	4,7	1,3	6,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
S11	Effectif	2	152	154
	Effectif théorique	120,4	33,6	154,0
	% compris dans CISP 2	1,3%	98,7%	100,0%
S13	Effectif	0	52	52
	Effectif théorique	40,6	11,4	52,0
	% compris dans CISP 2	,0%	100,0%	100,0%
S76	Effectif	41	0	41
	Effectif théorique	32,0	9,0	41,0

	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
S10	Effectif	44	0	44
	Effectif théorique	34,4	9,6	44,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
S09	Effectif	2	66	68
	Effectif théorique	53,2	14,8	68,0
	% compris dans CISP 2	2,9%	97,1%	100,0%
S84	Effectif	20	36	56
	Effectif théorique	43,8	12,2	56,0
	% compris dans CISP 2	35,7%	64,3%	100,0%
S93	Effectif	1	0	1
	Effectif théorique	,8	,2	1,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
S94	Effectif	2	4	6
	Effectif théorique	4,7	1,3	6,0
	% compris dans CISP 2	33,3%	66,7%	100,0%
Y74	Effectif	24	1	25
	Effectif théorique	19,5	5,5	25,0
	% compris dans CISP 2	96,0%	4,0%	100,0%
D73	Effectif	14	40	54
	Effectif théorique	42,2	11,8	54,0
	% compris dans CISP 2	25,9%	74,1%	100,0%
D92	Effectif	14	68	82
	Effectif théorique	64,1	17,9	82,0
	% compris dans CISP 2	17,1%	82,9%	100,0%
D82	Effectif	72	0	72

	Effectif théorique	56,3	15,7	72,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
D71	Effectif	24	1	25
	Effectif théorique	19,5	5,5	25,0
	% compris dans CISP 2	96,0%	4,0%	100,0%
D97	Effectif	1	0	1
	Effectif théorique	,8	,2	1,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
D98	Effectif	0	4	4
	Effectif théorique	3,1	,9	4,0
	% compris dans CISP 2	,0%	100,0%	100,0%
X72	Effectif	3	3	6
	Effectif théorique	4,7	1,3	6,0
	% compris dans CISP 2	50,0%	50,0%	100,0%
X74	Effectif	2	0	2
	Effectif théorique	1,6	,4	2,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
X21	Effectif	0	5	5
	Effectif théorique	3,9	1,1	5,0
	% compris dans CISP 2	,0%	100,0%	100,0%
X92	Effectif	2	2	4
	Effectif théorique	3,1	,9	4,0
	% compris dans CISP 2	50,0%	50,0%	100,0%
Demande d'ordonnance	Effectif	43	0	43
	Effectif théorique	33,6	9,4	43,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%

F70	Effectif	16	0	16
	Effectif théorique	12,5	3,5	16,0
	% compris dans CISP 2	100,0%	,0%	100,0%
Total	Effectif	4338	1212	5550
	Effectif théorique	4338,0	1212,0	5550,0
	% compris dans CISP 2	78,2%	21,8%	100,0%

#### Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Khi-deux de Pearson	2273,672 <sup>a</sup>	34	,000
Rapport de vraisemblance	2388,347	34	,000
Association linéaire par linéaire	328,618	1	,000
Nombre d'observations valides	5550		

a. 22 cellules (31,4%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,22.

## VII. Bibliographie

- (1) Larousse, É. Définitions : antibiorésistance - Dictionnaire de français Larousse <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/antibior%C3%A9sistance/3958> (accessed Feb 5, 2020).
- (2) WHO\_HSE\_PED\_AIP\_2014.2\_eng.Pdf. Se rapporter à : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO\\_HSE\\_PED\\_AIP\\_2014.2\\_eng.pdf;jsessionid=DCB22558C37446E711A15143711A80FD?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO_HSE_PED_AIP_2014.2_eng.pdf;jsessionid=DCB22558C37446E711A15143711A80FD?sequence=1)
- (3) OMS | Réponse à la résistance aux antimicrobiens: analyse mondiale de la situation dans les pays <http://www.who.int/drugresistance/documents/situationanalysis/fr/>
- (4) Plan\_antibiotiques\_2011-2016\_.Pdf. Se rapporter à : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf)
- (5) CNAM\_- Dossier\_de\_presse\_Rosp\_2017\_-\_25\_Avril\_2018.Pdf. Se rapporter à : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf)
- (6) Methodo\_ropsp\_2018\_mt\_adulte.Pdf. Se rapporter à : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf)
- (7) Gbaguidi-Haore, H.; Dumartin, C.; L'Héritau, F.; Péfau, M.; Hocquet, D.; Rogues, A.-M.; Bertrand, X.; ATB-RAISIN Network Steering Committee. Antibiotics Involved in the Occurrence of Antibiotic-Resistant Bacteria: A Nationwide Multilevel Study Suggests Differences within Antibiotic Classes. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, 68 (2), 461–470. <https://doi.org/10.1093/jac/dks406>.
- (8) PRIMEGE PACA. Se rapporter à : <http://www.primege.org/>
- (9) Lacroix-Hugues, V.; Darmon, D.; Schuers, M.; Touboul, P.; Pradier, C. Création d'une base de données en médecine générale – projet pilote PRIMEGE PACA. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* **2016**, 64, S301. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2016.10.032>.
- (10) Lacroix-Hugues, V.; Schuers, M.; Letrillart, L.; Pradier, C.; Darmon, D. Faisabilité du recueil des informations des dossiers médicaux électroniques et premiers résultats dans le cadre du projet PRIMEGE PACA. 1.
- (11) Lacroix-Hugues V, Darmon D, Pradier C, Staccini P. Creation of the First French Database in Primary Care Using the ICPC2: Feasibility Study. *Stud Health Technol Inform.* 2017;245:462–6.
- (12) Campus Numérique de Médecine Générale <https://campus-umvf.cnge.fr/spip.php?article89> (accessed Feb 24, 2020).
- (13) World family doctors. Caring for people. | WONCA Europe <https://www.woncaeurope.org/> (accessed Apr 22, 2020).
- (14) Sources | Antibioclic se rapporter à <https://antibioclic.com/sources> (accessed Feb 7, 2020).
- (15) Goossens, H.; Ferech, M.; Vander Stichele, R.; Elseviers, M.; ESAC Project Group. Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: A Cross-National Database Study. *Lancet Lond. Engl.* **2005**, 365 (9459), 579–587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17907-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0).
- (16) Chua, K.-P.; Fischer, M. A.; Linder, J. A. Appropriateness of Outpatient Antibiotic Prescribing among Privately Insured US Patients: ICD-10-CM Based Cross Sectional Study. *BMJ* **2019**, 364. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5092>.
- (17) Country overview of antimicrobial consumption se rapporter à : <http://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview> (accessed Feb 5, 2019).
- (18) Ploy, M.-C.; Andremont, A.; Valtier, B.; Le Jeune, C.; Dumartin, C.; Guillemot, D.; Bousquet-Melou, A.; Brun-Buisson, C.; Coignard, B.; Concordet, D.; Couet, W.; Del Bano, J.; Guilhaumou, R.; Guyard, C.; Jouvin-Marche, E.; Kerneis, S.; Khelifa, M.; Mourez, M.; Verdier, M.-C. Antibiotic resistance: Tools for effective translational research. *Therapies* **2020**, 75 (1), 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.12.003>.
- (19) Tacconelli, E.; Peschel, A.; Autenrieth, I. B. Translational Research Strategy: An Essential Approach to Fight the Spread of Antimicrobial Resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, 69 (11), 2889–2891. <https://doi.org/10.1093/jac/dku244>.

## Résumé

**Introduction :** L'antibiorésistance est un problème de santé publique majeur dans le monde. Il existe plusieurs plans nationaux de lutte contre l'antibiorésistance, avec notamment l'introduction de la ROSEP en 2017 qui encadre la prescription d'antibiotiques les plus pourvoyeurs de résistances, à savoir, l'amoxicilline/acide clavulanique, les C3G, les fluoroquinolones.

L'objectif de la thèse est de vérifier si la prescription de ces antibiotiques est conforme ou non aux recommandations actuelles.

**Matériel méthodes :** La thèse étudie ces antibiotiques en utilisant la base de données PRIMEGE PACA. Il s'agit d'une base de données qui a pour objectif de collecter des données anonymisées directement à partir du logiciel de consultation. On s'intéresse à toutes les consultations ayant abouties à la prescription d'un antibiotique pourvoyeur de résistances entre 2014 et 2018 inclus. Cela nous permet d'obtenir 8 981 consultations, dont 5 550 ont été suffisamment renseignées pour être analysées. Chaque consultation est ensuite analysée pour permettre d'établir un diagnostic et vérifier si la prescription est conforme ou non aux recommandations d'après « antibioclic » et la classification diagnostic la CISP-2.

**Résultats :** 5 550 consultations ont été analysées. Dans 78,2% des cas, les prescriptions sont non-conformes aux recommandations. L'amoxicilline/acide clavulanique est l'antibiotique le plus prescrit, il représente 44,86% des prescriptions d'antibiotiques, avec un taux de non-conformité de 73,7%. Il est suivi par les C3G orales (37,51% des prescriptions), non-conforme dans 93,1% des cas, les fluoroquinolones (14,95% des prescriptions), non-conformes dans 57,3% des cas, les C3G injectables (2,66% des prescriptions), non-conformes dans 58,8% des cas. Les pathologies ayant le plus abouti à des prescriptions non-conformes sont : la bronchite aiguë, 19,56% de l'ensemble des prescriptions (N=5 550) ; les otites moyennes aiguës, 12,1% ; les cystites aiguës, 10,1% ; les sinusites, 9,54% ; les angines, 6,88% ; la rhinopharyngite, 4,79% ; les exacerbations de BPCO, 2%.

**Conclusion :** Dans 78,2% des cas, la prescription d'un antibiotique pourvoyeur de résistances est non-conforme. Les C3G orales sont non-conformes dans 93,1% des cas et leur utilisation devrait être limitée. Par ailleurs, des campagnes d'incitation et d'éducation doivent être poursuivies pour permettre de continuer la lutte contre l'antibiorésistance.