



HAL
open science

Bon usage des aminosides et carbapénèmes en officine en ville : état des lieux dans la région Sud

Orianne Persico

► To cite this version:

Orianne Persico. Bon usage des aminosides et carbapénèmes en officine en ville : état des lieux dans la région Sud. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03374902

HAL Id: dumas-03374902

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03374902v1>

Submitted on 12 Oct 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18/06/2021

PAR

Mademoiselle Orianne PERSICO

Née le 24 janvier 1996 à SAINT-TROPEZ

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : Bon usage des aminosides et carbapénèmes en
officine de ville : État des lieux dans la région Sud**

JURY :

Président : Madame le Professeur Catherine Badens

Membres : Madame le Docteur Manon Roche
Monsieur le Docteur Philippe Monges
Madame le Docteur Isabelle Escojido

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESENEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

À Madame le Docteur Manon Roche,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre réactivité, vos réponses à mes innombrables questions et sollicitations, pour votre grande implication dans la conduite de ce travail et votre encadrement sans faille, toujours dans la bonne humeur. Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

À Monsieur le Docteur Philippe Monges,

Je vous remercie d'avoir accepté de codiriger ce travail de thèse, pour votre aide précieuse dans le choix et la formulation de ce sujet grâce à votre grande connaissance du monde des antibiotiques, pour votre implication dans le recueil et l'interprétation des résultats et pour vos nombreuses relectures. Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

À Madame le Professeur Catherine Badens,

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et avoir pris le temps d'examiner mon travail. Pour cette merveilleuse année passée à vos côtés dans le laboratoire de Génétique Moléculaire de la Timone avec cette équipe formidable. À vous et Nathalie qui m'avez donné le goût de la réalisation d'une étude et initié à l'analyse des résultats. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

À Madame le Docteur Isabelle Escojido,

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre officine, pour votre volonté de partager votre savoir et votre expérience, en poussant toujours plus loin ma réflexion et pour toutes ces petites attentions qui ont donné une autre dimension à ce stage. Merci d'avoir répondu présente pour siéger dans ce jury et examiner ce travail. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

À toi, maman,

Pour ton optimisme contagieux, pour ton immense soutien, ton accompagnement dans les épreuves et ta fierté dans mes réussites. Merci d'être celle qui me conseille dans les moments de doute et d'être le pilier sur lequel je pourrai toujours compter.

À toi, papa,

Pour ta présence à mes côtés chaque jour, pour tes petits messages d'encouragements en italien qui m'ont toujours porté bonheur et pour le papa impliqué que tu es.

À mes parents,

Pour votre logistique exemplaire qui m'a permis de mener à bien ces six belles années en tant qu'étudiante, pour votre soutien indéfectible et votre accompagnement quotidien et pour tout l'amour que vous me transmettez chaque jour. Je vous en suis éternellement reconnaissante.

À ma sœur Pauline,

Pour m'avoir toujours suivie et soutenue pendant toutes ces années depuis Lille ou Paris, loin des yeux mais toujours près du cœur. Pour l'admiration que j'ai pour toi et ta force de travail, pour tes précieux conseils et ta connaissance pointue d'Excel qui ont facilité ce travail. Pour ton vif intérêt pour le monde de la pharmacie qui t'a inspiré ton mémoire du Diplôme d'Expertise Comptable.

À Pierre, mon futur beau-frère,

Pour ton arrivée dans notre famille, pour ta bonne humeur constante, ton soutien et ton aide précieuse dans la mise en forme de ce travail. À tous ces moments heureux partagés en ta compagnie et à ceux à venir.

À Alexia,

Merci d'être là depuis la deuxième année, merci pour toutes ces heures de cours passées ensemble, tous ces moments d'échanges et de partage, tous ces souvenirs. À cette belle réussite et à cette nouvelle vie d'interne qui t'attend. À notre amitié qui persistera.

À Daniel,

Merci pour cette belle rencontre. Toujours là depuis le début, merci pour la générosité qui te caractérise, de continuer à me faire tant rire, pour tous ces moments partagés, pour tes apparitions soudaines et nos débriefings à tous les coins de rue. Avec les années, ton amitié est devenue tellement importante pour moi.

À Julia,

À cette belle amitié devenue évidente si rapidement, à ton optimiste naturel et ta joie de vivre. Merci pour cette rencontre, pour les fous rires mémorables de nos soirées jeux de sociétés, pour tous ces moments passés ensemble et toutes ces folles escapades d'un weekend à bord de Titine et à tous ces moments à venir.

À Lucile,

Première rencontre et première amie dans cette faculté, devenue mon inséparable binôme pendant ces 4 dernières années et mon alter ego dans le travail. Alors à tous ces TP et toutes ces heures de cours passées ensemble, mais aussi à tous ces fous rires, ces soirées, ces voyages, ces moments de vie partagés. Merci d'être celle qui répond toujours présente, celle qui sera toujours là et pour la force des liens qui nous unissent.

À Manon,

Mon autre binôme dans la vie, à toutes nos péripéties marseillaises les weekends à la découverte de la ville, à ton accueil en toutes circonstances et à toutes ces tasses de thé si réconfortantes que j'ai bu chez toi. À tous ces rires, ces expériences sportives, ces voyages et ces moments d'amitié et de galères passés ensemble. À tous ces souvenirs partagés et à ceux que nous continuons de créer chaque jour.

À Samantha,

À cette belle rencontre dans les amphithéâtres de la faculté, à tous ces moments d'échanges et d'entraide, ces voyages et ces fous rires, à ces moments sportifs à la salle et surtout à tous ces petits plats qui remontent le moral lors de nos retrouvailles chaque semaine.

Merci pour cette belle amitié.

À la Team Officine, mes futures consœurs,

À toutes ces après-midi thèse partagées dans les cafés marseillais et toutes ces heures à discuter dehors en plein froid, sans jamais pouvoir se séparer. Vous avez contribué à mon bonheur pendant ces 5 années à Marseille. À cette amitié si forte qui durera encore longtemps.

À l'équipe de la Pharmacie 65 Prado, à Patricia, Laurence, Ghislaine, Claudine et Nicole,

Pour votre accueil chaleureux, votre contribution à ma formation professionnelle et à mes premiers pas dans le monde de l'officine. Merci pour tous ces moments de rire et de partage autour d'une tasse de café, et à cette période difficile du Covid-19 qui aura marqué ce stage.

À toutes les personnes ayant pris le temps de répondre à ce questionnaire et toutes celles que je n'ai pas citées et qui ont contribué à ce travail.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES FIGURES	16
INDEX DES TABLEAUX	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
INTRODUCTION	20
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS.....	22
1. Introduction aux aminosides et carbapénèmes.....	22
1.1. Origine.....	22
1.2. Principales indications et spectre d'activité	23
1.3. Émergence de résistances : mécanisme et épidémiologie	25
1.4. Modalités de prescription	30
1.5. Présentation dans le circuit de ville et modalités d'administration	35
1.6. Toxicités et interactions médicamenteuses	38
2. Vers une mise à disposition dans le circuit officinal : contexte de l'étude	43
2.1. Présentation des circuits de dispensation	43
2.1.1. Circuit hospitalier	43
2.1.2. Circuit officinal : forces et faiblesses	45
2.2. Mise à disposition en ville des aminosides et carbapénèmes.....	46
2.3. Enjeux d'une mise à disposition dans le circuit de ville	47
2.4. Modalités de dispensation en officine de ville	48
2.5. Détail de la constitution du prix d'un médicament	49
2.6. Gestion de la perfusion et facturation par le pharmacien d'officine	50
3. Bon usage des aminosides et carbapénèmes.....	52
3.1. Recommandations de bon usage des aminosides et carbapénèmes	52
3.2. Présentation des acteurs et outils du bon usage des antibiotiques : du circuit de ville aux établissements de santé.....	56
3.3. Bon usage des antibiotiques : la situation de la France au regard de celle des autres pays européens, l'exemple des Pays-Bas et du Luxembourg	64
PARTIE 2 : BON USAGE DES AMINOSIDES ET CARBAPÉNÈMES EN OFFICINE DE VILLE : ÉTAT DES LIEUX DANS LA RÉGION SUD.....	73
1. Matériel et Méthode	73
1.1. Type d'étude.....	73
1.2. Objectifs de l'étude	73
1.3. Méthode de recueil des données.....	73
1.3.1. L'enquête « Sécurité Sociale »	73

1.3.2.	L'enquête « pharmacies d'officine »	75
1.4.	Critères d'évaluation	76
1.4.1.	Critères de l'enquête « Sécurité Sociale »	76
1.4.2.	Critères de l'enquête « pharmacies d'officine »	76
1.5.	Expression des résultats	79
1.5.1.	Expression des résultats de l'enquête « Sécurité Sociale »	79
1.5.2.	Expression des résultats de l'enquête « pharmacies d'officine »	81
1.5.3.	Expression des résultats de l'analyse économique	82
1.6.	Synthèse méthodologique de l'enquête « Sécurité Sociale »	83
1.7.	Synthèse méthodologique de l'enquête « pharmacies d'officine »	84
1.8.	Synthèse méthodologique de l'analyse économique	85
2.	Présentation des résultats	86
2.1.	Données de consommation.....	86
2.1.1.	Données de consommation de l'enquête « Sécurité Sociale »	86
2.1.2.	Données de consommation de l'enquête « pharmacies d'officine »	99
2.2.	Données relatives à l'état des connaissances des pharmaciens d'officine	115
2.3.	Données économiques : conditionnement et prix de vente	118
PARTIE 3 :	DISCUSSION	123
1.	Méthodologie de l'étude	123
1.1.	Forces de l'étude	123
1.2.	Faiblesses et limites de l'étude.....	123
1.2.1.	Faiblesses et limites de l'enquête « Sécurité Sociale »	123
1.2.2.	Faiblesses et limites de l'enquête « pharmacies d'officine »	123
1.3.	Biais constatés	124
1.3.1.	Biais constatés pour l'enquête « Sécurité Sociale »	124
1.3.2.	Biais constatés pour l'enquête « pharmacies d'officine »	125
2.	Argumentation	125
2.1.	Arguments en faveur du maintien de la mise à disposition en ville.....	126
2.2.	Arguments mettant en doute le maintien de la mise à disposition en ville	127
2.3.	Conclusion des études	130
3.	Perspectives et ouvertures	131
3.1.	Mise en place d'une ligne téléphonique à l'IHU Méditerranée Infection	131
3.2.	Proposition de fiches pratiques à destination des pharmaciens d'officine	131
3.3.	Étude complémentaire – Les aminosides : une bonne utilisation pas toujours assimilée	134

CONCLUSION GÉNÉRALE	136
ANNEXES	138
SERMENT DE GALIEN	142

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Consommation de carbapénèmes dans 1630 établissements hospitaliers entre 2012 et 2018	29
Figure 2 : Courbe de suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides	41
Figure 3 : Illustration du matériel de perfusion	51
Figure 4 : Critères de prescription d'un carbapénème	55
Figure 5 : Affiche de la Semaine Mondiale pour un bon usage des antibiotiques 2019	59
Figure 6 : Répartition géographique de la consommation d'aminosides (groupe ATC J01G) en milieu communautaire en Europe en 2018	69
Figure 7 : Répartition géographique de la consommation d'aminosides (groupe ATC J01G) dans le secteur hospitalier en Europe en 2018	69
Figure 8 : Répartition géographique de la consommation de carbapénèmes (groupe ATC J01DH) en milieu communautaire en Europe en 2018	71
Figure 9 : Répartition géographique de la consommation de carbapénèmes (groupe ATC J01DH) dans le secteur hospitalier en Europe en 2018	71
Figure 10 : Représentation du matériel et méthode de la requête auprès de la Sécurité Sociale	83
Figure 11 : Représentation du matériel et méthode du questionnaire à destination des officinaux	84
Figure 12 : Représentation du matériel et méthode de l'analyse économique	85
Figure 13 : Nombre d'unités d'aminosides dispensées par spécialité	90
Figure 14 : Nombre d'unités de carbapénèmes dispensées par spécialité	91
Figure 15 : Représentation des volumes de prescription en médecine de ville et en établissements de santé par familles d'antibiotiques	92
Figure 16 : Nombre d'unités d'aminosides dispensées par spécialité	103
Figure 17 : Nombre d'unités de carbapénèmes dispensées par spécialité	104
Figure 18 : Proportion de prescriptions d'aminosides par type de prescripteur	105
Figure 19 : Proportion de prescriptions de carbapénèmes par type de prescripteur	106
Figure 20 : Proportion d'usage des différentes voies d'administration	110

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Origine des aminosides	22
Tableau II : Posologies des aminosides exprimées en dose/poids/jour.....	31
Tableau III : Posologies des carbapénèmes.....	34
Tableau IV : Dosages et conditionnements des aminosides injectables	35
Tableau V : Dosages et conditionnements des carbapénèmes	37
Tableau VI : Aminosides figurant sur la liste des médicaments rétrocedés au 12/01/2017.....	44
Tableau VII : Carbapénèmes figurant sur la liste des médicaments rétrocedés au 12/01/2017.....	45
Tableau VIII : Dates de mise à disposition en ville des différentes spécialités	46
Tableau IX : Barème de la MDL au 01/01/2018.....	49
Tableau X : Comparaison de la consommation française d'antibiotiques à celle des Pays-Bas et du Luxembourg dans les deux secteurs en 2018	64
Tableau XI : Comparaison des pourcentages de résistances français, néerlandais et luxembourgeois des bactéries à différents antibiotiques en 2018	68
Tableau XII : Comparaison de la consommation française d'aminosides à celles des Pays-Bas, du Luxembourg et à la moyenne européenne dans les deux secteurs en 2018	70
Tableau XIII : Comparaison de la consommation française de carbapénèmes à celles des Pays-Bas, du Luxembourg et à la moyenne européenne dans les deux secteurs en 2018	72
Tableau XIV : Spécialités en objet de la requête auprès de la Sécurité Sociale et leur conditionnement	75
Tableau XV : Justification du choix des critères de situation de l'officine	76
Tableau XVI : Justification du choix des critères de recueil de données sur les molécules dispensées et l'identification des patients	77
Tableau XVII : Justification du choix de critères concernant les modalités d'approvisionnement et l'état des connaissances des pharmaciens	78
Tableau XVIII : DDJ des molécules à l'étude pour l'année 2018	80
Tableau XIX : Spécialités concernées par la dispensation.....	87
Tableau XX : Durées de traitement extrapolées selon la DDJ des spécialités aux conditionnements non unitaires.....	88
Tableau XXI : Délais de dispensation des antibiotiques à l'étude	89
Tableau XXII : Proportion de molécules prescrites en ville ou en établissements de santé par ligne de prescription	93
Tableau XXIII : Nombre de DDJ calculé par spécialité	94

Tableau XXIV : Mise en parallèle des valeurs de DDJ/1000 habitants/an des spécialités à l'étude <i>versus</i> celles du milieu hospitalier	95
Tableau XXV : Proportion de patients par dosage d'Amikacine	96
Tableau XXVI : Proportion de patients par tranches d'âges	100
Tableau XXVII : Spécialités à l'étude de l'enquête « pharmacies d'officine »	102
Tableau XXVIII : Proportion de molécules prescrites par type de prescripteur	107
Tableau XXIX : Proportion de prescriptions par durée de traitement et par spécialité	109
Tableau XXX : Proportion d'usage des différentes voies d'administration par classe d'antibiotiques	111
Tableau XXXI : Antibiotiques prescrits dans les 15 jours précédant la prise d'aminosides .	113
Tableau XXXII : Antibiotiques prescrits dans les 15 jours précédant la prise de carbapénèmes	114
Tableau XXXIII : Réponses des officinaux relatives aux effets indésirables des aminosides	115
Tableau XXXIV : Réponses des officinaux relatives aux indications des aminosides	115
Tableau XXXV : Réponses des officinaux relatives aux effets indésirables des carbapénèmes	116
Tableau XXXVI : Réponses des officinaux relatives aux indications des carbapénèmes	116
Tableau XXXVII : Prix TTC des spécialités étudiées rapportés à la DDJ.....	118
Tableau XXXVIII : Comparatif des marges pharmacien entre les deux types de conditionnements d'Amikacine 500 mg.....	119
Tableau XXXIX : Comparatif des marges pharmacien entre les deux types de conditionnements de Méropenem	121

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APHM	Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
ATB	Antibiotiques
BMR	Bactéries Multi-Résistantes
C3G	Céphalosporines de 3 ^e Génération
ChArMe	Centre Hospitalier d'Ardèche Méridionale
Cmax	Concentration maximale
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPP	Comité de Protection des Personnes
DDJ	Dose Définie Journalière
DP	Dossier Pharmaceutique
DRSM	Direction Régionale du Service Médical
Eau PPI	Eau Pour Préparation Injectable
EBLSE	Entérobactéries productrices de Bêta Lactamases à Spectre Étendu
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
G5%	Sérum Glucosé 5%
Hab	Habitant
HAS	Haute Autorité de Santé
HT	Hors Taxe
IV	Intra-Veineuse
IVSE	Intra-Veineuse à Seringue Électrique
JH	Journée d'Hospitalisation
LRQ	Leurquin
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
PACA	Provence-Alpes-Côte d'Azur
PAN	Panpharma
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TTC	Toutes Taxes Comprises

INTRODUCTION

Dès le début du XX^{ème} siècle, les antibiotiques se sont illustrés comme révolutionnaires en matière de prise en charge des maladies infectieuses, qui ont longtemps constitué un problème majeur de Santé Publique. À cette époque, la syphilis, la tuberculose ou encore la typhoïde ont fait des ravages. Ces molécules ont offert un espoir de guérison et une prise en charge thérapeutique efficace pour ces pathologies jusqu'alors incurables¹.

Ces découvertes ont par conséquent contribué à la réduction du nombre de décès imputables aux maladies infectieuses, en marge de la vaccination, et à l'augmentation de l'espérance de vie.

Le contexte de la Seconde Guerre Mondiale a accéléré le développement des molécules antibiotiques du fait des énormes besoins de la médecine militaire et initié la production industrielle de masse. Le marché de la Santé et du Médicament est né avec les grandes industries pharmaceutiques, accompagné dans les décennies qui ont suivi de la découverte de nouveaux antibiotiques¹.

Au fil des années, la consommation d'antibiotiques n'a cessé d'augmenter, avec un usage parfois déraisonné conduisant à l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR). Ces bactéries résistantes à certaines familles d'antibiotiques ont rendu les infections difficiles à traiter et ont imposé un usage plus fréquent des spécialités de dernier recours².

Depuis le début du XXI^{ème} siècle, un nombre très restreint de nouveaux antibiotiques a été mis sur le marché. Ces deux facteurs (émergence des BMR et absence d'innovation) rendent nécessaire la préservation des spécialités constituant l'arsenal thérapeutique actuel dans la prise en charge des maladies infectieuses et la promotion d'un usage raisonné auprès de tous les acteurs du système de santé².

Ce travail de thèse, relatif au bon usage des antibiotiques en officine de ville ne concernera que deux familles d'antibiotiques de dernier recours : les aminosides injectables et les carbapénèmes, du fait de leurs modalités d'utilisation particulières et de leur récente mise à disposition dans les pharmacies d'officine.

¹ La lettre de l'Institut Pasteur. Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance. **2014**. Consultable à l'adresse : https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip85-resistance_aux_antibiotiques-institut-pasteur.pdf, Consulté le 14 octobre 2020 (12 pages)

² AFSSAPS. Émergence des bactéries multi-résistantes-Importance renforcée du bon usage des antibiotiques. Document à destination des professionnels de santé. **2010**. Consultable à l'adresse : www.ansm.sante.fr, Consulté le 24 juillet 2020 (5 pages)

En effet, cette mise à disposition s'inscrit dans une logique de réduction des dépenses de santé du milieu hospitalier en difficulté, avec pour objectif de déplacer ces dépenses vers le milieu communautaire. Ces dernières années, de plus en plus de spécialités ont été libérées des établissements hospitaliers et des rétrocessions des pharmacies hospitalières pour être dispensées en ville. C'est le cas par exemple de nombreux antibiotiques, thérapies anticancéreuses par voie orale et antirétroviraux³.

L'objectif de l'étude menée dans le cadre de ce travail de thèse est de vérifier l'adéquation aux recommandations de l'usage des aminosides et carbapénèmes dans le milieu communautaire, en relevant les prescriptions inappropriées et de répondre à la question suivante : La sortie de la réserve hospitalière de ces spécialités est-elle vraiment justifiée ?

Dans une première partie, nous rappellerons les principales caractéristiques de ces deux familles d'antibiotiques, leurs modalités d'utilisation ainsi que leurs circuits de dispensation.

La deuxième partie présentera les résultats de l'étude menée au cours de l'année 2018 dans la région Marseillaise, qui inclue une requête auprès de la Sécurité Sociale et une enquête auprès des officinaux dans le but de dresser un état des lieux de leur usage en ville.

Dans une troisième partie, la nécessité de la mise à disposition de ces antibiotiques dans le milieu communautaire sera discutée, au vu des résultats recueillis dans la partie précédente. Des perspectives d'amélioration de l'usage de ces antibiotiques dans le circuit de ville seront proposées.

³ Omédit PACA & Corse, ARS Corse, ARS Côte d'Azur. Guide de rétrocession des médicaments. **2017**. Consultable à l'adresse : <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-10/Guide%20de%20retrocessions%20des%20médicaments%20%28OMEDIT%20PACA%20CORSE%2C2010%29.pdf>, Consulté le 24 juillet 2020 (28 pages)

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS

Cette première partie a pour objectif de définir les notions essentielles à la compréhension de l'étude qui sera détaillée par la suite.

1. Introduction aux aminosides et carbapénèmes

1.1. Origine

Origine des aminosides

La famille des aminosides naît en 1944, suite à la découverte de la Streptomycine par Selman Walksman. Leur mode de production est double, par voie naturelle par l'intermédiaire de bactéries ou encore de façon semi-synthétique⁴. Une dizaine de molécules a été commercialisée dans les décennies qui ont suivi⁵.

Le tableau suivant présente l'origine des molécules de cette famille⁴.

Origine	Naturelle (bactéries)		Semi-synthétique
	<i>Streptomyces</i>	<i>Actinomyces</i>	
Molécules actives	Streptomycine Tobramycine (Nebcine®)	Gentamicine (Gentalline®)	Amikacine (Amiklin®*, Amikacine®) Netilmicine (Netromicine®**, Netilmicine®) Isepamicine (Isepalline®)

* Amiklin®, le princeps de l'Amikacine n'est plus commercialisé en France depuis 2007

** Netromicine®, le princeps de la Netilmicine n'est plus disponible depuis 2013

Tableau I : Origine des aminosides

⁴ Valour F. - Maladies infectieuses et tropicales- Centre de Référence inter-régional pour la prise en charge des OIA complexes - Hospices civils de Lyon. INSERM U1111- Centre International de Recherche en Infectiologie Université Claude Bernard Lyon 1. Aminosides. 2016. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf, Consulté le 19 août 2019 (8 pages)

⁵ Toumi A. Service des Maladies Infectieuses CHU Bourguiba – Monastir. Les aminosides. 2018. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf, Consulté le 19 août 2019 (80 pages)

Origine des carbapénèmes

Les carbapénèmes appartiennent à la famille des β -lactamines. La première molécule découverte en 1976 est la Thiénamycine, produite par la souche *Streptomyces cattleya*. Son instabilité pousse les chercheurs à concevoir un dérivé semi-synthétique au milieu des années 1980 : l'Imipenem (Tienam®)⁶. Ce n'est que bien plus tard que d'autres carbapénèmes sont mis sur le marché : 10 ans après, le Méropenem (Méronem®) ; au début des années 2000, l'Ertapénem (Invanz®) suivi du Doripenem (Doribax®) qui n'est à ce jour plus commercialisé⁷.

1.2. Principales indications et spectre d'activité

Indications et spectre des aminosides administrés par voie injectable

Les indications des aminosides sont limitées à certaines situations reprises ci-dessous⁸.

- Chocs septiques non documentés
- Traitement probabiliste des infections à risque (infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger)
- Sujets à risque (immunodépression en sepsis sévère, nouveau-nés, mucoviscidose)
- Certaines infections urinaires
- Infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, Entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase (*Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*), certaines infections à Entérocoques ou à *Streptocoques viridans* et du groupe B
- Endocardites infectieuses à coques à Gram positif et à *Bartonella spp.*
- Listérioses et méningites à *Listeria monocytogenes*

Il est à noter que les aminosides sont rarement prescrits seuls. En monothérapie, leurs indications principales sont les suivantes : infections urinaires, pyélonéphrites, allergies aux bêta-lactamines ou encore résistances aux Céphalosporines de 3^{ème} Génération (C3G).

⁶ Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation. **2009**;18:S199-208

⁷ Vidal. Doribax (doripénème) : arrêt de commercialisation effectif et rappel de tous les lots. **2014**.

Consultable à l'adresse : https://www.vidal.fr/actualites/14019/doribax_doripeneme_arret_de_commercialisation_effectif_et_rappel_de_tous_les_lots/, Consulté le 19 août 2019 (1 page)

⁸ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. Mise au point. **2011**. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f64613ed667c09bcb015026fa39e70a2.pdf, Consulté le 21 août 2019 (10 pages)

Ces molécules au large spectre possèdent une activité bactéricide sur les bacilles à Gram négatif aérobies (Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), sur les coques à Gram positif aérobies (majoritairement les Staphylocoques), mais aussi sur les bacilles à Gram positif aérobies (*L. monocytogenes*, *Bacillus spp*, *Corynebacteries*). Elles sont en revanche inactives sur les bactéries anaérobies strictes⁹.

Indications et spectre d'activité des carbapénèmes administrés par voie injectable

Les indications des carbapénèmes sont limitées à certaines situations reprises ci-dessous¹⁰.

Imipenem	Méropenem	Ertapenem
<ul style="list-style-type: none"> ○ Traitement des infections nosocomiales suspectées ou prouvées à bacille à Gram négatif résistant 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Traitement des infections nosocomiales suspectées ou prouvées à bacille à Gram négatif résistant ○ Infections respiratoires basses ○ Infections abdominales ○ Épisodes fébriles chez les patients neutropéniques 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pneumonies ○ Infections intra-abdominales ○ Infections gynécologiques ○ Infection du pied diabétique ➔ Grand intérêt en cas d'infections par des bactéries produisant des béta-lactamases à spectre étendu (EBLSE)

Les carbapénèmes possèdent un très large spectre et tous les éléments de cette sous-famille sont actifs sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif y compris les bactéries aérobies et anaérobies. Ils sont prescrits en monothérapie¹⁰.

⁹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies, et modes d'administration, surveillance du traitement. **2011**. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf, Consulté le 21 août 2019 (16 pages)

¹⁰ Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques*. **2010** ;12(4) :183-9

1.3. Émergence de résistances : mécanisme et épidémiologie

La résistance aux antibiotiques ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années, elle constitue d'ailleurs un véritable problème de Santé Publique puisqu'elle est responsable de la croissance du taux de mortalité, de la hausse des coûts de santé et de l'augmentation des effets secondaires imputables aux médicaments. L'escalade thérapeutique qu'elle entraîne par la superposition des lignes de traitement instaure un véritable cercle vicieux¹¹. Cette résistance est notamment en lien avec une consommation importante, et parfois injustifiée d'antibiotiques dans les médecines humaine et vétérinaire, mais aussi en lien avec la transmission des bactéries résistantes et leur importante capacité d'adaptation¹².

Résistance aux aminosides

Les bactéries ont développé trois mécanismes de résistances aux aminosides⁵. Tout d'abord, l'altération de la cible ribosomale, due à la substitution d'un acide aminé qui a pour conséquence une diminution d'affinité pour l'aminoside. Ensuite, l'accumulation intracellulaire, liée à un défaut de perméabilité cellulaire induit par une mutation génétique affectant le transport actif de la molécule au travers de la paroi bactérienne ou à un efflux actif impliquant des pompes. Ce mécanisme est retrouvé en majorité chez les Staphylocoques et les *Pseudomonas* et peut être à l'origine de résistances croisées entre les aminosides. Enfin, l'inactivation enzymatique, due à des gènes d'origine plasmidique codant pour trois types d'enzymes (Aminoside-O-phosphotransférase, Aminoside-O-nucléotidyltransférase, Aminoside-N-acétyltransférase) capables d'inactiver des aminosides possédant des sites d'action communs. Il s'agit dans ce cas d'une résistance acquise.

⁵ Toumi A. Service des Maladies Infectieuses CHU Bourguiba – Monastir. Les aminosides. **2018**. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf, Consulté le 19 août 2019 (80 pages)

¹¹ Laxminarayan R et al. Lancet Infect Dis. **2013** ;13(12):1057-98 (41 pages)

¹² Pulcini C. Les bactéries multirésistantes en 2015 : Du SARM aux BLSE et EPC, épidémiologie, causes et conséquences. DESC MIT. **2015**. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formati on/desc/desc2015-bmr-pulcini.pdf>, Consulté le 7 février 2020 (63 pages)

Les résultats de la surveillance des résistances aux antimicrobiens de l'année 2017¹³ indiquent néanmoins qu'entre 2014 et 2017, le pourcentage de résistances aux aminosides diminue pour *E. Coli* de 7,7% à 7,0% et pour *K. pneumoniae* de 15,7% à 10,9%. Pour *Acinetobacter spp.*, les résultats oscillent entre 8,3% et 9,1%, tout comme ceux d'*Enterococcus faecalis* résistant à la Gentamicine qui fluctuent entre 13,7% et 12,7%.

Pour la majorité des bactéries, les pourcentages de résistances des aminosides en France sont inférieurs aux moyennes européennes.

Pour limiter le phénomène d'émergence de mutants résistants, les aminosides peuvent être associés aux β -lactamines qui sont capables de dégrader la paroi bactérienne permettant une meilleure pénétration de l'aminoside suivie d'une lyse de la bactérie. Cette association synergique augmente ainsi le pouvoir bactéricide des aminosides⁵. La règle de prescription est donc la bithérapie sauf dans les cas d'infections urinaires (pyélonéphrites aiguës de l'adulte ou de l'enfant, surtout en cas d'allergies aux β -lactamines ou de résistances aux céphalosporines de 3^e génération, pyélonéphrites gravidiques)⁹.

Il est à noter que l'administration des aminosides sous forme de DUJ (Dose Unique Journalière) a également pour vocation de prévenir le développement des résistances bactériennes⁹.

Résistance aux carbapénèmes

La résistance aux carbapénèmes est liée à des mécanismes impliquant la production d'enzymes : les carbapénémases, mais aussi à des mécanismes non enzymatiques tels que la mutation ou l'acquisition d'une PLP, l'altération de porines transmembranaires ou encore la surproduction de protéines d'efflux.

Les carbapénémases, comme leur nom l'indique, sont capables d'hydrolyser les carbapénèmes, même si une sensibilité *in vitro* peut subsister.

⁵ Toumi A. Service des Maladies Infectieuses CHU Bourguiba – Monastir. Les aminosides. **2018**. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf, Consulté le 19 août 2019 (80 pages)

⁹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies, et modes d'administration, surveillance du traitement. **2011**. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf, Consulté le 21 août 2019 (16 pages)

¹³ ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Surveillance Report. **2019**. Consultable à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>, Consulté le 15 février 2020 (108 pages)

L'expression de ces enzymes est souvent associée à de multiples co-résistances à d'autres molécules antibiotiques telles que les aminosides ou encore les fluoroquinolones¹⁴.

Les carbapénèmes expriment leur activité bactéricide par liaison aux Protéines de Liaison des Pénicillines (PLP) avec pour cibles préférentielles les PLP1_a, 1_b, PLP2. Cependant, ils possèdent une faible affinité pour la PLP2a des Staphylocoques Résistants à la Méricilline (SARM), comme toutes les β -lactamines hormis certaines céphalosporines, et la PLP5 d'*Enterococcus faecalis*, ce qui explique leur absence d'activité sur les Staphylocoques et leur faible activité sur les Entérocoques¹⁰. Il est à noter que les mécanismes de résistance varient avec la bactérie cible⁶.

À titre d'exemple, dans le cas du *Pseudomonas aeruginosa*, le développement des résistances est lié à la perte de la porine OprD ou bien à la production de céphalosporinases. Une surexpression des mécanismes d'efflux peut être également à l'origine d'une résistance au Méropenem. Il existe habituellement une résistance croisée entre les carbapénèmes mais celle-ci est à analyser au cas par cas, car certaines souches résistantes à certains antibiotiques peuvent se révéler sensibles à d'autres molécules⁶. C'est dans ce cadre que le Doripenem a été commercialisé, de façon à disposer de nouvelles molécules permettant de lutter contre la propagation des bactéries ayant acquis des mécanismes de résistances aux antibiotiques¹⁵.

La production de carbapénémases confère leur résistance aux bacilles à Gram négatif. Celles-ci sont issues de trois classes : la classe A produite par *Enterobacter cloacae* et *Serratia* spp, la classe B qui sont des métallo- β -lactamases issues de gènes d'origine plasmidique et retrouvées chez *P. aeruginosa*, *E. cloacae* et *K. pneumoniae* et la classe D identifiée chez *A. baumannii*⁶.

⁶ Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation. **2009**;18:S199-208

¹⁰ Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques. 2010 ;12(4) :183-9 (7 pages)

¹⁴ DESC. Traitement infections entérobactériennes multirésistantes et prévention. Commentaire. **2017**. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-merc.-11-oct/desc-commentaires-quizz-v2.pdf>, Consulté le 2 février 2020 (31 pages)

¹⁵ HAS. Commission de la transparence. Doribax 500 mg poudre pour solution pour perfusion. Avis. **2009**. Consultable à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/doribax_-_ct-5849.pdf, Consulté le 24 juillet 2020 (14 pages)

La famille des carbapénèmes appartient aux antibiotiques de dernier recours, du fait de leur large spectre d'action et de leur surveillance spécifique, mais aussi de leur caractère particulièrement générateur de résistances bactériennes¹⁶.

De fait, l'importance du développement des EBLSE ces dernières années est responsable du recours croissant aux carbapénèmes puisqu'ils conservent leur action sur les bacilles à Gram négatif résistants aux céphalosporines et aux pénicillines. La surveillance nationale par le réseau BMR-Raisin¹⁷ (Bactéries Multirésistantes-Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales) réalisée au cours de l'année 2016 montre une forte augmentation de ces EBLSE dans les établissements de santé. En effet, les résultats indiquent que la densité d'incidence (nouveaux cas/population-temps) est estimée à 0,71/1000 JH (Journées d'Hospitalisation), avec une valeur plus importante en court séjour (0,87) qu'en soins de suite et de réadaptation (0,50) et trois fois plus élevée qu'en soins de longue durée (0,25).

Entre 2002 et 2016, l'incidence des EBLSE a quintuplé et la proportion des *Escherichia coli* est passée de 19 à 58%.

Le recours aux carbapénèmes est par conséquent plus important au sein des établissements de santé comme l'indiquent les derniers résultats de 2018 concernant la surveillance de l'antibiorésistance effectuée dans 1630 établissements de santé. Depuis 2012, la consommation a augmenté de 9,2% mais tend à se stabiliser, comme l'illustrent les données de la figure ci-après¹⁸.

¹⁶ ANSM. Liste des antibiotiques critiques – Actualisation 2015. **2016**. Consultable à l'adresse : www.anism.sante.fr, Consulté le 1^{er} février 2020 (13 pages)

¹⁷ Réseau BMR-Raisin Résultats : 2016. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Études et Enquêtes. **2018**. Consultable à l'adresse : <http://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/bmr/BMR2016.pdf>, Consulté le 3 février 2020 (106 pages)

¹⁸ Santé Publique France/RÉPIAS. Études et Enquêtes : Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé. Partie 1- Consommation d'antibiotiques, résultats 2018. **2019**

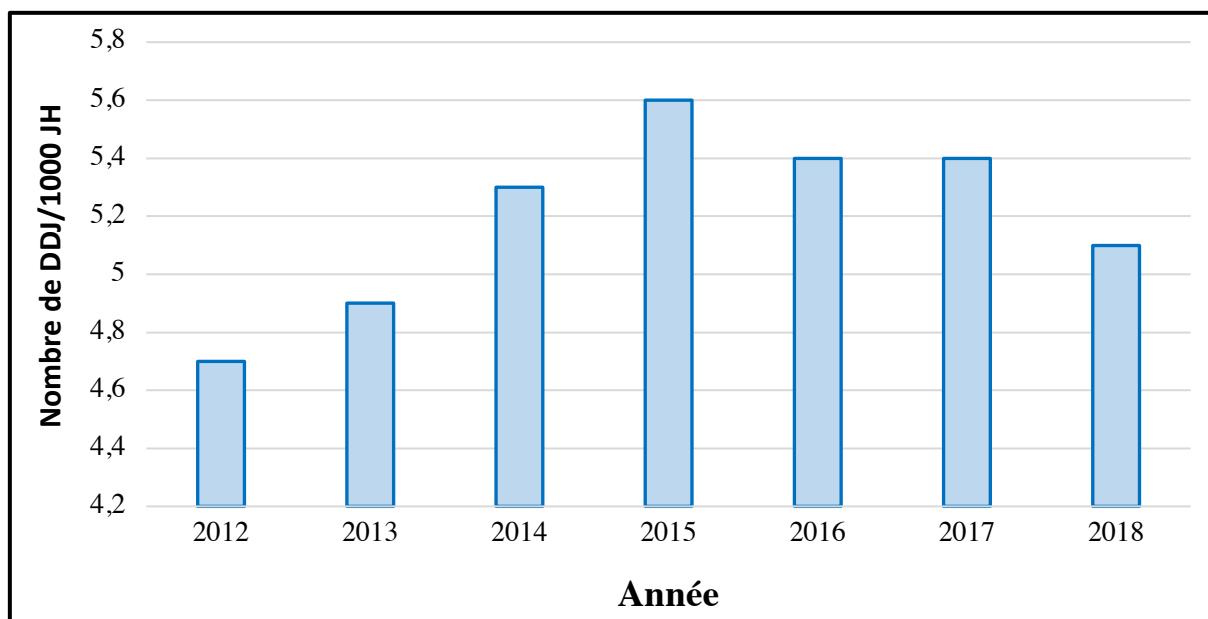


Figure 1 : Consommation de carbapénèmes dans 1630 établissements hospitaliers entre 2012 et 2018

Ces EBLSE, surtout présentes en milieu hospitalier, gagnent peu à peu le milieu communautaire et impliquent le recours aux carbapénèmes pour traiter des infections dans ce dernier secteur.

D'autre part, une augmentation du nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) est à noter entre 2012 et 2015. Bien que le phénomène soit assez limité en France, il impacte toutes les régions françaises y compris les Départements et Territoires d'Outre-Mer (DOM-TOM).

Les résultats de l'étude EuSCAPE^{19,20} de l'ECDC (European Centre for Disease prevention and Control) indiquent que la France, alors au stade 3 de dissémination régionale est passée au stade 4 de dissémination interrégionale, ultime stade avant l'endémie. Près de la moitié des cas est en lien avec des pays étrangers tels que l'Italie, le Maroc, l'Algérie, ou encore la Tunisie.

¹⁹ Grundmann H., et al., Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*, **2016**

²⁰ Albinger B., et al., Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assesment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill*, **2015**. 20(45)

Un phénomène de saisonnalité est également mis en évidence, avec un pic entre les mois d'août et d'octobre, période qui coïncide avec le retour des congés d'été et par conséquent le retour de voyage dans ces pays.

Enfin, le développement croissant des souches multirésistantes tels que *P. aeruginosa* ou *A. baumannii* peut exiger d'associer les carbapénèmes à d'autres molécules⁶ : la Colistine, les aminosides ou encore la Fosfomycine²¹. Si un effet synergique bactéricide est obtenu *in vitro*, les résultats cliniques et *in vivo* demeurent toutefois peu concluants⁶.

1.4. Modalités de prescription

Modalités de prescription des aminosides injectables

Il est à noter que la prescription d'aminosides n'est pas systématique puisqu'il s'agit d'un traitement probabiliste⁹.

➤ Durée de prescription

La durée moyenne de prescription des aminosides en bithérapie est de 48 à 72 heures. Elle permet d'obtenir une bactéricidie efficace et un rapport bénéfice/risque favorable. Cette durée correspond au délai d'acquisition des résultats de l'antibiogramme.

Dans la majorité des cas, ces molécules sont indiquées pour une durée de traitement ≤ 5 jours, en lien avec le rapport bénéfice/sécurité d'emploi⁹.

⁶ Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. *Réanimation*. **2009**;18:S199-208

⁹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies, et modes d'administration, surveillance du traitement. **2011**. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf, Consulté le 21 août 2019 (16 pages)

²¹ La lettre de l'infectiologue. Dossier thématique Carbapénémases. Traitement systémique des infections à bacilles Gram négatif producteurs de carbapénémases. **2013**. Consultable à l'adresse : <https://www.edimark.fr/front/frontpost/getfiles/20034.pdf>, Consulté le 23 juillet 2020 (8 pages)

Une durée de traitement supérieure à 10 jours dans le cadre d'une bithérapie n'est donc justifiée qu'en cas de prescription dans l'une des indications suivantes²² :

- Endocardite
- Infection ostéo-articulaire sur matériel
- Infection sévère à bacilles à Gram négatif ou *P. aeruginosa* résistants à d'autres d'antibiotiques

La prescription d'aminosides en monothérapie est rare, elle est réservée à la prise en charge de certaines infections urinaires (pyélonéphrites aiguës de l'adulte ou de l'enfant, notamment en cas d'allergies aux β -lactamines ou de résistances aux céphalosporines de 3^e génération, aux pyélonéphrites aiguës gravidiques)⁹.

Le respect des doses et des durées de traitement conditionne fortement la réussite ou l'échec thérapeutique. En effet, un sous-dosage ne permettrait pas de répondre aux objectifs thérapeutiques fixés alors qu'un surdosage pourrait être source de toxicités⁹.

➤ Posologies

Les posologies des aminosides varient selon différents critères tels que la gravité du tableau clinique, le terrain, la bactérie identifiée ou encore la durée du traitement. Elles sont exprimées en dose/poids/jour dans le tableau suivant⁹.

Molécule	Posologie (mg/kg/jour)
Amikacine	15-30
Gentamicine	3-8
Tobramycine	3-8

Tableau II : Posologies des aminosides exprimées en dose/poids/jour

⁹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies, et modes d'administration, surveillance du traitement. 2011. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf, Consulté le 21 août 2019 (16 pages)

²² Zahar JR, Rioux C, Girou E, Hulin A, Sauve C, Bernier-Combes A, Brun-Buisson, Lesprit P. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. J Antimicrob Chemother. 2006; 58(3): 651-6

Dans certaines situations à risque, avec augmentation possible du volume de distribution (sepsis sévère, choc septique, ventilation mécanique, dysfonction rénale, œdème, hypoalbuminémie, interaction médicamenteuse), dans le cas d'infections à bacilles à Gram négatif et en début de traitement, les posologies les plus élevées doivent être prescrites : soit 8 mg/kg/j pour la Gentamicine et la Tobramycine et 30 mg/kg/j pour l'Amikacine⁹.

➤ Fréquence d'administration

L'administration est réalisée selon le principe de la Dose Unique Journalière (DUJ), de sorte que les pics de concentration plasmatique atteignent une valeur au moins égale à 8-10 fois la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). L'emploi de la DUJ permet l'obtention de toxicités rénales et auditives égales voire inférieures à des administrations répétées du fait de la saturation de la mégaline (une protéine de transport des aminosides). L'apparition des effets indésirables est ainsi retardée⁹. Cependant, le concept de schéma posologique unique demeure contesté par certains experts, la littérature n'ayant pas résolu toutes les problématiques concernant les indications, la posologie optimale et la fréquence de surveillance des concentrations plasmatiques²³.

➤ Voie d'administration

Les voies d'administration à privilégier sont la voie intraveineuse, en perfusion de 30 minutes et la voie intrathécale (très minoritairement utilisée et réservée aux méningites et ventriculites).

Les voies intramusculaires et sous-cutanées ne sont en revanche pas recommandées du fait des possibles réactions au site d'injection avec nécrose locale ou encore des modifications de la cinétique par diminution de la valeur du pic plasmatique. La voie intramusculaire est quant à elle contre-indiquée chez les patients traités par anticoagulants. En effet, l'Amikacine possède une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour ces deux voies, mais celles-ci sont fortement déconseillées²⁴.

⁹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies, et modes d'administration, surveillance du traitement. **2011**. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf, Consulté le 21 août 2019 (16 pages)

²³ Brown G, Bertino J, Rotschafer J. Editorial Response: Single Daily Dosing of Aminoglycosides – A Community Standard? *Clinical Infectious Diseases*. **2000**; 440–441

²⁴ Robelet A, Caruba T, Corvol A, Begué D, Gisselbrecht M, Saint-Jean O, Prognon P, Sabatier B. La Presse Médicale. Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée. **2009**

➤ Populations particulières

Une attention particulière doit être portée en pédiatrie, quant à la dilution et à la quantité à administrer, du fait des retentissements majeurs sur les concentrations sériques obtenues et l'interprétation des résultats⁹.

Chez le sujet âgé en revanche, aucune recommandation d'adaptation posologique n'est émise. C'est ce que conclut l'étude multicentrique rétrospective descriptive de 2012 en Intergroupe Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) / Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) portant sur la prescription d'aminosides chez 184 sujets âgés de plus de 75 ans et issus de 38 centres²⁵. Il est à noter que les données ne précisent pas si les aminosides sont administrés dans le cadre d'une monothérapie ou d'une bithérapie. Ce travail indique que les posologies utilisées en gériatrie sont très insuffisantes. Comme les aminosides sont des antibiotiques concentrations-dépendants, une diminution de posologie chez ces patients peut entraîner une réduction d'efficacité mais aussi une augmentation du risque de sélection de résistances. La réduction posologique n'entraîne pas de diminution des toxicités puisque celle-ci est liée à l'accumulation des aminosides. Une durée courte de traitement (< 3 jours) est donc à privilégier et l'emploi de médicaments néphrotoxiques à limiter.

Une adaptation posologique peut en revanche être réalisée chez le sujet obèse du fait du caractère hydrosoluble et très peu liposoluble de ces molécules, en utilisant la formule du poids corrigé⁹.

Chez l'insuffisant rénal, les posologies prescrites sont identiques à celles des sujets à fonction rénale normale, mais la réalisation des dosages plasmatiques est plus fréquente⁹.

➤ Prescription en association

Les aminosides sont souvent prescrits en association, avec pour objectif de créer une synergie bactéricide, de limiter le développement de résistances, d'étendre le spectre d'activité ou encore de diminuer la toxicité du traitement. En début de traitement, ces molécules sont fréquemment associées aux β -lactamines. Puis, l'antibiothérapie est poursuivie par la β -lactamine seule, ce qui engendre une désescalade thérapeutique⁹.

⁹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies, et modes d'administration, surveillance du traitement. **2011**. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf, Consulté le 21 août 2019 (16 pages)

²⁵ Fraisse T, Gras Aygoïn C, de Wazieres B, Paccalin M, Vitrat V, Forestier E, Gavazzi G. Prescription des aminosides en médecine gériatrique. Utilisation des aminosides chez les patients de plus de 75 ans, **2015**

Les résultats *in vitro* et *in vivo* sur modèles animaux démontrent l'intérêt de cette bithérapie mais les résultats cliniques demeurent discordants.

Modalités de prescription des carbapénèmes

➤ Durée de prescription

Les carbapénèmes sont également prescrits pour une durée de 48 à 72h, qui correspond au délai de réception de l'antibiogramme. Leur prescription est en principe toujours suivie d'une réévaluation permettant une désescalade vers des molécules de spectre plus étroit. Leur durée de prescription se doit d'être la plus courte possible du fait de l'important risque d'émergence de souches résistantes⁶.

➤ Posologies

Les carbapénèmes doivent être utilisés à des posologies suffisantes, surtout en phase initiale de l'infection, lorsque l'inoculum est le plus fort. Les posologies usuellement prescrites sont les suivantes⁶.

Molécule	Posologie (g/24h)
Imipenem	2 à 3
Méropenem	3
Ertapenem	1

Tableau III : Posologies des carbapénèmes

➤ Fréquence et voie d'administration

Imipenem/Cilastatine et Méropenem sont administrés en 2 à 3 doses par voie intraveineuse lente, sous forme de perfusion d'une durée de 30 minutes à 1 heure pour l'Imipenem et de 15 à 30 minutes pour le Méropenem⁶.

L'Ertapenem est administré en perfusion intraveineuse unique de 30 minutes. Des injections sous-cutanées hors AMM sont observées chez certains patients présentant un capital veineux détérioré.

⁶ Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation. 2009;18:S199-208

➤ Populations particulières

Chez l'insuffisant rénal, l'adaptation posologique dépend de la valeur de la clairance de la créatinine, mais le risque de sur ou sous dosage rend nécessaire la mesure des concentrations plasmatiques de ces molécules⁶.

En pédiatrie, la posologie est à adapter au poids et à l'âge de l'enfant⁶.

1.5. Présentation dans le circuit de ville et modalités d'administration

Conditionnement et administration des aminosides

Les dosages et conditionnements des aminosides injectables sont variables selon les molécules et sont présentés dans le tableau suivant²⁶.

Molécule	Amikacine	Gentamicine	Tobramycine
Dosage	250 mg 500 mg 1000 mg (<i>en milieu hospitalier</i>)	10 mg 40 mg 80 mg 160 mg	25 mg 75 mg 100 mg
Conditionnement	20 unités	Unitaire	Unitaire
Modalités d'administration ²⁶	Perfusion quotidienne	Perfusion quotidienne	Perfusion quotidienne

Tableau IV : Dosages et conditionnements des aminosides injectables

Les aminosides sont également disponibles sous d'autres formes et d'autres présentations. À titre d'exemple, la Tobramycine possède une indication sous forme de dispositif d'inhalation dans le traitement des infections à *P. aeruginosa* chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans atteint de mucoviscidose. La molécule existe sous les noms de spécialités TOBI Podhaler® ou TOBI® 300 mg/5 ml en solution pour inhalation par nébuliseur. À noter que le recours aux aminosides dans le cadre d'une aérosolthérapie est hors AMM, en dehors de l'indication de la mucoviscidose du TOBI®.

⁶ Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation. 2009;18:S199-208

²⁶ Le Jeune C, Vital Durand D. Dorosz. Guide pratique des médicaments 36e édition. Maloine, 2017

Un usage fréquent de la Nebcine® et de la Gentamicine injectables sous forme nébulisée a été rapporté dans le traitement des pathologies ORL et broncho-pulmonaires hors mucoviscidose. Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) ne font cependant pas mention de cette forme galénique dans ces indications. Dans le cas de la Nebcine®, l'ANSM rappelle que cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée à une administration par la voie inhalée²⁷.

En effet, la présence de sulfites sous la forme d'anhydride sulfureux dans les spécialités d'aminosides peut être à l'origine de réactions anaphylactiques graves ou de réactions allergiques avec bronchospasme. Cet usage n'est donc pas conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Les aminosides possèdent également des indications dans la prise en charge des infections ophtalmologiques. Ils sont présents dans la spécialité Indobiotic® pour la Gentamicine et dans les spécialités Tobrabact®, Tobradex® et Tobrex® pour la Tobramycine.²⁸

Les modalités d'administration de ces molécules sont les suivantes²⁹ :

Tout d'abord, l'Amikacine poudre pour solution injectable doit être reconstituée avec 2 ml d'eau Pour Préparation Injectable (PPI) lorsqu'elle est dosée à 250 mg et 4 ml pour un dosage de 500 mg. Elle est ensuite diluée en respectant la concentration maximale de 20 mg/ml. Elle peut être conservée 24h à une température < 25°C. À noter qu'une coloration jaune peut également apparaître.

La Gentamicine solution injectable est quant à elle prête à l'emploi, et ainsi destinée à une utilisation immédiate. Elle doit être diluée sans dépasser la concentration de 10 mg/ml. Sa durée de conservation est de 24h à température ambiante.

Enfin, la Tobramycine solution injectable est également prête à l'emploi et destinée à une utilisation immédiate. Elle doit être diluée dans 100 ml de NaCl 0,9% ou de Sérum Glucosé 5% (G5%) et doit être utilisée extemporanément.

²⁷ ANSM. Lettre aux professionnels de santé. NEBCINE solution injectable (tobramycine) : ne pas utiliser par voie inhalée. **2018**. Consultable à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nebcine-solution-injectable-tobramycine-ne-pas-utiliser-par-voie-inhalee-Lettre-aux-professionnels-de-sante>, Consulté le 9 mars 2020 (1 page)

²⁸ VIDAL. Médicaments. Consultable à l'adresse : <https://www.vidal.fr/>, Consulté le 12 septembre 2019 (1 page)

²⁹ Isore G, Normand F, Stolz K, Danielou A, Alfandari S. COMEDIMS : Centre Hospitalier de Tourcoing. Utilisation pratique des anti-infectieux. Prise en charge médicamenteuse. **2017**. Consultable à l'adresse : <http://www.infectio-lille.com/Antibiotiques/2017-tourcoing-antiinfectieux-IV.pdf>, Consulté le 23 février 2020 (13 pages)

Ces molécules sont administrées sous forme de perfusion IV lente d'une durée de 30 minutes. Les voies IV directe, IM et SC ne sont pas recommandées. Leur dilution s'effectue dans du NaCl pour l'Amikacine et du NaCl ou G5% pour la Gentamicine et la Tobramycine. Dans le cas des aminosides, le respect des durées de perfusion est indispensable.

Conditionnement et administration des carbapénèmes

Les dosages et conditionnements des carbapénèmes injectables varient selon les molécules et sont présentés dans le tableau suivant³⁰.

Molécule	Imipenem/Cilastatine	Méropenem	Ertapenem
Dosage	500/500 mg	1 g	1 g
Conditionnement	Unitaire	10 unités	Unitaire
Modalités d'administration²⁶	3 perfusions/j	3 perfusions/j	Perfusion quotidienne*

**Les demi-vies de l'Imipenem et du Méropenem sont d'environ 1 heure, alors qu'Ertapenem possède une demi-vie d'environ 4 heures, ce qui le rend compatible avec une administration en perfusion quotidienne⁶*

Tableau V : Dosages et conditionnements des carbapénèmes

Ces molécules sont à administrer en perfusion IV selon les modalités suivantes²⁹ :

Tout d'abord, l'Imipenem/Cilastatine poudre pour solution pour perfusion est à reconstituer dans 20 ml de NaCl 0,9% par ajout successif de deux fois 10 ml entrecoupés d'agitations, dans le but d'obtenir une concentration égale à 5mg/5mg/ml. Sa durée de conservation est de 4h à température ambiante et de 24h entre 2 et 8°C. La solution obtenue est ensuite diluée dans 80 ml de NaCl 0,9% afin d'obtenir un volume total de 100 ml, en respectant la concentration maximale de 8 mg/ml. Le mélange se conserve 2 à 3h à température ambiante.

⁶ Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation. **2009**;18:S199-208

²⁶ Le Jeune C, Vital Durand D. Dorosz. Guide pratique des médicaments 36e édition. Maloine, **2017**

²⁹ Isore G, Normand F, Stolz K, Danielou A, Alfandari S. COMEDIMS : Centre Hospitalier de Tourcoing. Utilisation pratique des anti-infectieux. Prise en charge médicamenteuse. **2017**. Consultable à l'adresse : <http://www.infectio-lille.com/Antibiotiques/2017-tourcoing-antiinfectieux-IV.pdf>, Consulté le 23 février 2020 (13 pages)

³⁰ Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. **2019**. Consultable à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, Consulté le 24 août 2019 (1 page)

L'administration en perfusion dure 30 minutes pour des doses inférieures à 500mg/500mg et 40 à 60 minutes pour des doses supérieures.

Le Méropenem poudre pour solution injectable pour perfusion doit quant à lui être reconstitué dans 20 ml d'eau PPI pour une injection en IV directe ou dans 20 ml de NaCl 0,9% ou de G5% pour une perfusion. Elle doit être utilisée dans l'immédiat. Sa coloration est claire et légèrement jaunâtre. Dans le cas de la perfusion, la dilution est effectuée dans 25 à 100 ml de NaCl 0,9% ou G5% en respectant la concentration maximale de 40 mg/ml. La durée de conservation est de 6h à température ambiante. Si la dose est inférieure à 1g, l'administration est réalisée en IV directe durant 5 minutes. La perfusion dure quant à elle entre 15 et 30 minutes.

Enfin, l'Ertapenem poudre pour solution à diluer pour perfusion est à reconstituer dans 10 ml de NaCl 0,9% afin d'obtenir une concentration égale à 100 mg/ml, en veillant à bien agiter le mélange. La substance est incolore à jaune pâle et présente une incompatibilité avec le glucose. Elle se conserve 6h à température ambiante et 24h entre 2 et 8°C. Sa dilution est obligatoirement réalisée dans 50 ml de NaCl 0,9% sans dépasser la concentration de 20 mg/ml. Elle se conserve 6h à température ambiante et 24h entre 2 et 8°C. Elle est administrée en perfusion IV de 30 minutes.

1.6. Toxicités et interactions médicamenteuses

Toxicités et interactions des aminosides injectables

Les aminosides possèdent un index thérapeutique étroit, ce qui rend leur usage plus complexe, puisque leur concentration efficace est très proche de leur concentration toxique. Deux toxicités majeures les caractérisent : une toxicité auditive et une toxicité rénale^{9,31}.

L'ototoxicité s'exprime de deux façons, elle peut être vestibulaire et le plus souvent réversible, ou bien cochléaire et irréversible, fréquemment accompagnée d'acouphènes et d'une hypoacousie.

⁹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies, et modes d'administration, surveillance du traitement. **2011**. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf, Consulté le 21 août 2019 (16 pages)

³¹ Gauzit R. Aminosides : Bon usage et suivi thérapeutique. DU de thérapeutiques anti-infectieuses-Université de Grenoble Alpes. **2019/2020**. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/dutai-grenoble-2019-2020-rgauzit-aminosides.pdf>, Consulté le 24 août 2019 (69 pages)

Cette toxicité est cumulative, c'est-à-dire durée-dépendante, avec un risque accru si la durée de traitement dépasse les 7 jours, mais aussi dose-dépendante et dépendante du nombre quotidien d'injections. Son effet est potentialisé par l'insuffisance rénale (complication également imputable aux aminosides). Toute association à d'autres molécules ototoxiques doit faire l'objet d'une vigilance particulière. Par ailleurs, il semblerait qu'un déterminisme génétique soit également mis en cause : en effet la mutation A1555G serait prédisposante et toucherait principalement le sexe féminin et les patients originaires du Moyen-Orient ou d'Asie du Sud-Est⁴.

La néphrotoxicité est quant à elle variable selon les molécules, avec une toxicité accrue pour la Gentamicine par rapport à la Tobramycine, elle-même plus toxique que l'Amikacine. Leur prescription est strictement encadrée puisqu'elles sont souvent incriminées dans l'apparition d'insuffisances rénales aiguës. Leur toxicité s'exprime au niveau du tubule proximal par cytotoxicité directe. Les aminosides sont des molécules ionisées chargées positivement et cette charge positive leur permet de se lier aux charges négatives des phospholipides de la bordure en brosse des cellules tubulaires. Par la suite, ces phospholipides migrent au niveau intracellulaire et s'accumulent dans les lysosomes. La phospholipidose résultante (surcharge en lipides des lysosomes) conduit à l'apoptose et la nécrose des cellules rénales. L'insuffisance rénale aiguë s'installe progressivement.

La connaissance du terrain du patient est donc primordiale avant l'administration d'un agent néphrotoxique. La présence d'une insuffisance cardiaque, d'athérosclérose, d'une cirrhose, d'un diabète, d'une goutte ou d'un âge supérieur à 60 ans sont systématiquement à rechercher puisque ces états sont synonymes d'atteinte de la fonction rénale. Cette dernière décroît avec l'âge et la présence de certaines pathologies, elle est caractérisée par une diminution de la filtration glomérulaire qui a pour conséquences l'augmentation de la demi-vie du médicament et la majoration de sa toxicité (et de son efficacité).

Pour rappel, les facteurs de risque de l'insuffisance rénale sont : une durée de traitement de longue durée, des prises trop répétées ou rapprochées, une insuffisance rénale préexistante, la déshydratation, l'âge (prématurité, nouveau-né, sujet âgé) et une concentration plasmatique minimale du médicament (C_{min}) élevée.

⁴ Valour F. - Maladies infectieuses et tropicales- Centre de Référence inter-régional pour la prise en charge des OIA complexes - Hospices civils de Lyon. INSERM U1111- Centre International de Recherche en Infectiologie Université Claude Bernard Lyon 1. Aminosides. 2016. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf, Consulté le 19 août 2019 (8 pages)

Certains paramètres biologiques tels que la créatininémie, l'urémie, ou encore le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) permettent d'estimer la fonction rénale du patient.

Les aminosides doivent faire l'objet d'une attention particulière en cas d'association à d'autres molécules néphrotoxiques tels que les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine 2 (ARA-2), les Produits de Contraste Iodés (PCI), les immunosuppresseurs ou encore les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)...

Les toxicités spécifiques de ces antibiotiques les rendent éligibles au Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) lorsque la durée de traitement est supérieure à 5 jours ou que des modifications des paramètres pharmacocinétiques sont attendues (en lien avec une insuffisance rénale). Celui-ci est fortement recommandé puisqu'il permet l'adaptation des posologies et de la fréquence d'administration. De fait, dans le cadre d'une hospitalisation, la surveillance est quasi-quotidienne.

Afin d'obtenir une balance efficacité/toxicité favorable, la prise en compte des paramètres pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) est indispensable. Les deux paramètres PK à considérer sont la Concentration minimale (Cmin) qui évalue la toxicité et la Concentration maximale (Cmax) au pic, qui renseigne sur l'efficacité. À titre d'exemple, une molécule qui présenterait une concentration plasmatique supérieure à la concentration seuil verrait son administration suivante décalée.

Aussi, le rapport entre les paramètres Concentration maximale/Concentration Minimale Inhibitrice (Cmax/CMI) doit être ≥ 8 à 10, il correspond au Quotient Inhibiteur (QI). À noter que seule l'administration en dose unique journalière permet d'atteindre cet objectif. Elle est également responsable de « toxicités rénales et auditives comparables voire inférieures »⁹.

⁹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : Gentamicine, Tobramycine, Nétilmicine, Amikacine. Propriétés pharmacologiques, indications, posologies, et modes d'administration, surveillance du traitement. 2011. Consultable à l'adresse : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf, Consulté le 21 août 2019 (16 pages)

Le suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides est illustré par la figure 2 ci-après³².

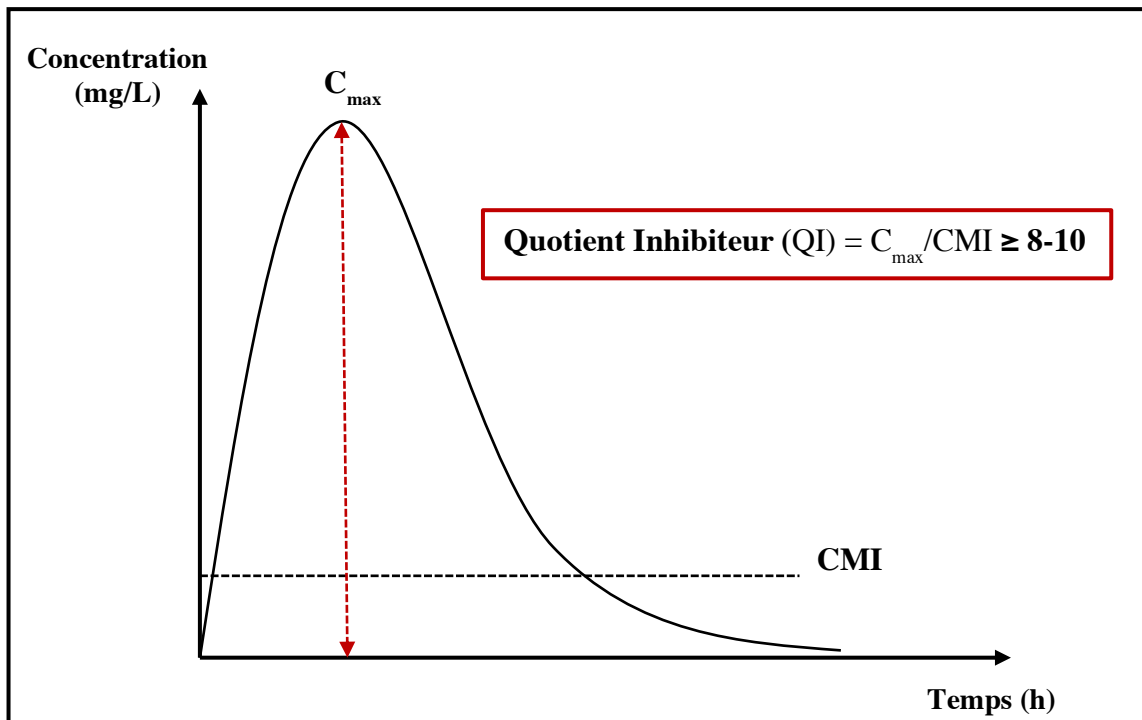


Figure 2 : Courbe de suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides

La réalisation des dosages plasmatiques est donc indispensable pour adapter l'administration et limiter la survenue des effets toxiques. Une erreur de prélèvement peut être à l'origine de sur ou sous-dosages médicamenteux et ainsi d'une absence de réponse thérapeutique ou de l'apparition de toxicités.

Lors de la réalisation des dosages, certaines précautions doivent être prises : le prélèvement ne doit pas être réalisé sur cathéter central mais effectué sur le bras opposé à la perfusion et une feuille de demande doit être remplie par l'infirmier qui note la date et l'heure de la dernière administration de l'antibiotique et des prélèvements. Le médecin remplit ensuite les renseignements relatifs aux patients et aux aminosides à doser³³.

³² Ader F – SMIT – Hôpital de la Croix-Rousse – Hospices Civils de Lyon- Inserm 1111. Comment prescrire et surveiller les antibiotiques de la classe des Aminosides. Présentation. **2015**. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2015-DUCIV-Lyon-Ader_Aminosides.pdf, Consulté le 3 mai 2020 (28 pages)

³³ HUEP-APHP. Mode d'administration des antibiotiques. **2008**. Consultable à l'adresse : <http://huep.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/107/files/2013/02/MODE-DADMINISTRATION-DES-ATBT-.pdf>, Consulté le 13 octobre 2019 (4 pages)

Toxicités et interactions des carbapénèmes

Les carbapénèmes sont de façon générale bien tolérés, à l'instar des autres molécules de la famille des β -lactamines. Cependant, certains effets indésirables tels que les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), les phlébites au point d'injection ou encore les rashes cutanés peuvent aboutir à une interruption de l'antibiothérapie. Il existe par ailleurs un risque de convulsions, plus important pour l'Imipenem que pour le Méropenem et l'Ertapenem du fait de sa structure chimique (basicité de la chaîne en C2) et de son effet sur les récepteurs Gamma-Aminobutyriques (GABA). Ce risque est majoré chez les patients présentant un terrain défavorable, en cas d'insuffisance rénale ou de maladie neurologique antérieure ou bien pour des posologies prescrites supérieures à 4 g/jour. Leur administration est contre-indiquée en cas d'allergies aux carbapénèmes ou aux pénicillines⁶.

L'association de l'Imipenem et de l'Ertapenem avec le Valproate de sodium et le Divalproate doit faire l'objet de précautions du fait de la diminution de leurs taux plasmatiques et de l'augmentation du risque de crises convulsives. Les mêmes précautions doivent être prises en cas d'association du Méropenem avec l'Acide Valproïque ou le Valpromide²⁶.

⁶ Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation. **2009**;18:S199-208

²⁶ Le Jeune C, Vital Durand D, Dorosz. Guide pratique des médicaments 36e édition. Maloine, **2017**

2. Vers une mise à disposition dans le circuit officinal : contexte de l'étude

2.1. Présentation des circuits de dispensation

2.1.1. Circuit hospitalier

Initialement, la plupart des aminosides et carbapénèmes étaient prescrits en milieu hospitalier et dispensés par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) en vue d'un usage au sein de l'établissement. Certaines de ces molécules sont également inscrites sur la liste de rétrocession, qui recense les médicaments présentant des contraintes particulières de dispensation, d'administration ou nécessitant un suivi de prescription ou de délivrance. Cette liste répertorie différentes classes de médicaments telles que : les médicaments dérivés du sang, les antirétroviraux, les médicaments des hépatites B ou C chroniques, les antibiotiques, les antifongiques ou encore les médicaments orphelins et anticancéreux. Ces médicaments sont rétrocédés à des patients non hospitalisés dans les pharmacies hospitalières. Certaines classes tels que les antirétroviraux possèdent un double circuit de dispensation.

Leur administration est donc effectuée en ville, le plus souvent par un infirmier à domicile dans le cas de formes injectables³⁴. Leur prix de cession au public est fixé par convention entre le laboratoire pharmaceutique et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Celui-ci correspond au prix de vente aux établissements additionné de la Taxe sur la Valeur Ajoutée (TVA) et d'une marge forfaitaire de rétrocession³⁵. Dans certaines situations, ce prix peut varier et être inférieur au tarif de remboursement.

³⁴ Ministère des Solidarités et de la Santé. Médicaments rétrocédés-Rétrocession. **2016**. Consultable à l'adresse : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>, Consulté le 5 septembre 2019 (1 page)

³⁵ VIDAL. Rétrocession. **2017**. Consultable à l'adresse : <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14192.htm#medicaments>, Consulté le 26 septembre 2019 (1 page)

Les antibiotiques appartenant à la famille des aminosides et figurant dans la liste de rétrocession sont présentés dans le tableau suivant³⁶.

NOM DE LA SPECIALITE	EXPLOITANT	CODE CIS	CODE UCD	DENOMINATION
AMIKACINE MYLAN 1g, poudre pour solution injectable en flacon	MYLAN SAS	6 251 677 8	9222222	AMIKACINE MYL 1 G INJ FL
AMIKACINE MYLAN 250 mg, poudre pour solution injectable	MYLAN SAS	6 204 890 6	9284163	AMIKACINE MYL 250 MG INJ FL
AMIKACINE MYLAN 50mg/1ml, ENFANTS et NOURRISSONS, solution injectable	MYLAN SAS	6 200 061 2	9208593	AMIKACINE MYL 50 MG INJ AMP
AMIKACINE MYLAN 500 mg, poudre pour solution injectable	MYLAN SAS	6 850 214 8	9284186	AMIKACINE MYL 500 MG INJ F
STREPTOMYCINE PANPHARMA 1 g, poudre pour préparation injectable	PANPHARMA	6 923 939 0	9088284	STREPTOMYCINE PAN 1G INJ FL

Tableau VI : Aminosides figurant sur la liste des médicaments rétrocédés au 12/01/2017

³⁶ Ministère des Solidarités et de la Santé. Liste de rétrocession. 2017. Consultable à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_des_medicaments_retrocedes_12-01-2017.pdf, Consulté le 5 septembre 2019 (50 pages)

Les antibiotiques appartenant à la famille des carbapénèmes et figurant dans la liste de rétrocession sont présentés dans le tableau suivant³⁶.

NOM DE LA SPECIALITE	EXPLOITANT	CODE CIS	CODE UCD	DENOMINATION
INVANZ 1 g, (Ertapenem) poudre pour solution à diluer pour perfusion	MSD	6 507 705 1	9250572	INVANZ 1G INJ FL

Tableau VII : Carbapénèmes figurant sur la liste des médicaments rétrocedés au 12/01/2017

Ces molécules rétrocedées sont dispensées sous la supervision du pharmacien hospitalier qui en possède une bonne connaissance puisque leur usage était initialement hospitalier. De plus, leur dispensation au sein de la PUI assure une proximité avec le lieu de la prescription. Le prescripteur est souvent un spécialiste de l'établissement avec qui échanger des données *via* un logiciel de coopération entre professionnels de santé hospitaliers (par exemple : aXigate®). Le pharmacien hospitalier est également plus fréquemment au contact des pathologies dans lesquelles ces antibiotiques sont indiqués.

Dans le cas des aminosides, la présence d'un laboratoire de pharmacocinétique *in situ* permet une réalisation optimale du STP, ce qui limite l'apparition d'effets néphrotoxiques.

2.1.2. Circuit officinal : forces et faiblesses

Dans le circuit de ville, une fois commercialisées, les molécules obtiennent un avis favorable de la Commission de Transparence à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux aux posologies de l'AMM. Le taux de prise en charge est proposé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). Tous les aminosides et carbapénèmes disponibles en ville sont pris en charge par l'Assurance Maladie au taux de 65%. Les grossistes répartiteurs ou les dépositaires sont en charge de fournir ces médicaments aux officines.

³⁶ Ministère des Solidarités et de la Santé. Liste de rétrocession. 2017. Consultable à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_des_medicaments_retrocedes_12-01-2017.pdf, Consulté le 5 septembre 2019 (50 pages)

L'arrivée dans les officines de ville de ces spécialités peut présenter plusieurs avantages : éviter aux patients le déplacement vers les centres hospitaliers parfois éloignés de leur domicile et permettre une dispensation dans leur pharmacie habituelle. Elle conduit également à une diminution des coûts dans le secteur hospitalier avec un déplacement des dépenses vers la ville.

Ces avantages sont contrebalancés par l'absence de données, d'études et le manque de recul quant à l'usage de ces antibiotiques en milieu communautaire. En effet, la dispensation en ville éloigne le patient des prescripteurs initiaux, dans un contexte où le lien ville-hôpital n'est pas encore optimal. De plus, les pharmaciens d'officine n'ont pas toujours connaissance du terrain du patient ou de l'indication précise de la prescription. Ils sont par ailleurs peu formés sur ces molécules et leurs indications. Pour les aminosides et leurs toxicités, le STP n'est pas réalisé de façon systématique du fait de l'absence de laboratoires de pharmacocinétique à proximité.

2.2. Mise à disposition en ville des aminosides et carbapénèmes

Les dates de mise à disposition en ville des aminosides et carbapénèmes sont répertoriées dans le tableau suivant³⁰.

Spécialité	Date de sortie
Amikacine (250-500 mg)	12/07/2016
Gentalline® ; Gentamicine (10-160-80-40 mg)	19/05/1982 ; 20/11/2012
Nebcine® 100 mg	01/12/2005
Nebcine® 25-75 mg	19/11/1974
Tienam®	04/07/2008
Imipenem/Cilastatine Mylan®	06/08/2015
Imipenem/Cilastatine Arrow®	02/12/2016
Méronem®	25/05/2009
Méropenem Arrow®	10/06/2016
Méropenem Panpharma®	01/01/2011

Tableau VIII : Dates de mise à disposition en ville des différentes spécialités

³⁰ Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. 2019. Consultable à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, Consulté le 24 août 2019 (1 page)

Ce tableau indique que les aminosides et les carbapénèmes ont été libérés du milieu hospitalier dans les années 2000, entre 2005 et 2016. Cependant, la Nebcine® 25 et 75 mg et la Gentalline® étaient présentes historiquement en ville³⁰.

Il est à noter que les conditionnements de ces molécules en ville sont identiques à leurs conditionnements hospitaliers actuels, à l'exception de la Gentamicine 10-160-40-80 mg et de l'Imipenem/Cilastatine Mylan® et Arrow® dont les conditionnements sont unitaires en ville et unitaires ou en boîtes de 10 unités en milieu hospitalier³⁰.

Par ailleurs, pour le Méropenem et l'Imipenem/Cilastatine, les dates de mise à disposition en ville des princeps sont toujours antérieures à celles des génériques alors que leurs prix sont plus élevés. La mise à disposition des génériques dans le même temps aurait pu constituer une économie pour la Sécurité Sociale.

2.3. Enjeux d'une mise à disposition dans le circuit de ville

Dans le cas de l'Amikacine 250 mg et 500 mg, la HAS indique que : « La mise à disposition en ville de ces molécules a pour but de faciliter leur accès en ambulatoire à certains patients, notamment ceux atteints de mucoviscidose »³⁷.

Pour le Tienam®, la HAS précise que : « La mise à disposition en ville (avis de la Commission du 1^e février 2006) a eu pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients ambulatoires dans le cadre d'un traitement antibiotique prolongé et contrôlé devant être poursuivi au-delà de la sortie de l'hôpital, la prescription hospitalière garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation du médicament »³⁸.

La présence historique de la Nebcine® en ville ne nécessite pas de justification.

³⁰ Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. **2019**. Consultable à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, Consulté le 24 août 2019 (1 page)

³⁷ HAS – Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la Commission de Transparence : Amikacine Mylan 250 mg, poudre pour solution injectable, Amikacine Mylan 500 mg, poudre pour solution injectable. **2016**. Consultable à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14832_AMIKACINE_MYLAN_QD_INS_Avis2_CT14832.pdf, Consulté le 9 mars 2020 (3 pages)

³⁸ HAS – Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la Commission de Transparence : Tienam 500 mg /500 mg, poudre pour solution pour perfusion. **2016**. Consultable à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15072_TIENAM_PIS_RI_Avis2_CT15072.pdf, Consulté le 9 mars 2020 (5 pages)

La spécialité Gentamicine Panpharma, initialement hospitalière est rendue disponible dans les mêmes dosages par le laboratoire en raison des ruptures de stock de Gentalline® en novembre 2012³⁹. La présence historique de la Gentalline® ne nécessite pas de justification.

Pour le Méronem®, il est précisé que : « La mise à disposition en ville, comme bon nombre de bêta-lactamines, a pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients ambulatoires dans le cadre d'un traitement antibiotique prolongé et contrôlé devant être poursuivi au-delà de la sortie de l'hôpital, la prescription hospitalière garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation du médicament »⁴⁰.

2.4. Modalités de dispensation en officine de ville

Depuis leur sortie du milieu hospitalier, certains aminosides et carbapénèmes peuvent être dispensés en ville par le pharmacien d'officine, exception faite de la Nebcine® et de la Gentamicine historiquement disponibles en ville. Ainsi, l'Amikacine, l'Imipenem/Cilastatine et le Méropenem répondent à la réglementation du médicament à prescription hospitalière : leur prescription s'effectue donc sur une ordonnance hospitalière par tout prescripteur pour une durée maximale de 4 semaines. Le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois et la durée maximale de prescription est d'1 an. Le renouvellement est identique à la première délivrance⁴¹. La Gentamicine et la Nebcine® peuvent être prescrites par tout prescripteur pour une durée maximale de 4 semaines et le délai de dispensation de l'ordonnance est de 3 mois. Elles peuvent également être renouvelées par tout prescripteur dans la limite d'un an.

³⁹ Gauthier Y. Le Moniteur des Pharmacies – Gentamicine Panpharma commercialisé en ville. **2012**. Consultable à l'adresse : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2958/gentamicine-panpharma-commercialise-en-ville.html>, Consulté le 9 mars 2020 (1 page)

⁴⁰ HAS – Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Avis de la Commission de Transparence : Meronem 1 g, poudre pour solution injectable en flacon. **2018**. Consultable à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT17400_MERONEM_PIS_RI_AVIS2_CT17400.pdf, Consulté le 9 mars 2020 (5 pages)

⁴¹ Meddispar. Médicaments à dispensation particulière à l'officine. **2017**. Consultable à l'adresse : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-hospitaliere/Criteres#nav-buttons>, Consulté le 26 septembre 2019 (1 page)

2.5. Détail de la constitution du prix d'un médicament

Dans le circuit officinal, la fixation des prix des spécialités répond à certains critères. Tout d'abord, le laboratoire propose un prix pour une spécialité, appelé Prix Fabricant (PF). Ce médicament est acheté par un grossiste-répartiteur qui applique sa marge, soit 6,68% du Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT), avec un minimum de 30 centimes et un maximum de 450€. Le pharmacien achète au grossiste au Prix Grossiste (PG), prix auquel le pharmacien applique sa marge administrée, calculée selon un barème dépendant du PFHT et basé sur le principe de la Marge Dégressive Lissée (MDL).

Ces barèmes évoluent chaque année au gré des réformes. Le barème détaillé ci-dessous est celui de 2018, en rapport avec l'année choisie pour cette étude⁴².

Tranche du prix fabricant HT	Coefficient au 01/01/2018
0 à 1,91€	10%
1,92 à 22,90€	21,4%
22,91 à 150,00€	8,5%
150,01 à 1515,00€	6%
> 1515,00€	0%

Tableau IX : Barème de la MDL au 01/01/2018

Par la suite, s'ajoutent à la marge administrée des honoraires de dispensation. La marge totale du pharmacien est donc constituée de la somme de la marge administrée et de ces honoraires. Le Prix Public HT correspond ainsi à la somme du prix d'achat par le pharmacien à son grossiste et de la marge totale du pharmacien. Le Prix Public TTC (Toutes Taxes Comprises) est obtenu par ajout de la TVA, dont le taux est de 2,1% pour toutes les spécialités remboursables d'aminosides et de carbapénèmes. D'éventuelles remises auprès des grossistes ou des laboratoires peuvent s'ajouter. Il est à noter que la marge pharmacien demeure identique qu'il s'agisse de la dispensation d'un médicament princeps ou de son générique.

⁴² Vandendriessche M. Le Moniteur des Pharmacies - Marge : les coefficients fixés pour 2018. 2017. Consultable à l'adresse : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/marge-les-coefficients-fixes-pour-2018.html>, Consulté le 19 août 2019 (1 page)

2.6. Gestion de la perfusion et facturation par le pharmacien d'officine

L'administration des aminosides et carbapénèmes par voie injectable nécessite du matériel de perfusion. Sa dispensation est réalisée par les pharmaciens d'officine ou des prestataires de santé lors de l'exécution de la prescription.

Le prestataire de santé est impliqué dans « la fourniture de services et produits associés à une thérapie prescrite à un patient par des praticiens libéraux ou hospitaliers et assurée dans un cadre réglementaire ». Il procure dans ce cas aux patients les dispositifs médicaux nécessaires à l'administration de l'antibiothérapie⁴³.

Il est également chargé de l'installation du matériel à son domicile, de fournir un accompagnement et des conseils d'utilisation et de maintenance de l'équipement installé⁴³.

Une fois le dispositif de perfusion mis en place, l'infirmier intervient pour administrer l'antibiotique. Il est en charge de la préparation de la perfusion, du montage du pied et des différents réglages des débits de perfusion dans le respect de la prescription médicale.

Ces molécules sont destinées à être administrées par voie veineuse en perfusion quotidienne ou pluriquotidienne sur de courtes durées, la voie veineuse périphérique est donc à privilégier. La voie veineuse centrale est quant à elle indiquée pour des durées de traitement plus longues.

Pour l'administration de la perfusion, le matériel à fournir est le suivant⁴⁴ :

- Set à perfusion avec antiseptique (la perfusion étant réalisée en milieu stérile) avec set de branchement et de débranchement ;
- Microperfuseur épicanien ou cathéter court type Cathlon® ;
- Perfuseur de précision par gravité, pour toute administration n'excédant pas 30 minutes. Un diffuseur portable ou une pompe programmable en ambulatoire peuvent être envisagés si la durée de perfusion est supérieure à 30 minutes ;
- Solutés de dilution (G5, NaCl...) ;
- Pied à sérum (si besoin)

⁴³ UPSADI. Qu'est-ce qu'une prestation de services de santé à domicile ? **2019**. Consultable à l'adresse : <https://www.upsadi.fr/article-5/#>, Consulté le 13 octobre 2019 (1 page)

⁴⁴ Collonge C. Prise en charge de l'Antibiothérapie Intraveineuse à Domicile – Studiosanté®. **2015**. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI09/IDE/AB-IV-Dom-JNI09.pdf>, Consulté le 13 octobre 2019 (20 pages)

De plus, ce matériel est accompagné de plusieurs documents : la prescription médicale détaillant le protocole à suivre, le dossier de soins comprenant le suivi du patient, les coordonnées du prestataire de service et un numéro d'urgence.



Figure 3 : Illustration du matériel de perfusion⁴⁵

À l'officine, la tarification repose sur la forfaitisation hebdomadaire qui constitue le PERFADOM⁴⁶. Il existe 5 types de forfaits : le forfait d'installation, de suivi, de consommables et d'accessoires, d'entretien intercure, de consommables et d'accessoires pour la transfusion de produits sanguins labiles⁴⁷.

⁴⁵ Ertzscheid MA, Kerbrat M, Fretay R, Berhault I, Jousseume MT, Chiffolleau M, Lemonnier R, You F, Chailleux D, Sery K, Idres M, Matras C, L'Abbé MC, Pengon C, Goarant F, Quilivré MC, Dr Rault G, Dr Aupée M. CClin Ouest, Réseau Muco Ouest, Centre de référence Maladies rares pour la Mucoviscidose de Nantes-Roscoff. Préparation des diffuseurs portables, Retour d'expérience en réseau infirmier multirégional : Les bonnes pratiques à destination des infirmiers libéraux dans la mucoviscidose. **2016**. Consultable à l'adresse : https://anph.fr/pdf/JNF2016_Intervention11.pdf, Consulté le 19 avril 2020 (40 pages)

⁴⁶ Legifrance. Arrêté du 26 juin 2019 portant modification des modalités de prise en charge de dispositifs médicaux de perfusion à domicile et prestations associées inscrits au titre Ier de la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. **2017**. Consultable à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038689260&categorieLien=id>, Consulté le 13 octobre 2019 (1 page)

⁴⁷ AMELI. Prise en charge de la perfusion à domicile. **2019**. Consultable à l'adresse : <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/soin-perfusion-domicile/delivrance-perfusion-domicile>, Consulté le 13 octobre 2019 (1 page)

Pour être pris en charge, un forfait de perfusion à domicile doit remplir certaines conditions : avoir fait l'objet d'une consultation médicale préalable, d'une information du malade par un médecin ou un infirmier concernant les modalités de la cure et son déroulement, d'une information sur le service et le matériel fourni par le prestataire ou le pharmacien d'officine, d'une prescription médicamenteuse conforme au Code de la Santé Publique et d'une surveillance conforme à son AMM, son Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou sa Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

3. Bon usage des aminosides et carbapénèmes

3.1. Recommandations de bon usage des aminosides et carbapénèmes

Dans un contexte où la découverte de nouveaux antibiotiques se raréfie, il est essentiel de préserver l'efficacité des molécules actuellement sur le marché. Dans la lutte contre l'antibiorésistance, trois leviers sont essentiels : le bon usage des antibiotiques, le respect des règles d'hygiène et une couverture vaccinale étendue⁴⁸.

Le bon usage des antibiotiques se définit comme une prescription médicale qui allie efficacité optimale et effets secondaires minimes (toxicité, sélection de mutants résistants...)⁴⁹.

⁴⁸ Mourlan C. Arlin Languedoc Roussillon. Émergence des résistances aux antibiotiques, tous concernés. **2016**. Consultable à l'adresse : https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2016/06/LR_16_06_2016_Emergence_resistances_antibiotiques.pdf, Consulté le 28 mars 2020 (24 pages)

⁴⁹ Dellit TH et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* **2007**;44(2):159-77

Bon usage des aminosides injectables

Dans le cas des aminosides, l'optimisation de la prescription est satisfaite par la mise en application de plusieurs points⁵⁰.

- 1) Prescrire les aminosides en association ;
- 2) Respecter l'indication de début de traitement, quand l'inoculum est potentiellement élevé ;
- 3) Choisir l'aminoside le plus adapté en fonction du germe suspecté et de ses propriétés microbiologiques ;
- 4) Appliquer le principe de la DUJ, qui permet d'atteindre les objectifs PK/PD ($C_{max}/CMI \geq 8-10$) ;
- 5) Recourir aux posologies les plus élevées dans des situations d'infections sévères ;
- 6) Traiter pendant la durée la plus courte possible (≤ 5 jours), afin d'obtenir un rapport bénéfice/risque d'emploi optimal, avec arrêt de l'antibiothérapie après 48-72h ou au retour des résultats de l'antibiogramme ;
- 7) Éviter les dosages plasmatiques lorsque la durée de traitement est ≤ 3 jours, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'infections sévères ;
- 8) Insuffisance rénale : traiter avec des posologies identiques au sujet sain, adapter l'espacement des doses en fonction de la valeur de la concentration résiduelle ;
- 9) Sujet > 75 ans : traiter avec des posologies identiques au sujet jeune et espacer les doses selon la valeur de la fonction rénale ;

⁵⁰ Gauzit R. Actualités en antibiothérapie – Aminosides toujours et encore : bon usage et suivi thérapeutique. Réanimation. 2011; 20: 290-298

Bon usage des carbapénèmes

Les carbapénèmes sont considérés comme des antibiotiques critiques bien tolérés et possédant encore une certaine efficacité sur la majorité des bactéries⁶.

La formulation de recommandations de bon usage est nécessaire pour les raisons suivantes¹⁰ :

- les quatre molécules de cette classe possèdent des profils qui diffèrent très peu
- les libellés d'AMM ne reflètent pas toujours les conditions réelles de leur usage
- ces antibiotiques au large spectre d'activité doivent être utilisés en dernier recours, comme molécules « de réserve »
- certaines souches ont acquis des mécanismes de résistance aux carbapénèmes et leur diffusion est croissante

Ainsi, le recours aux carbapénèmes doit obéir à 4 règles de bon usage décrites ci-dessous¹⁰.

- 1) Prescription exclusive en cas d'infection à bacilles à Gram négatif multirésistants (*en milieu hospitalier*) ;
- 2) En l'absence d'alternatives* ;
- 3) Si traitement empirique, réévaluation nécessaire à 48 heures afin de réaliser une désescalade qui favorise les alternatives thérapeutiques ;
- 4) En l'absence d'alternative thérapeutique, l'Ertapenem est à privilégier dans le traitement des infections urinaires à EBLSE

**le recours à une alternative thérapeutique indiquée dans le traitement des infections à EBLSE est préférable, surtout en cas d'infection urinaire. Les alternatives sont les suivantes : associations Pénicillines/Inhibiteurs β -lactamases, Céphamycines, Fosfomycine Trométamol, Furanes, Cotrimoxazole.*

⁶ Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. *Réanimation*. 2009;18:S199-208

¹⁰ Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques*. 2010 ;12(4) :183-9 (7 pages)

Les modalités de prescription d'un carbapénème sont décrites dans la figure suivante⁵¹.

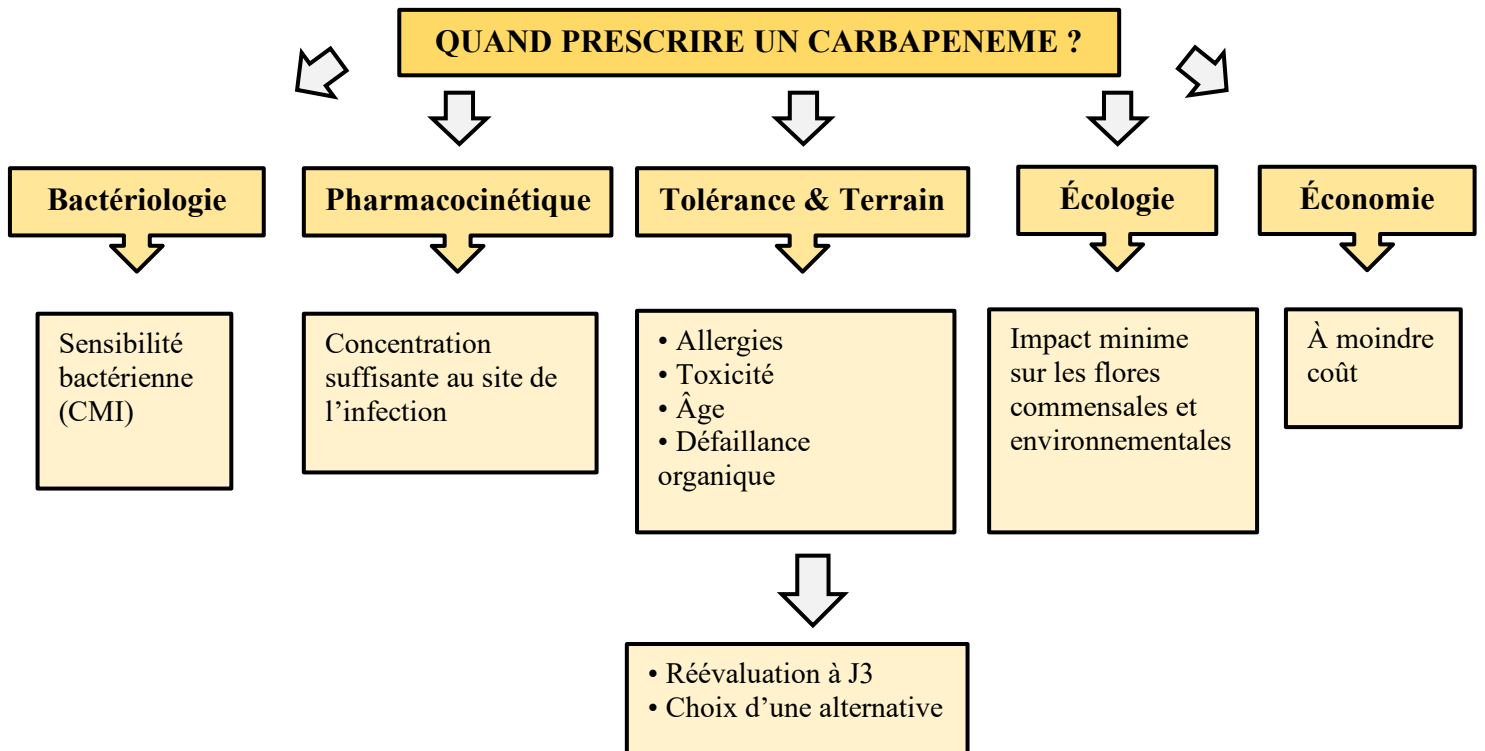


Figure 4 : Critères de prescription d'un carbapénème

⁵¹ OMEDIT-Centre. Ogielska M. Quelle alternative aux carbapénèmes. Présentation. 2016. Consultable à l'adresse : www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/4197/4829/5484/5492.pdf, Consulté le 2 avril 2020 (34 pages)

3.2. Présentation des acteurs et outils du bon usage des antibiotiques : du circuit de ville aux établissements de santé

Acteurs et outils du bon usage dans le circuit de ville

La promotion du bon usage des antibiotiques en ville doit être réalisée dans un premier temps auprès des prescripteurs puisqu'ils sont les premiers à intervenir dans la prise en charge des patients avec la rédaction de la prescription. La Formation Médicale Continue, l'Assurance Maladie, le Conseil National de l'Ordre des Médecins et les Sociétés savantes se chargent de sensibiliser les praticiens. Ils peuvent par exemple être formés à la non-prescription d'antibiotiques et la rédaction d'ordonnance et d'argumentaire de non-prescription⁵².

De plus, dans un but d'amélioration des pratiques professionnelles, différents outils sont à leur disposition, tels que les outils « MedQual ville », Antibolor, Antibioclic et « CoTé PrAgmatique ».

Tout d'abord, l'outil « MedQual ville⁵² », mis en place par le Centre de Ressources en antibiologie MedQual⁵³ renseigne sur les données de résistances bactériennes issues des antibiogrammes des bactéries *E. coli* et *S. aureus*, émanant de 305 laboratoires de villes provenant de 8 régions, avec restitution 3 fois par an de rapports relatifs aux données locales de résistance.

D'autre part, le référentiel d'aide à la prescription « Antibioville⁵⁴ », conçu par le réseau lorrain d'antibiologie « Antibolor » regroupe un ensemble de fiches pratiques à destination des médecins généralistes dans le but de les aider à poser un diagnostic précis qui justifierait ou non le recours à une antibiothérapie.

Par ailleurs, le site Antibioclic⁵⁵ est un outil en ligne d'aide à la prescription en antibiothérapie destiné aux médecins. Son objectif est de « permettre une antibiothérapie rationnelle en soins primaires, d'après les recommandations des sociétés savantes ».

⁵² SNMInf, CMIT, FFI, SPILF. Le bon usage des antibiotiques : Expériences et outils pour une déclinaison en région. Rapport de la rencontre CNP-FFI. **2016**. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2016/2016-atb-ffi-le-bon-usage-des-antibiotiques-en-region-cr-reunion-cnp-ffi-1-7-2016.pdf>, Consulté le 5 avril 2020 (18 pages)

⁵³ MedQual – Présentation. **2018**. Consultable à l'adresse : <http://www.medqual.fr/index.php/presentation-gp>, Consulté le 5 avril 2020 (1 page)

⁵⁴ Antibolor. Antibioville – Référentiel lorrain d'antibiologie en pratique ambulatoire. **2018**. Consultable à l'adresse : [https://www.antibioest.org/wp-content/uploads/2018/10/AntibioVille_V7\(1\).pdf](https://www.antibioest.org/wp-content/uploads/2018/10/AntibioVille_V7(1).pdf), Consulté le 5 avril 2020 (106 pages)

⁵⁵ Antibioclic – Antibiothérapie rationnelle en soins primaires. **2020**. Consultable à l'adresse : <https://antibioclic.com/>, Consulté le 5 avril 2020 (1 page)

Enfin, une ligne téléphonique « CoTé PrAgmatique⁵⁶ » 01 75 62 22 92 a été établie en Ile-de-France, afin de répondre aux problématiques rencontrées par les médecins généralistes en ambulatoire. Des médecins généralistes experts en infectiologie et en antibiothérapie se chargent de répondre aux interrogations de leurs confrères. Ce projet a été conçu par la communauté de médecine générale en partenariat avec la SPILF⁵⁷. Son équivalent existe dans l'Est de la France avec la ligne « Antibiotel⁵⁸ » 03 83 76 44 89.

Le pharmacien d'officine se positionne comme deuxième acteur impliqué dans le bon usage des antibiotiques. En effet, son rôle d'accompagnement est primordial puisqu'il contribue au bon usage des antibiotiques lors de leur dispensation par l'information des patients quant à la survenue d'éventuels effets indésirables ou interactions médicamenteuses et par la vérification de la conformité de la prescription aux recommandations. Sa connaissance de l'ensemble des thérapies de ses patients lui permet de détecter des interactions avec ses traitements habituels et de valider la pertinence de la prescription dans le choix de l'antibiotique, de la ligne de traitement ou du schéma posologique⁵⁹. Son contact privilégié avec la population lui permet également d'informer sa patientèle *via* des actions d'éducation thérapeutique des usagers⁵².

Le principal outil à sa disposition est le Dossier Pharmaceutique (DP), qui recense pour tous les assurés sociaux qui le souhaitent l'ensemble des médicaments dispensés au cours des 4 mois précédents.

⁵² SNMInf, CMIT, FFI, SPILF. Le bon usage des antibiotiques : Expériences et outils pour une déclinaison en région. Rapport de la rencontre CNP-FFI. **2016**. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2016/2016-atb-ffi-le-bon-usage-des-antibiotiques-en-region-cr-reunion-cnp-ffi-1-7-2016.pdf>, Consulté le 5 avril 2020 (18 pages)

⁵⁶ OMEDIT. Ligne téléphonique dédiée au conseil en antibiothérapie pour les médecins généralistes. **2016**. Consultable à l'adresse : <http://www.omedit-idf.fr/juste-prescriptionbon-usage/infectiologie/ligne-telephonique-dediee-au-conseil-en-antibiotherapie-pour-les-medecins-generalistes/>, Consulté le 5 avril 2020 (1 page)

⁵⁷ Société Française de Médecine Générale. L'optimisation des prescriptions d'antibiotiques. CoTé PrAgmatique : la ligne téléphonique de conseil en prescription antibiotique. **2013**. Consultable à l'adresse : http://www.sfmng.org/actualites/profession/l_optimisation_des_prescriptions_d_antibiotiques.html, Consulté le 5 avril 2020 (1 page)

⁵⁸ ANTIBIOEST. Conseil, information, bon usage des antibiotiques. Antibiotel. **2018**. Consultable à l'adresse : <https://www.antibioest.org/>, Consulté le 5 avril 2020 (1 page)

⁵⁹ Ordre National des Pharmaciens. Dossier - Antibiotiques : Tous mobilisés pour leur bon usage. La Revue trimestrielle de l'Ordre national des pharmaciens n°4. **2017**. Consultable à l'adresse : http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/376678/1814388/version/8/file/CNOP_TousPharmaciens_4_interactif.PDF, Consulté le 3 avril 2020 (50 pages)

Sa création a pour objectifs d'augmenter le niveau de sécurité de la dispensation du médicament, d'améliorer la coordination entre les professionnels de santé et de décloisonner la ville et l'hôpital⁶⁰. De plus, il peut s'appuyer sur différents référentiels fréquemment utilisés dans les pharmacies tels que le Vidal, le Dorosz, le Logiciel de Gestion Officinal (LGO), la base Claude Bernard ou encore la base Thériaque.

Par ailleurs, il est indispensable pour le pharmacien d'officine de maintenir à jour ses connaissances, dans le cadre de la formation continue et de l'amélioration des pratiques professionnelles.

Tous les outils à disposition des prescripteurs et cités précédemment peuvent également être utilisés par les officinaux en cas de nécessité.

Les pharmaciens biologistes sont également acteurs de la lutte contre l'antibiorésistance puisqu'ils peuvent réaliser par exemple des antibiogrammes ciblés dans le cas d'infections urinaires. Cette pratique vise à améliorer la pertinence du choix de la molécule tout en épargnant les antibiotiques de dernier recours⁵².

D'autre part, des campagnes de sensibilisation véhiculant des messages accrocheurs destinés à attirer l'attention du grand public sont mises en place, telle que la semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques⁶¹. Son objectif principal est d'inciter la population, les autorités de santé et les décideurs politiques à prendre des mesures pour limiter l'émergence de nouvelles résistances et le développement des résistances actuelles. Du contenu est diffusé sous forme d'affiches, de visuels ou de vidéos et adapté à la compréhension du grand public.

⁵² SNMInf, CMIT, FFI, SPILF. Le bon usage des antibiotiques : Expériences et outils pour une déclinaison en région. Rapport de la rencontre CNP-FFI. **2016**. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2016/2016-atb-ffi-le-bon-usage-des-antibiotiques-en-region-cr-reunion-cnp-ffi-1-7-2016.pdf>, Consulté le 5 avril 2020 (18 pages)

⁶⁰ Ordre National des Pharmaciens. Le Dossier Pharmaceutique – Qu'est-ce que le DP ? **2019**. Consultable à l'adresse : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>, Consulté le 4 avril 2020 (1 page)

⁶¹ OMS. Semaines mondiales pour un bon usage des antibiotiques. **2019**. Consultable à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/world-antibiotic-awareness-week-2019>, Consulté le 6 avril 2020 (1 page)



Figure 5 : Affiche de la Semaine Mondiale pour un bon usage des antibiotiques 2019⁶²

Acteurs et outils du bon usage en établissement de santé

La sensibilisation des praticiens hospitaliers dans la lutte contre l’antibiorésistance est primordiale, tout comme dans la médecine de ville. La Direction Générale de la Santé (DGS) préconise donc en établissement de santé, qu’un référent en antibiothérapie soit désigné, en collaboration pluridisciplinaire avec les autres prescripteurs, pharmaciens, microbiologistes et infectiologues⁵⁹.

De nombreux groupes de travail se sont ainsi créés, tel que le groupe « Stratégies de bon usage des antibiotiques » de la SPILF qui joue le rôle d’interface entre les autorités sanitaires et la SPILF concernant le bon usage des antibiotiques. Ses principales missions sont la coordination d’actions de communication, la mise à disposition d’outils pratiques, l’organisation de journées nationales et la réalisation de formations à des programmes de bon usage⁵².

⁵² SNMInf, CMIT, FFI, SPILF. Le bon usage des antibiotiques : Expériences et outils pour une déclinaison en région. Rapport de la rencontre CNP-FFI. **2016**. Consultable à l’adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2016/2016-atb-ffi-le-bon-usage-des-antibiotiques-en-region-cr-reunion-cnp-ffi-1-7-2016.pdf>, Consulté le 5 avril 2020 (18 pages)

⁵⁹ Ordre National des Pharmaciens. Dossier - Antibiotiques : Tous mobilisés pour leur bon usage. La Revue trimestrielle de l’Ordre national des pharmaciens n°4. **2017**. Consultable à l’adresse : http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/376678/1814388/version/8/file/CNOP_TousPharmaciens_4_interactif.PDF, Consulté le 3 avril 2020 (50 pages)

⁶² OMS. Semaines mondiales pour un bon usage des antibiotiques : Matériels de campagne. **2019**. Consultable à l’adresse : https://www.who.int/images/default-source/campaigns/antibiotic-awareness-week/eng/gif/waaw18-still-4-4-fr.jpg?sfvrsn=bd3536f1_16, Consulté le 19 avril 2020 (1 page)

De nombreux travaux justifient de l'intérêt de la création de ces groupes, c'est le cas de l'étude relative à la surveillance des prescriptions des aminosides ci-après.

En effet, ces médicaments à marge thérapeutique étroite, nécessitent une surveillance particulière. Les utiliser de façon appropriée implique de considérer les facteurs suivants : le respect des modalités d'administration, des schémas posologiques, de la durée de traitement et de l'adaptation du suivi des concentrations plasmatiques.

L'étude prospective menée conjointement par l'hôpital Henri Mondor de Créteil et l'unité CeRBEP-INSERM U65⁶³ a pour objectif d'évaluer l'impact de l'intervention d'une équipe de contrôle des antibiotiques sur la pertinence des prescriptions.

Pour cela, cinq critères ont été évalués : la justification de la prescription, le schéma thérapeutique en DUJ, l'indication de la prescription, la surveillance des concentrations médicamenteuses et la durée de traitement.

Deux périodes ont été comparées, celle de l'audit observationnel qui vise à évaluer la pertinence de 100 prescriptions et émettre des recommandations et celle de l'audit interventionnel qui fournit des conseils dans le cas de prescriptions inappropriées.

Les résultats indiquent que sur ces 100 prescriptions analysées lors de ce deuxième audit, 32% ont subi des interventions par l'équipe de contrôle. Le nombre de prescriptions appropriées est plus conséquent au cours de la période interventionnelle concernant la durée de traitement (73% contre 56%) et la surveillance des concentrations d'antibiotiques (61% contre 40%). Une diminution des coûts médicaux et de la néphrotoxicité lors de cette période est également à rapporter.

En conclusion, l'intervention de l'équipe de contrôle a permis une amélioration du schéma de prescription et une correction des modalités d'utilisation, jusqu'alors sub-optimales en ce qui concerne la durée et la surveillance du traitement.

D'autre part, dans le cadre de la contribution au bon usage en milieu hospitalier, certains établissements ont développé des outils. Le centre hospitalier de Grasse a ainsi mis en place des outils de bon usage des aminosides qui ont été validés en 2015 par la Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

⁶³ Zahar J-R. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother.* **2006**; 58(3): 651-6

L'impact de ces mesures d'amélioration est évalué dans une étude⁶⁴ réalisée au sein de cet établissement. Il s'agit d'une étude rétrospective de 3 ans (18 mois avant/18 mois après) réalisée sur 1204 prescriptions d'aminosides (Gentamicine et d'Amikacine). Les outils proposés sont les suivants : des fiches synthétiques de bon usage à utiliser lors de la prescription et un pré-paramétrage dans le logiciel des prescriptions d'aminosides en dose/poids, en DUJ, pour une durée de traitement de 3 jours, pour une administration de 30 minutes.

Les résultats indiquent que depuis les dispositions prises par le COMEDIMS, 77% des prescriptions sont réalisées avec un recours au pré-paramétrage. De plus, une diminution des prescriptions sous-dosées est à noter (de 11% à 4%). La proportion de prescriptions pour lesquelles la durée de traitement est comprise entre 1 et 3 jours est en augmentation (de 82 à 87%) et le nombre de prescriptions d'une durée > 5 jours est en diminution (de 26% à 16%).

En conclusion, la mise en place des recommandations et du pré-paramétrage logiciel contribuent au bon usage puisqu'ils permettent l'amélioration des taux de conformité des prescriptions d'aminosides.

Dans la lutte contre l'antibiorésistance, plusieurs études démontrent l'importance de la réévaluation des prescriptions d'antibiotiques afin d'améliorer leur qualité et de réduire le nombre de prescriptions inappropriées. En ce sens, la réévaluation des prescriptions de carbapénèmes s'impose comme nécessaire.

Un outil a été développé par un groupe de travail associant différents praticiens exerçant dans plusieurs hôpitaux français⁶⁵. Son but est d'améliorer les pratiques de prescription de ces molécules par la sensibilisation des praticiens au bon usage et par le suivi de l'effet des mesures d'amélioration développées. Cet outil se veut évolutif, au gré de la parution de nouvelles recommandations et de la publication de données épidémiologiques actualisées.

Ce travail a pour objectif l'analyse de deux critères : l'indication de prescription et la réévaluation de la prescription à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme.

Cette étude prospective est réalisée à partir des nouvelles prescriptions de carbapénèmes transmises par la PUI et grâce au recueil rétrospectif de données-patients issues de leurs dossiers à l'aide d'une grille.

⁶⁴ Grimaux J, Grosse P.Y, Wereszczynski N, Etienne C, Bertrand B. Quels outils pour poursuivre l'amélioration du bon usage des aminosides ? Consultable dans : Médecine et Maladies Infectieuses. **2017**; 47(4): S44

⁶⁵ Alfandari S, Bervas C, Calas C, Castan B, Dumartin C, Gauzit R, Lepape A, Lesprit Ph, Péan Y, Péfau M, Riché A, Robert J, Varon E. CCLIN-SPILF-Onerba. Évaluation des prescriptions de carbapénèmes. Guide méthodologique : version 1. **2014**. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/media/s/EPP/EvalCBP_methoVersion1_Juin2014.pdf, Consulté le 8 avril 2020 (21 pages)

Les données collectées permettent de remplir une fiche d'évaluation de prescription qui sera saisie dans un outil informatique développé afin d'obtenir *in fine* une analyse automatisée des différents critères. La présentation des résultats a pour objectif de susciter des débats et de définir la mise en œuvre d'axes d'amélioration. Une enquête ultérieure évaluera l'impact des mesures retenues.

De même, l'analyse de la conformité aux recommandations des prescriptions de carbapénèmes est nécessaire et doit être effectuée au cas par cas. Il s'avère que l'interprétation de ces recommandations est variable d'un praticien à l'autre, y compris au sein d'une Équipe Mobile d'Infectiologie (EMI).

Une étude menée au sein du Centre Hospitalo-Universitaire de Cochin à Paris⁶⁶ vise à déterminer l'impact de la réévaluation des prescriptions de carbapénèmes, ainsi que la concordance de la conformité entre les prescriptions probabilistes de deux médecins « Junior » et « Sénior » exerçant au sein d'une EMI.

Sur une période de 11 mois, 210 prescriptions ont été réévaluées avec recueil des facteurs de risque d'infection par EBLSE, des facteurs de gravité et de la documentation microbiologique. Une alternative aux carbapénèmes a été proposée (recours à une autre molécule ou arrêt de l'antibiothérapie) par le médecin « Junior » ou le praticien hospitalier « Senior ».

Les résultats indiquent que sur ces 210 prescriptions, 90 d'entre-elles ont été arrêtées (11 arrêts d'antibiothérapie et 79 recours à d'autres antibiotiques). Dans 48% des cas, les médecins « Junior » et « Senior » de l'EMI s'accordent sur la réévaluation de la prescription. Ainsi, sur les 52% de désaccord, dans 97,5% des cas, le médecin « Senior » juge non conforme une prescription jugée conforme (sur la présence d'un critère de gravité) par le médecin « Junior ».

Cette étude justifie de l'intérêt de la réévaluation systématique des prescriptions de carbapénèmes puisqu'elle aboutit à leur interruption dans près de la moitié des cas. Elle met également en lumière que la conformité des prescriptions est observateur-dépendante et fortement corrélée à la présence de critères de gravité. Une harmonisation des recommandations semble donc indispensable.

⁶⁶ Canouï E, Gauzit R, Alviset S, Bruneau A, Hays C, Launay O, Batista R, Kernéis S. Réévaluation des carbapénèmes dans la vraie vie : la conformité est-elle médecin-dépendante ? Consultable dans : Médecine et Maladies Infectieuses. **2017**; 47(4) :S16.

Des logiciels d'aide à la prescription sont également disponibles, tel que le logiciel d'aide ePOPI⁶⁷, qui se veut être un outil complet de référence destiné au bon usage des anti-infectieux en établissement de soin, mais aussi en ville. Il constitue la version numérique du guide thérapeutique POPI. Son développement a pour objectif de contribuer à la prise en charge des Maladies Infectieuses et Tropicales, du diagnostic au traitement le plus adapté⁶⁸.

Les logiciels d'aide à la dispensation constituent également un support destiné aux pharmaciens hospitaliers pour faciliter l'acte de dispensation.

Outils de bon usage communs aux deux secteurs

La SPILF et le service du Journal « *Médecine et Maladies Infectieuses* » mettent à disposition des lettres d'information à destination des professionnels sur le bon usage de ces spécialités. La fiche « Mise au point sur l'utilisation des aminosides injectables »⁶⁹ est destinée en priorité aux praticiens de ville, et le document « Quelles indications pour les carbapénèmes ? »⁷⁰ concerne en particulier les praticiens hospitaliers. Mais ces documents peuvent être utilisés dans les deux secteurs.

Le nombre d'outils de bon usage mis à disposition des praticiens hospitaliers est bien plus important que celui des praticiens de ville, et beaucoup plus d'études ont été menées dans un but de recherche et d'optimisation des pratiques.

⁶⁷ ePOPI. Maladies Infectieuses et Tropicales. Guide de traitement – Référence pour une bonne pratique médicale. Avril 2020. Consultable à l'adresse : <https://www.epopi.fr/>, Consulté le 6 avril 2020 (1 page)

⁶⁸ ePOPI. Présentation. 2016. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2016/2016-atb-ffi-epopi.pdf>, Consulté le 6 avril 2020 (20 pages)

⁶⁹ Alfandari S. Info-antibio n°13 : Mise au point SPILF – AFSSAPS- GPIP sur l'utilisation des aminosides injectable. Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques. 2011. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/info-antibio/info-antibio-2011-mars.pdf, Consulté le 4 avril 2020 (1 page)

⁷⁰ Alfandari S. Info-antibio n°66 : Quelles indications pour les carbapénèmes ? Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques. 2016. Consultable à l'adresse : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2016-04.pdf>, Consulté le 4 avril 2020 (1 page)

3.3. Bon usage des antibiotiques : la situation de la France au regard de celle des autres pays européens, l'exemple des Pays-Bas et du Luxembourg

La France se positionne à l'échelle européenne parmi les pays les plus consommateurs d'antibiotiques. En 2018, les données indiquent qu'elle est placée en 11^e position du classement des 24 pays ayant fourni leurs données de consommation en milieu hospitalier et au 5^e rang sur 29 pays en milieu communautaire. La consommation hospitalière française est estimée à 1,76 DDJ/1000 habitants/jour, elle est donc légèrement supérieure à la moyenne européenne de 1,70 DDJ/1000 habitants/jour. La consommation en milieu communautaire de 23,6 DDJ/1000 habitants/jour est largement supérieure à la moyenne européenne estimée à 17,70 DDJ/1000 habitants/jour⁷¹.

À titre de comparaison, certains pays tels que les Pays-Bas ou le Luxembourg possèdent une consommation d'antibiotiques très inférieure à la consommation française, dans les deux secteurs.

Les résultats de leur consommation pour l'année 2018 sont consignés dans le tableau suivant⁷¹.

	Milieu communautaire (DDJ/1000 hab/jour)	Milieu hospitalier (DDJ/1000 hab/jour)
Pays-Bas	8,9	0,84
Luxembourg	20,7	1,40
<i>Moyenne européenne</i>	<i>17,70</i>	<i>1,70</i>
France	23,6	1,76

Tableau X : Comparaison de la consommation française d'antibiotiques à celle des Pays-Bas et du Luxembourg dans les deux secteurs en 2018

⁷¹ ECDC. Antimicrobial consumption database: Rates by country-2018. 2020. Consultable à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>, Consulté le 18 avril 2020 (1 page)

➤ Facteurs explicatifs

Plusieurs facteurs sont à considérer pour justifier les écarts de consommation constatés entre la France et certains pays européens situés plus au nord, ils sont répertoriés ci-après^{18,72}.

- L'épidémiologie des maladies infectieuses de chaque pays
- L'organisation du système de soins
- Des facteurs culturels, liés à la différence de perception de l'antibiothérapie par les patients et leur entourage
- Les habitudes de prescription des praticiens et la diversité des définitions diagnostiques
- La qualité des recommandations de pratiques professionnelles
- La qualité de la formation des professionnels de santé et l'importance de leur financement accordé par les industries pharmaceutiques
- L'influence de la publicité de l'industrie pharmaceutique
- Les différences dans les modalités d'hospitalisation
- Le niveau de consommation d'antibiotiques, en considérant leur facilité d'obtention sans prescription et le suivi par un médecin traitant

➤ Différences méthodologiques

Il est à noter que la comparaison des résultats doit observer une certaine prudence du fait des différences méthodologiques dans les calculs effectués et dans le champ de recueil des données, concernant les antibiotiques et le secteur d'activité à l'étude (milieu communautaire avec poursuite du traitement à domicile ou milieu hospitalier, long ou court séjour)¹⁸.

À titre d'exemple, la surveillance de la consommation en milieu hospitalier aux Pays-Bas ne concerne que les hôpitaux de courts séjours. Aussi, le nombre de lits d'hôpital en « soins curatifs » pour 100 000 habitants est à prendre en compte : à noter qu'il est plus faible pour les Pays-Bas, le Danemark et la Suède. Les différences d'équipements des hôpitaux d'un pays à l'autre peuvent également induire des variations de durées de séjour pour la prise en charge d'une même pathologie¹⁸. La consommation d'antibiotiques dans le cadre d'une prise en charge à domicile doit également être prise en compte.

À titre d'exemple, les hôpitaux anglais intègrent dans leurs résultats les molécules dispensées aux patients sortants poursuivant leur traitement à domicile¹⁸.

¹⁸ Santé Publique France/RÉPIAS. Études et Enquêtes : Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé. Partie 1- Consommation d'antibiotiques, résultats 2018. **2019**

⁷² La revue Prescrire. Lutter contre la gabegie des antibiotiques. Editorial. **2002**; 22(226): 221

Des travaux à l'échelon européen réalisés par la Task Force Transatlantique (TATFAR) et destinés à harmoniser la méthode de recueil des données de consommation sont en cours pour une plus juste comparaison entre les différents pays européens¹⁸.

➤ Comparaison des stratégies françaises, luxembourgeoises et néerlandaises

La politique française de lutte contre l'antibiorésistance repose sur l'élaboration de Plans Nationaux, tel que le « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 » du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé ; de campagnes de sensibilisation du grand public ou encore d'outils d'accompagnement des professionnels de santé⁷³.

La politique française est proche de celle du Luxembourg. En effet, un état des lieux de la situation en matière d'antibiorésistance dans le pays a été réalisé en 2017 par l'ECDC et la Direction générale de la Santé et de la Sécurité Alimentaire de l'Union Européenne⁷⁴.

Celui-ci a conduit à la mise en place d'un Plan National Antibiotiques 2018-2022 qui a pour finalité la réduction de l'émergence, du développement et de la transmission de résistances bactériennes au Luxembourg. Son approche « One Health – une seule santé intégrée » concerne les trois dimensions : la médecine humaine, la médecine vétérinaire et l'environnement⁷⁵.

La Direction de la Santé mène des campagnes de sensibilisation et de bon usage comme : « Les Antibiotiques ne sont pas des bonbons » ou encore « Hygiène des mains dans les hôpitaux »⁷⁴.

À noter que la vente d'antibiotiques sans ordonnance au Luxembourg est interdite. Dans un souci de partage de données avec les pays européens voisins, le Luxembourg participe aux réseaux de surveillance ESAC-net et d'apparition des résistances EARS-net, ainsi qu'au Groupe de Travail de la Commission Européenne⁷⁵.

¹⁸ Santé Publique France/RÉPIAS. Études et Enquêtes : Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé. Partie 1- Consommation d'antibiotiques, résultats 2018. **2019**

⁷³ Sanofi-Aventis France. Les pouvoirs publics face à un défi de Santé Publique. Antibio-responsable : Le portail d'information et de promotion du juste usage des antibiotiques. **2020**. Consultable à l'adresse : <https://www.antibio-responsable.fr/tous-responsables/pouvoirs-publics/>, Consulté le 11 avril 2020 (1 page)

⁷⁴ LNS Luxembourg. Premier Plan National Antibiotiques 2018-2022 (PNA). **2018**. Consultable à l'adresse : <https://lns.lu/premier-plan-national-antibiotiques-2018-2022-pna/>, Consulté le 18 avril 2020 (1 page)

⁷⁵ Sante.lu. Premier Plan National Antibiotiques (2018-2022). **2017**. Consultable à l'adresse : <https://sante.public.lu/fr/actualites/2017/06/plan-national-antibiotiques/index.html>, Consulté le 18 avril 2020 (1 page)

Comme le démontrent les résultats du tableau précédent, la consommation d'antibiotiques des Pays-Bas est largement inférieure à la consommation française et par extension à celle des autres pays européens. Ceci s'explique en partie par l'exemple montré par les Pays-Bas et les autres pays du Nord dans l'application d'une politique très stricte de bon usage des antibiotiques et de lutte contre l'antibiorésistance.

De plus, les prescriptions médicales sont plus faibles dans le pays, ce qui conduit à un développement de résistances plus limité, et le recours aux antibiotiques à large spectre y est moins fréquent. Le pays pratique également de nombreux tests de diagnostic rapide dans les laboratoires de biologie médicale et les patients infectés par des bactéries résistantes sont très rapidement traités avec l'antibiotique le plus approprié. De surcroît, avant chaque admission dans les hôpitaux Néerlandais, les patients sont interrogés dans le but de déterminer s'ils ont reçu des soins dans des établissements étrangers et s'ils ne sont pas infectés par des bactéries résistantes. Le cas échéant, ils sont isolés jusqu'à preuve de leur non-contamination par une bactérie ou un virus.

Cette conduite optimale de la politique Néerlandaise permet de recenser une minorité seulement de cas d'infections imputables à ces bactéries résistantes⁷⁶.

Tout comme en France et au Luxembourg, la dispensation d'antibiotiques sans prescription médicale est interdite et le pays accorde une grande importance à l'application des mesures d'hygiène.

Le réseau de surveillance est également très développé. En effet, le National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) recueille et analyse les données d'antibiorésistance, et suit avec attention l'utilisation des antibiotiques et le nombre de cas infectés. Il coopère également avec les autres pays européens et partage ses découvertes en matière de résistance aux antimicrobiens⁷⁷.

⁷⁶ NL Times, Janene Pieters. Netherlands has antibiotic resistance under control: PHD. **2019**. Consultable à l'adresse : <https://nltimes.nl/2019/02/19/netherlands-antibiotic-resistance-control-phd>, Consulté le 27 avril 2020 (1 page)

⁷⁷ RIVM Committed to health and sustainability. Antimicrobial resistance. **2019**. Consultable à l'adresse : <https://www.rivm.nl/en/antimicrobial-resistance>, Consulté le 27 avril 2020 (1 page)

Les politiques appliquées dans ces pays en faveur d'un usage raisonné des antibiotiques contribuent à la limitation du développement des résistances bactériennes. Les pourcentages de résistances des isolats de bactéries multi-résistantes aux Pays-Bas, au Luxembourg et en France sont comparés dans le tableau ci-dessous¹³.

	France	Pays-Bas	Luxembourg
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méricilline	12,1%	1,2%	7,7%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> résistant aux macrolides et aux pénicillines	20,4%	0,9%	4,4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux fluoroquinolones, aminosides, carbapénèmes et piperacilline +/- tazobactam	11,0%	2,1%	3,4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> résistant aux fluoroquinolones, aux C3G, aminosides	21,5%	4,7%	15,3%
<i>Escherichia coli</i> résistant aux C3G, fluoroquinolones, aminosides	3,5%	2,1%	3,8%

Tableau XI : Comparaison des pourcentages de résistances français, néerlandais et luxembourgeois des bactéries à différents antibiotiques en 2018

¹³ ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Surveillance Report. 2019. Consultable à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>, Consulté le 15 février 2020 (108 pages)

Les résultats indiquent que dans la quasi-totalité des cas, les pourcentages de résistances sont plus faibles dans ces pays qu'en France, prouvant ainsi l'efficacité des politiques mises en place.

Les consommations européennes d'aminosides en milieu communautaire et dans le secteur hospitalier sont illustrées par les figures ci-après.⁷⁸

Figure 6 : Répartition géographique de la consommation d'aminosides (groupe ATC J01G) en milieu communautaire en Europe en 2018

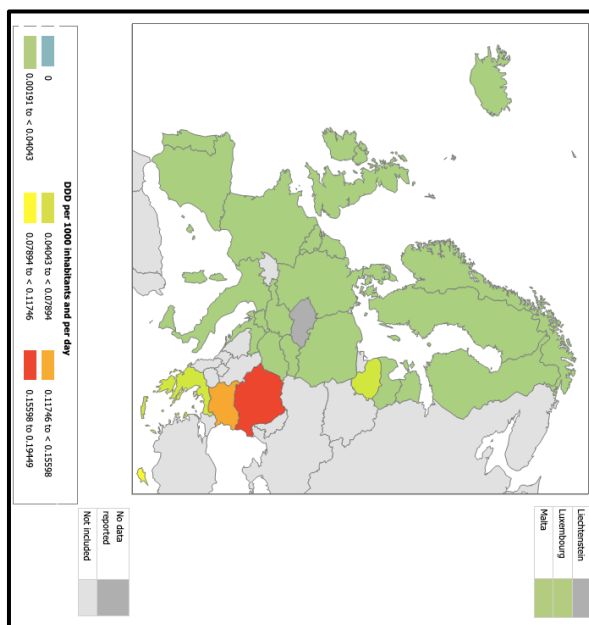
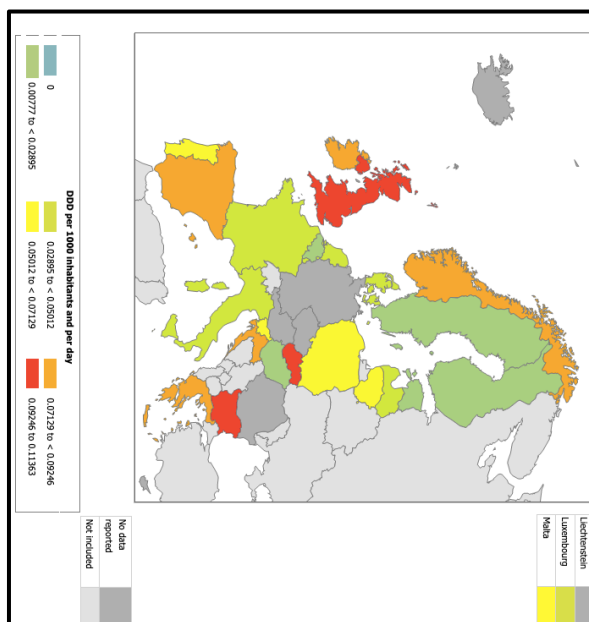


Figure 7 : Répartition géographique de la consommation d'aminosides (groupe ATC J01G) dans le secteur hospitalier en Europe en 2018



⁷⁸ ECDC. Antimicrobial consumption database: Geographical distribution of antimicrobial consumption-2018. 2020. Consultable à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/geographical-distribution>, Consulté le 18 avril 2020 (1 page)

En analysant plus finement les consommations d'aminosides à l'échelle européenne, les résultats indiquent que les DDJ françaises sont inférieures aux moyennes européennes, mais avec des valeurs toujours supérieures à celles du Luxembourg et des Pays-Bas.

Il est à noter que de manière générale en Europe, la consommation d'aminosides est plus importante en milieu hospitalier. En ville, la France est placée en 8^e position sur les 29 pays concernés et en 15^e position dans le milieu hospitalier sur les 24 pays ayant fourni des données⁷⁸.

Les consommations françaises d'aminosides en 2018 sont comparées à celles des Pays-Bas et du Luxembourg et à la moyenne européenne dans le tableau suivant⁷⁸.

	Milieu communautaire (DDJ/1000 hab/jour)	Milieu hospitalier (DDJ/1000 hab/jour)
France	0,024	0,048
Pays-Bas	0,017	0,037
Luxembourg	0,014	0,032
Moyenne européenne	0,030	0,056

Tableau XII : Comparaison de la consommation française d'aminosides à celles des Pays-Bas, du Luxembourg et à la moyenne européenne dans les deux secteurs en 2018

⁷⁸ ECDC. Antimicrobial consumption database: Geographical distribution of antimicrobial consumption-2018. 2020. Consultable à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/geographical-distribution>, Consulté le 18 avril 2020 (1 page)

Les consommations européennes de carbapénèmes en milieu communautaire et dans le secteur hospitalier sont illustrées par les figures ci-après⁷⁸.

Figure 8 : Répartition géographique de la consommation de carbapénèmes (groupe ATC J01DH) en milieu communautaire en Europe en 2018

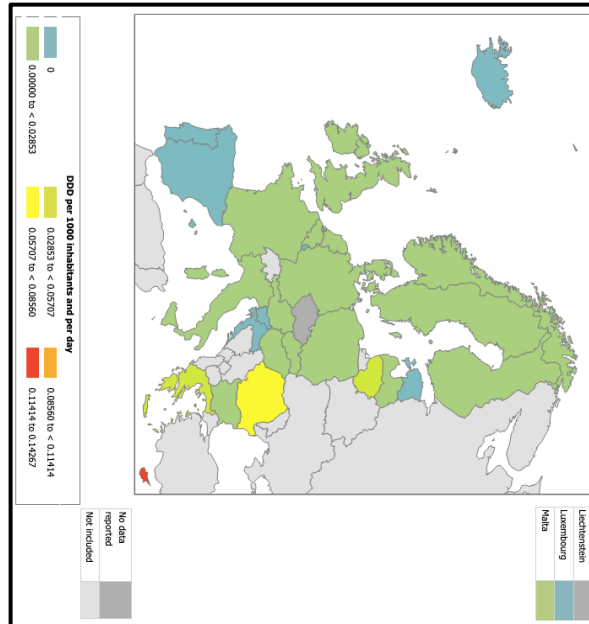
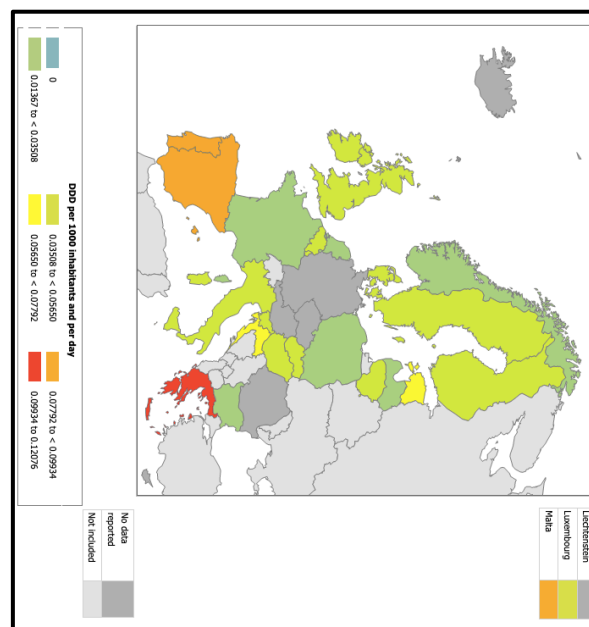


Figure 9 : Répartition géographique de la consommation de carbapénèmes (groupe ATC J01DH) dans le secteur hospitalier en Europe en 2018



⁷⁸ ECDC. Antimicrobial consumption database: Geographical distribution of antimicrobial consumption-2018. 2020. Consultable à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/geographical-distribution>, Consulté le 18 avril 2020 (1 page)

Les résultats indiquent également que la consommation de carbapénèmes est supérieure aux moyennes européennes dans les deux secteurs et supérieure aux résultats des Pays-Bas et du Luxembourg. Il est à noter que certains pays européens, comme le Luxembourg, présentent des DDJ nulles pour le milieu communautaire. Il est à supposer que ces antibiotiques ne sont pas encore disponibles dans ce secteur. En ville, la France est placée en 6^e position sur les 29 pays concernés et en 20^e position dans le milieu hospitalier sur les 24 pays ayant fourni des données⁷⁸.

Les consommations françaises de carbapénèmes en 2018 sont comparées à celles des Pays-Bas et du Luxembourg et à la moyenne européenne dans le tableau suivant⁷⁸.

	Milieu communautaire (DDJ/1000 hab/jour)	Milieu hospitalier (DDJ/1000 hab/jour)
France	0,004	0,030
Pays-Bas	0,001	0,014
Luxembourg	0,000	0,054
Moyenne européenne	0,0103	0,052

Tableau XIII : Comparaison de la consommation française de carbapénèmes à celles des Pays-Bas, du Luxembourg et à la moyenne européenne dans les deux secteurs en 2018

Comme cela a été décrit précédemment, les aminosides et les carbapénèmes sont des antibiotiques de dernier recours qu'il est nécessaire de préserver pour assurer la pérennité des traitements des infections sévères. Leur récente mise à disposition dans le milieu communautaire, si elle est accompagnée d'un usage déraisonné ou injustifié par défaut de formation fait craindre la menace de l'augmentation de l'émergence des résistances et une moindre efficacité de ces thérapeutiques. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude à petite échelle présentée ci-dessous, qui propose un état des lieux de l'adéquation des pratiques de terrain avec les recommandations de bon usage, en région Sud.

⁷⁸ ECDC. Antimicrobial consumption database: Geographical distribution of antimicrobial consumption-2018. 2020. Consultable à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/geographical-distribution>, Consulté le 18 avril 2020 (1 page)

PARTIE 2 : BON USAGE DES AMINOSIDES ET CARBAPÉNÈMES EN OFFICINE DE VILLE : ÉTAT DES LIEUX DANS LA RÉGION SUD

1. Matériel et Méthode

1.1. Type d'étude

Cette étude rétrospective observationnelle constitue un état des lieux de l'usage des aminosides et des carbapénèmes injectables en officine de ville au cours de l'année 2018 au sein de la région Marseillaise, incluant les départements des Bouches-du-Rhône, du Gard, du Var et du Vaucluse.

1.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'apprécier l'intérêt de la mise à disposition de ces deux familles d'antibiotiques de dernier recours dans la pratique professionnelle de ville. L'objectif secondaire est d'évaluer les connaissances des officinaux sur ces molécules et d'identifier différentes problématiques économiques.

1.3. Méthode de recueil des données

Pour réaliser ce travail, deux outils d'évaluation ont été utilisés, une requête auprès de la Sécurité Sociale des Bouches-du-Rhône et un questionnaire à destination des pharmacies d'officine. Ce dernier est présenté en **annexe 1**.

1.3.1. L'enquête « Sécurité Sociale »

L'enquête menée auprès de la Sécurité Sociale a pour objectif d'apprécier les volumes de prescription et de dispensation des aminosides et carbapénèmes en ville.

Des échanges avec ses représentants ont permis de recueillir par le biais d'une convention-partenariat entre l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM) et la Direction Régionale du Service Médical PACA (DRSM) des données sur les volumes de prescription de ces molécules en ville au sein des Bouches-du-Rhône au cours de l'année 2018.

Les données fournies concernent les paramètres suivants.

- Liste anonymisée des patients ayant reçu les molécules d'intérêt
- Code Identifiant de Présentation (CIP 13) des médicaments
- Libellé et Libellé 2 (*plus précis*)
- Date de l'ordonnance
- Date de dispensation par l'officine
- Nombre de boîtes dispensées
- Origine de la prescription (prescripteur exerçant en ville ou en établissement de santé)
- Code postal de l'officine dispensatrice

Les molécules disponibles en officine de ville et faisant l'objet de la requête sont présentées dans le tableau suivant^{28,79}.

Spécialités	Conditionnement (nombre d'unités/boîte)
Aminosides	
Amikacine 250 mg Mylan®	20
Amikacine 500 mg Mylan®	20
Gentamicine 10 mg/1 ml Panpharma®	1
Gentamicine 40 mg/2 ml Panpharma®	1
Gentamicine 80mg/2ml Panpharma®	1
Gentamicine 160 mg/2 ml mg Panpharma®	1
Gentamic 80 mg Leurquin®	1
Nebcine® 25 mg/2,5 ml	1
Nebcine® 75 mg/1,5 ml	1
Nebcine® 100 mg/2 ml	1

²⁸ VIDAL. Médicaments. Consultable à l'adresse : <https://www.vidal.fr/>, Consulté le 12 septembre 2019 (1 page)

⁷⁹ Thériaque. Base de données. 2019. Consultable à l'adresse : <https://theriaque.org>, Consulté le 12 septembre 2019 (1 page)

Carbapénèmes	
Imipenem/Cilastatine 500/500 mg Mylan®	1
Imipenem/Cilastatine 500/500 mg Arrow®	1
Tienam® 500/500 mg	1
Meronem® 1g	10
Ponaxem® 1g	10
Méropenem 1g Arrow®	10
Méropenem 1g Panpharma®	10

Tableau XIV : Spécialités en objet de la requête auprès de la Sécurité Sociale et leur conditionnement

1.3.2. L'enquête « pharmacies d'officine »

L'enquête menée auprès des officinaux vient compléter les résultats issus de la Sécurité Sociale avec pour objectif de collecter des données de dispensation directement auprès des officines de ville.

Cette enquête est présentée sous la forme d'un questionnaire destiné aux officinaux exerçant dans la région Marseillaise qui a été élaboré en se basant sur la conformité aux recommandations. Celui-ci a été diffusé pendant une période de 6 mois par voie électronique (envoi de mails) ou remise en main propre. L'ensemble du personnel de l'officine (pharmaciens, étudiants en pharmacie et préparateurs) était invité à répondre aux différents items. Le format tableau a été choisi pour faciliter la diffusion et le recueil de données sans être trop chronophage pour l'équipe. Ce type de support permet un recueil de données anonymes.

Dans un second temps, ce questionnaire fait état des connaissances des officinaux concernant ces spécialités, dans le but d'évaluer la sécurité de leur dispensation et d'apprécier la place du pharmacien d'officine dans le bon usage des antibiotiques en ville.

1.4. Critères d'évaluation

1.4.1. Critères de l'enquête « Sécurité Sociale »

➤ Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de cette enquête sont les suivants.

- 1) Prescription émanant d'un praticien exerçant dans les Bouches-du-Rhône
- 2) Prescription d'un ou plusieurs aminosides et/ou un ou plusieurs carbapénèmes
- 3) Prescription réalisée entre le 01/01/2018 et le 31/12/2018

1.4.2. Critères de l'enquête « pharmacies d'officine »

➤ Critères d'inclusion et critères de jugement

Les critères d'inclusion de cette enquête sont les suivants.

- 1) Dispensation dans une pharmacie d'officine de la Région Sud
- 2) Dispensation d'un ou plusieurs aminosides et/ou un ou plusieurs carbapénèmes
- 3) Dispensation réalisée entre le 01/01/2018 et le 31/12/2018

Les critères de jugement des données de consommation du questionnaire sont répertoriés dans les tableaux ci-après.

Paramètre : Situation de l'officine	Justification
Proximité d'un hôpital / Emplacement de la pharmacie	Impact de la proximité d'un hôpital ou de l'emplacement sur les volumes de prescription
Taille de l'officine	Corrélation entre le volume de prescription et la taille de l'officine
Appartenance à un groupement	Impact sur l'approvisionnement

Tableau XV : Justification du choix des critères de situation de l'officine

Les critères relatifs aux molécules dispensées et à l'identification du patient sont présentés dans le tableau suivant.

Paramètre : Détail des molécules dispensées et identification du patient	Justification
Sexe du patient	Établissement d'un sexe ratio
Âge du patient	Étude de l'impact de l'âge sur le recours à ces classes d'antibiotiques
Spécialité	Dénombrement du nombre de spécialité prescrit dans chaque famille
Posologie	Analyse de la conformité aux recommandations
Durée de traitement	Analyse de la conformité aux recommandations
Quantité dispensée	Appréhender le volume d'antibiotiques dispensés
Voie d'administration (IM, IV directe, Perfusion, SC, Aérosol)	Analyse de la conformité aux recommandations
Médecin prescripteur (généraliste ou spécialiste)	Étude de l'origine des prescriptions
Gestion du patient (prestataire ou pharmacien)	Étude de la place du pharmacien dans la dispensation du matériel d'administration
Historique des antibiotiques dispensés dans les 15 jours précédents (posologie et durée)	Analyse de la stratégie thérapeutique et recherche de l'accumulation de médicaments néphrotoxiques (aminosides)

Tableau XVI : Justification du choix des critères de recueil de données sur les molécules dispensées et l'identification des patients

Les critères relatifs à la problématique de rupture d’approvisionnement auprès des fournisseurs, aux connaissances des pharmaciens sur ces médicaments et aux référentiels utilisés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètre : Approvisionnement	Justification
Rupture d’approvisionnement	Analyse de la facilité d’approvisionnement de ces produits en ville
Paramètre : Test de connaissances	Justification
Effets indésirables des aminosides	Appréhender l’état des connaissances des pharmaciens sur ces familles d’antibiotiques
Indications des aminosides	
Effets indésirables des carbapénèmes	
Indications des carbapénèmes	
Paramètre : Ressources utilisées	Justification
Référentiel utilisé lors de la dispensation	Identifie la ressource utilisée pour compléter ses connaissances et le référentiel le plus utilisé

Tableau XVII : Justification du choix de critères concernant les modalités d’approvisionnement et l’état des connaissances des pharmaciens

Ce questionnaire renseigne sur la dispensation de ces molécules dans les officines de ville, et rend compte de la présence d’une corrélation entre la typologie d’officine et le nombre de molécules dispensées, la conformité aux recommandations des posologies, des dosages et des voies d’administration, la place de ces molécules dans la stratégie thérapeutique et leurs modalités d’approvisionnement dans le circuit officinal.

1.5. Expression des résultats

1.5.1. Expression des résultats de l'enquête « Sécurité Sociale »

Le traitement des données a permis de faire émerger les paramètres suivants.

- Nombre de patients et nombre d'assurés sociaux
- Nombre total de prescriptions et de lignes de prescription
- Nombre et détail des spécialités
- Doses Définies Journalières (DDJ)
- Localisation des officines (de dispensation)
- Délais médians de dispensation (à partir des dates de prescription et de dispensation)
- Nombre d'unités dispensées par famille et par molécule*
- Type de prescripteur et proportion de molécules prescrites en ville ou en établissements (par molécule et par dosage)
- Nombre de DDJ et mise en parallèle du nombre de DDJ/1000 habitants/an de l'étude et du milieu hospitalier français en 2018
- Analyse par dosage et par patient
- Nombre de boîtes dispensées par molécule
- Durées de traitement**
- Cas aberrants
- Conformité des prescriptions aux recommandations

**À savoir qu'une unité correspond à un flacon d'antibiotique, à distinguer d'une boîte qui peut contenir 10 ou 20 unités dans les cas où le conditionnement est non-unitaire*

***À noter que le calcul des durées de traitement a été effectué en considérant un adulte de poids moyen égal à 70 kg et une posologie moyenne, exprimée en dose/poids pour chaque molécule*

L'unité DDJ permet d'apprécier la consommation des aminosides et carbapénèmes. En effet, les Doses Définies Journalières sont des unités de mesure indépendantes du prix ou de la forme pharmaceutique de la molécule qui permettent d'estimer la consommation d'antibiotiques et de faire des comparaisons entre les différentes spécialités⁸⁰.

⁸⁰ DREES. Les consommations d'antibiotiques dans les centres hospitaliers universitaires en 2005. Dossier solidarités et santé 2008. 2012. Consultable à l'adresse : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article200807.pdf>, Consulté le 18 janvier 2020 (6 pages)

Les DDJ des aminosides et carbapénèmes à l'étude sont répertoriées dans le tableau suivant⁸¹.

Molécule (Classification ATC)	DDJ (en grammes)	Nombre de DDJ/1000 Journées d'Hospitalisation¹⁸ (Établissement hospitalier)
Aminosides		
Amikacine (J01GB06)	1	3,26
Gentamicine (J01GB03)	0,24	4,14
Tobramycine (J01GB01)	0,24	0,25
Carbapénèmes		
Méropenem (J01DH02)	2	1,48
Imipenem (J01DH51)	2	3,11

Tableau XVIII : DDJ des molécules à l'étude pour l'année 2018

Dans cette étude, les résultats des données quantitatives sont exprimés en médiane (écart interquartile) [valeur minimum-valeur maximum] lorsque cela est possible ou en pourcentage (%).

D'autre part, les résultats sont exprimés par molécule, sans distinction de princeps ou des génériques.

¹⁸ Santé Publique France/RÉPIAS. Études et Enquêtes : Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé. Partie 1- Consommation d'antibiotiques, résultats 2018. **2019**

⁸¹ 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. **2018**. Consultable à l'adresse : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-calcul_conso_atb_ddj.pdf, Consulté le 18 janvier 2019 (29 pages)

1.5.2. Expression des résultats de l'enquête « pharmacies d'officine »

Le traitement des données a permis de faire émerger les paramètres suivants :

- Caractéristiques de la population (nombre de patients, sexe ratio, tranches d'âge)
- Localisation des officines dispensatrices
- Taille, situation géographique, appartenance à un groupement
- Gestion du patient (pharmacien ou prestataire)
- Rupture grossiste
- Nombre de prescriptions et de lignes de prescription
- Nombre de dispensations
- Nombre et détail des spécialités à l'étude
- Nombre d'unités dispensées
- Type de prescripteur et proportion de molécules prescrites par type de prescripteur
- Nombre de boîtes dispensées par molécule
- Durées de traitement par molécule
- Voie d'administration et proportion de recours à ces voies
- Conformité nombre de boîtes dispensées/dosage/posologies
- Antécédents d'antibiothérapie dans les 15 jours précédents

Les résultats de l'enquête relative aux connaissances des officinaux sont exprimés pour chacun des items (effets indésirables et indications des aminosides et carbapénèmes) par les critères qualitatifs suivants :

- Réponse correcte
- Réponse incomplète
- Réponse erronée
- Ne sait pas
- Absence de réponse

Une analyse des référentiels utilisés par les officinaux est également proposée.

Pour les données quantitatives, les résultats sont également exprimés en médiane (écart interquartile) [valeur minimum-valeur maximum] lorsque cela est possible ou en pourcentage (%).

1.5.3. Expression des résultats de l'analyse économique

Les données économiques étudiées sont les suivantes :

- Conditionnements
- Prix de vente des différentes spécialités
- Prix de vente unitaire extrapolé des conditionnements non unitaires
- Comparatif des marges pharmaciens entre les différents conditionnements pour l'Amikacine 500 mg, pour 3 jours de traitement
- Comparatif des marges pharmaciens entre les différents conditionnements pour le Méropenem 1g, pour 5 jours de traitement

1.6. Synthèse méthodologique de l'enquête « Sécurité Sociale »

La méthodologie utilisée pour mener l'enquête « Sécurité Sociale » est illustrée par la figure suivante.

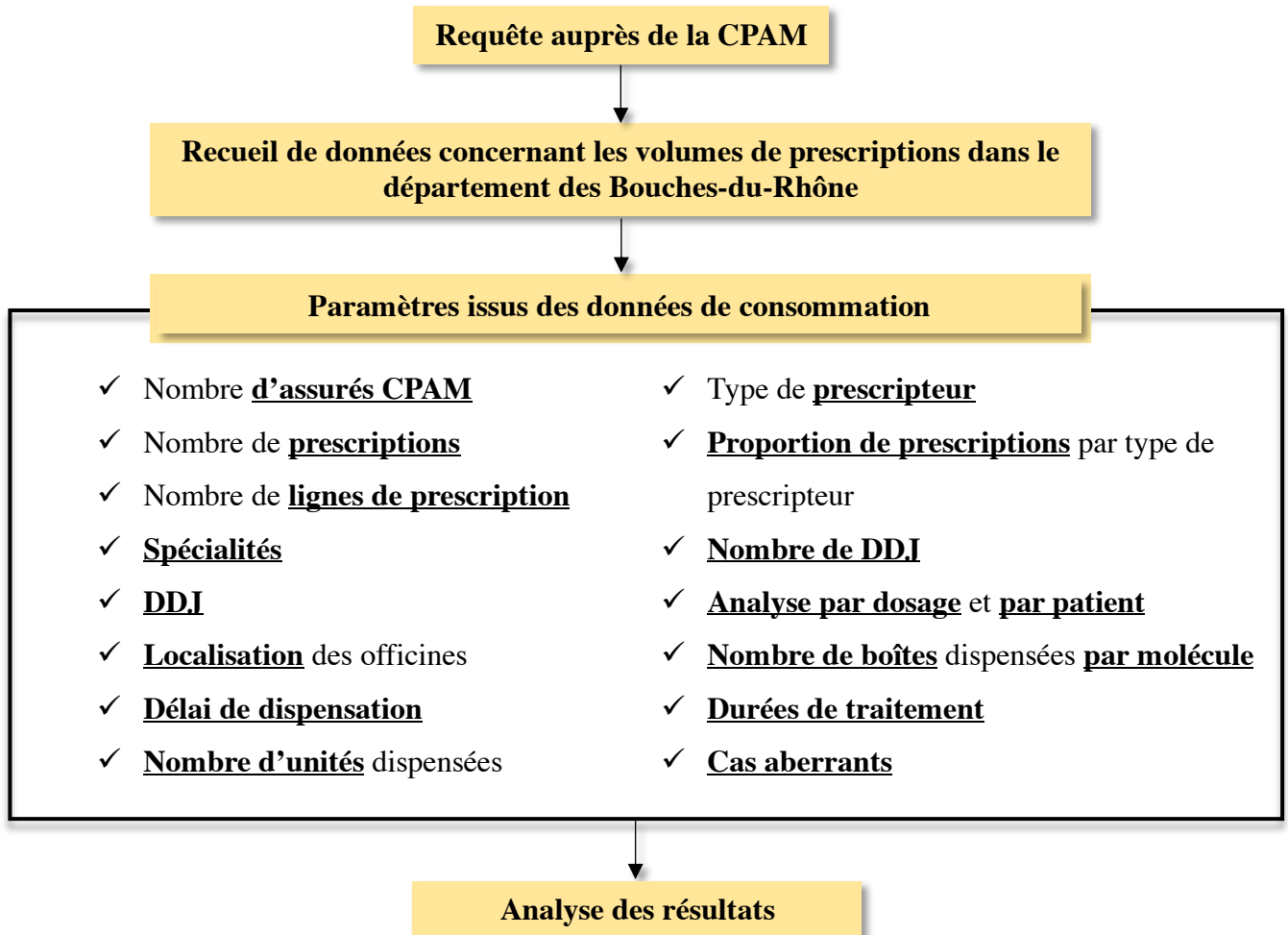


Figure 10 : Représentation du matériel et méthode de la requête auprès de la Sécurité Sociale

1.7. Synthèse méthodologique de l'enquête « pharmacies d'officine »

La méthodologie utilisée pour mener l'enquête « pharmacies d'officine » est illustrée par la figure suivante.

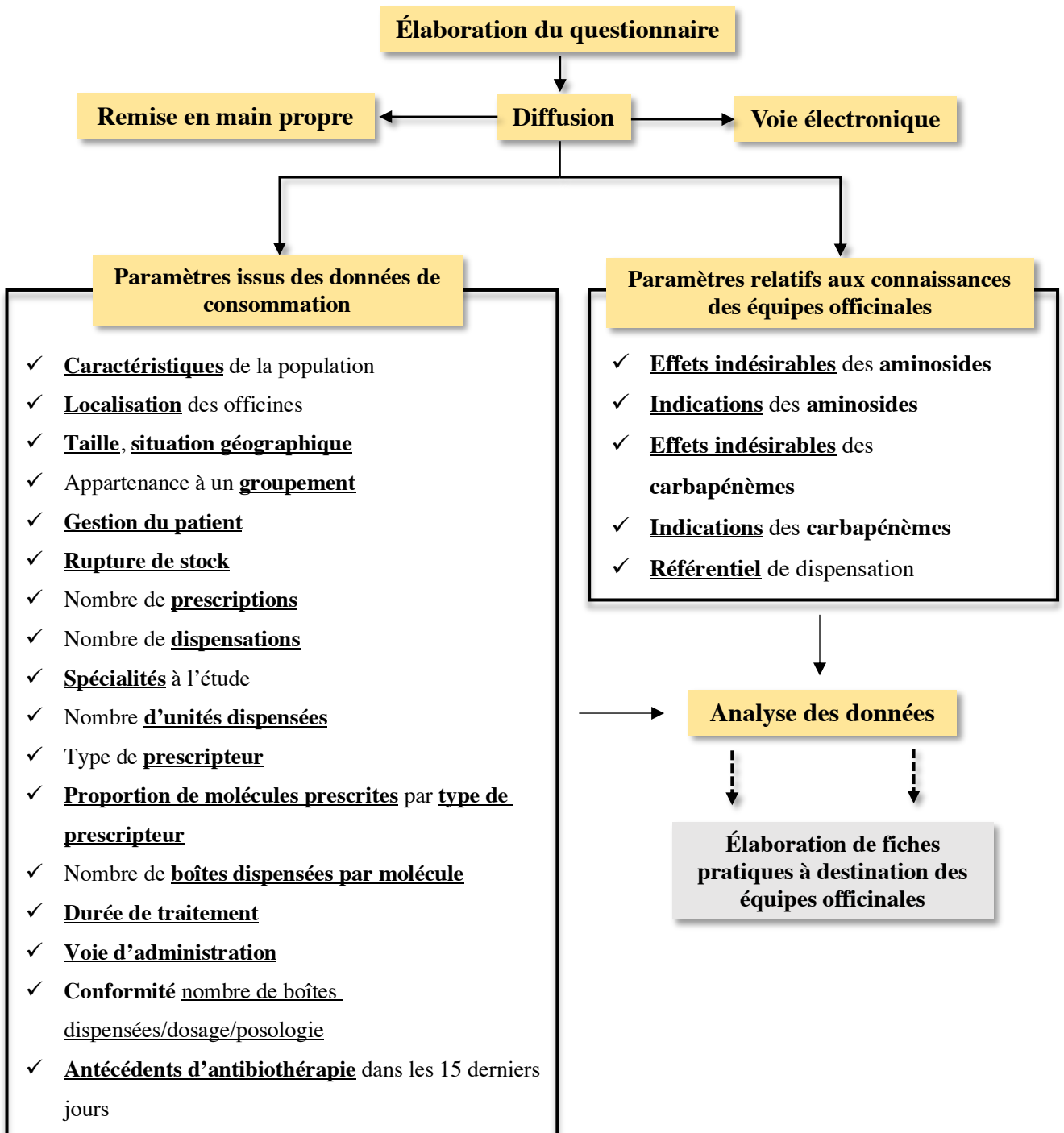


Figure 11 : Représentation du matériel et méthode du questionnaire à destination des officinaux

1.8. Synthèse méthodologique de l'analyse économique

La méthodologie utilisée pour l'analyse des données économiques est illustrée par la figure suivante.

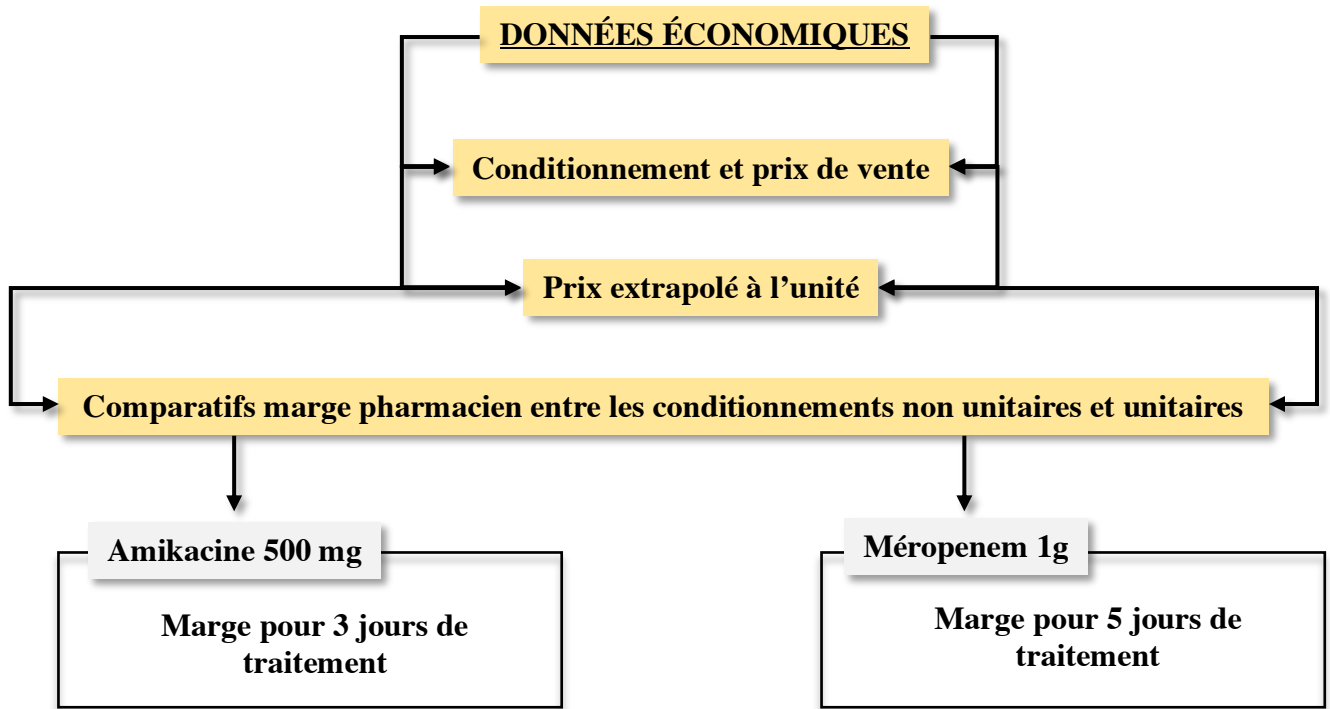


Figure 12 : Représentation du matériel et méthode de l'analyse économique

2. Présentation des résultats

Une distinction a été faite dans la présentation des résultats entre l'étude des données de consommation des différentes spécialités, incluant les données collectées auprès de la Sécurité Sociale et des pharmaciens d'officine, et l'étude des données concernant les connaissances des officinaux, issues du questionnaire.

2.1. Données de consommation

2.1.1. Données de consommation de l'enquête « Sécurité Sociale »

Les résultats suivants représentent le bilan d'activité de la dispensation des aminosides et carbapénèmes en officine de ville au cours de l'année 2018.

Les données récoltées concernent 2 134 patients et 2 588 dispensations d'ordonnances en officine de ville. Le nombre d'assurés CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) est d'environ 1,9 millions d'habitants⁸² dans les Bouches-du-Rhône. Cette étude concerne donc 0,1% (2 134/1 900 000) de la population.

Les éléments analysés font état d'un nombre total de 2 589 prescriptions et de 3 046 lignes de prescription. Cette distinction est marquée par le fait qu'un patient peut s'être vu prescrire plusieurs aminosides ou carbapénèmes en 2018 ou que plusieurs molécules peuvent être prescrites sur la même ordonnance à différents dosages.

⁸² Assurance maladie des Bouches-du-Rhône. Lac L, Armandi C. Les besoins des élus, des citoyens et des médecins et engagements des partenaires. Conférence sur l'Offre de Soins de Proximité. **2019**, Consulté le 25 août 2019 (24 pages)

Les molécules concernées par la dispensation sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Spécialités	Conditionnement (nombre d'unités)
Aminosides	
Amikacine 250 mg Mylan®	20
Amikacine 500 mg Mylan®	20
Gentamic Leurquin® 80 mg	1
Gentamicine 10 mg Panpharma®	1
Gentamicine 40 mg Panpharma®	1
Gentamicine 80 mg Panpharma®	1
Gentamicine 160 mg Panpharma®	1
Nebcine® 25 mg	1
Nebcine® 75 mg	1
Nebcine® 100 mg	1
Carbapénèmes	
Imipenem/Cilastatine 500/500 mg Mylan®	1
Tienam® 500/500 mg	1
Méronem® 1g	10

Tableau XIX : Spécialités concernées par la dispensation

10 références d'aminosides et 7 références de carbapénèmes sont actuellement commercialisées, soit un total de 17 références. Les résultats indiquent que les 10 références d'aminosides ont bien été prescrites alors que seules 3 références de carbapénèmes l'ont été (13/17).

Les durées de traitement extrapolées des aminosides et des carbapénèmes disposant d'un conditionnement non unitaire sont répertoriées dans le tableau suivant.

Molécule	Amikacine		Méropenem
Dosage (mg)	250	500	1000
Conditionnement (unités)	20	20	10
DDJ (g)	1	1	2
Durée de traitement selon conditionnement	4 unités/j 1 boîte de 20 unités → 5 jours de traitement	2 unités/j 1 boîte de 20 unités → 10 jours de traitement	2 unités/j 1 boîte de 10 unités → 5 jours de traitement

Tableau XX : Durées de traitement extrapolées selon la DDJ des spécialités aux conditionnements non unitaires

La Nebcine® et la Gentamicine disposant d'un conditionnement unitaire avec différents dosages, leur dispensation se fait au cas par cas en fonction de la posologie prescrite.

Pour l'Imipenem/Cilastatine 500mg/500mg également disponible en conditionnement unitaire et dont la DDJ est égale à 2 g, un jour de traitement correspond à 4 unités soit 4 boîtes.

➤ Données de localisation

Les résultats suivants indiquent les différentes localisations des officines dispensatrices.

- 93,9% (2 431/2 589) des prescriptions ont été dispensées dans les Bouches-du-Rhône ;
- 2,9% (75/2 589) des prescriptions ont été dispensées dans le Var ;
- 1,5% (39/2 589) des prescriptions ont été dispensées dans le Vaucluse ;
- 0,8% (21/2 589) des prescriptions ont été dispensées dans les Alpes-de-Haute-Provence ;
- 0,3% (8/2 589) des prescriptions ont été dispensées en Corse ;
- 0,2% (5/2 589) des prescriptions ont été dispensées dans les Alpes-Maritimes ;
- 0,08% (2/2 589) des prescriptions ont été dispensées dans le Gard ;
- 0,05% (1/2 589) des prescriptions ont été dispensées dans les Hautes-Alpes, la Charente-Maritime, les Côtes-d'Armor, la Drôme ou la Haute-Savoie.

Il est à noter que la requête concerne les spécialités prescrites dans le département des Bouches-du-Rhône et dispensées dans toutes les officines françaises, en lien avec la liberté de choix du pharmacien par son patient.

➔ Plus de 90% des ordonnances ont été dispensées dans le département des Bouches-du-Rhône, qui est également le lieu de la prescription.

➤ Délai de dispensation

L'analyse des données révèle que le délai médian de dispensation des aminosides est de 0 jour [1-265]. De même, le délai médian de dispensation des carbapénèmes est de 0 jour [6-346] toutes molécules confondues.

Il peut être mis en évidence que les délais maximums sont très largement supérieurs aux durées moyennes de traitement (d'environ 5 jours) du fait du recyclage de dossiers par l'Assurance Maladie, ce qui constitue un biais à cette étude.

Les délais de dispensation des antibiotiques à l'étude toutes molécules confondues sont présentés dans le tableau suivant.

Délai de dispensation (j)	Nombre de spécialités dispensées		Pourcentage
0	1 917	2 313	75,9% (2 313/3 046)
1	396		
2	101	216	7,1% (216/3 046)
3	56		
4	59		
> 4	517	517	17,0% (517/3 046)

Tableau XXI : Délais de dispensation des antibiotiques à l'étude

Les résultats indiquent que 75,9% (2 313/3 046) des spécialités ont été dispensées le jour même ou le lendemain de leur prescription ; 7,1% (216/3 046) entre 2 et 4 jours après la prescription et 17,0% (517/3 046) au-delà de 4 jours après la prescription.

➔ Les délais médians de dispensation sont égaux à 0 jour et la majorité des prescriptions ($\approx 76,0\%$) a été dispensée le jour même ou le lendemain. Cela est favorable dans le cas de l'initiation ou de la poursuite d'une antibiothérapie sans interruption.

➤ Nombre d'unités dispensées

Sur la durée de l'analyse, un total de 53 925 unités a été dispensé, réparti en 33 189 unités d'aminosides et 20 736 unités de carbapénèmes.

Pour les aminosides, de façon plus détaillée, la dispensation concerne :

- 1 280 unités d'Amikacine 250 mg (3,9%) et 1 920 unités d'Amikacine 500 mg (5,8%)
- 326 unités de Gentamicine 10 mg (1,0%), 1 425 unités de Gentamicine 40 mg (4,3%), 3 796 unités de Gentamicine 80 mg (12,4%) et 1 063 unités de Gentamicine 160 mg (3,2%)
- 5 222 unités de Nebcine® 25 mg (15,7%), 13 219 unités de Nebcine® 75 mg (39,8%) et 4 938 unités de Nebcine® 100 mg (14,9%)

La répartition du nombre d'unités d'aminosides dispensées par spécialité est illustrée par la figure ci-dessous.

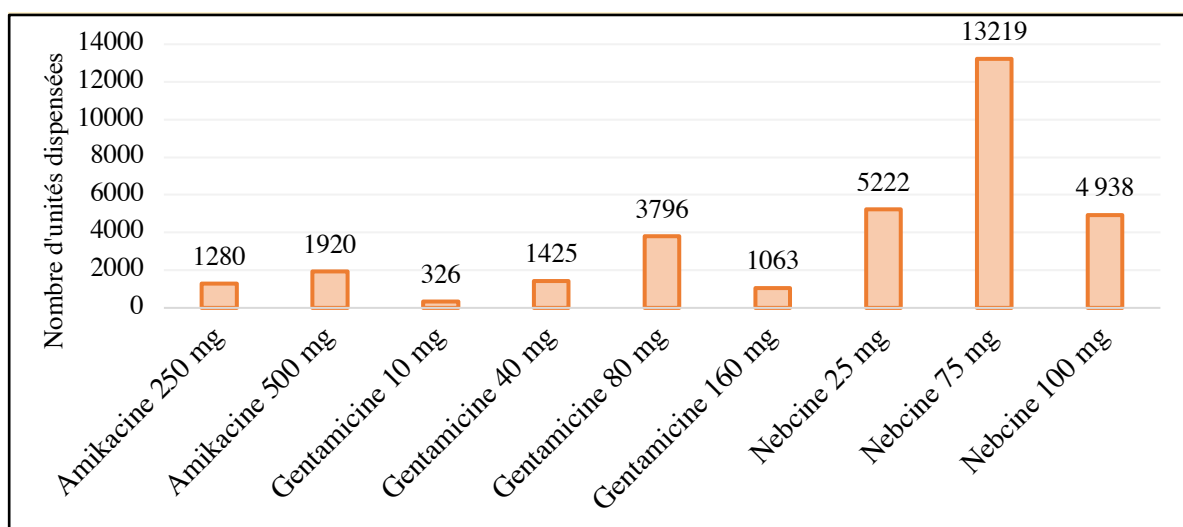


Figure 13 : Nombre d'unités d'aminosides dispensées par spécialité

De même, pour les carbapénèmes, la dispensation concerne :

- 18 746 unités d'Imipenem/Cilastatine 500/500 mg (90,4%)
- 1 990 unités de Méropenem 1g (9,6%)

La répartition du nombre d'unités de carbapénèmes dispensées par spécialité est illustrée par la figure ci-dessous.

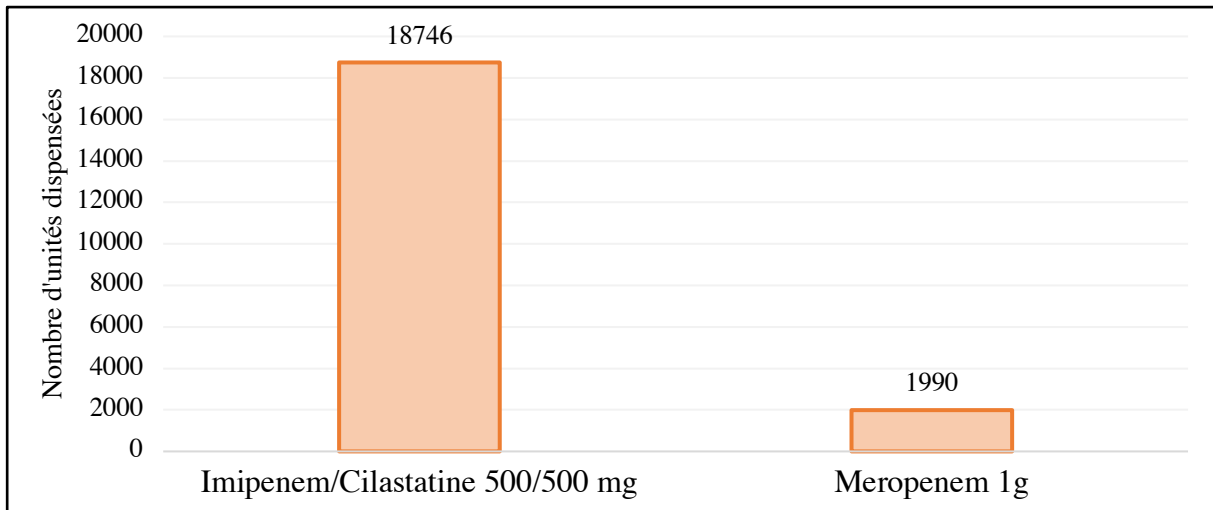


Figure 14 : Nombre d'unités de carbapénèmes dispensées par spécialité

➔ Les résultats indiquent que les dispensations d'aminosides en ville sont plus importantes que les dispensations de carbapénèmes dans cette étude pour l'année 2018 (33 189 unités d'aminosides contre 20 736 unités de carbapénèmes).

➤ Type de prescripteur

Au cours de l'année 2018, 2 183 prescriptions d'aminosides ont été émises. 1 866 d'entre-elles (85,5%) émanent de la médecine libérale et 317 des établissements de santé (14,5%). De la même façon, 442 prescriptions de carbapénèmes ont été émises, dont 122 par des médecins libéraux (27,6%) et 320 par des prescripteurs exerçant en établissements (72,4%).

La représentation du pourcentage de prescriptions par type de prescripteur toutes molécules confondues est illustrée par la figure ci-dessous.

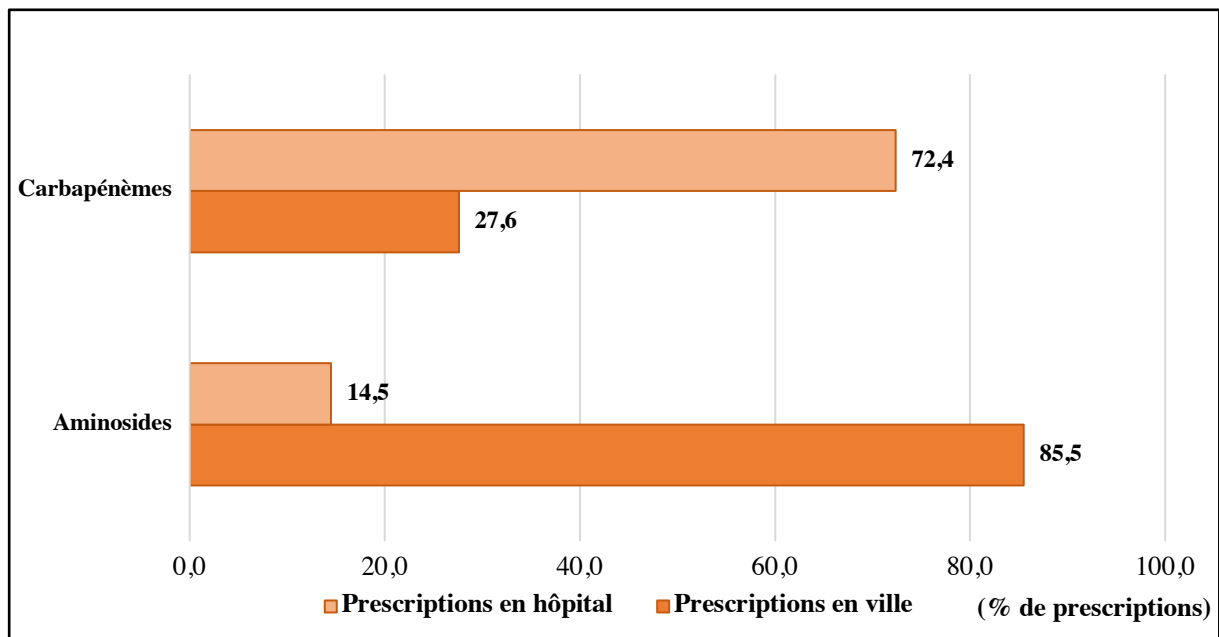


Figure 15 : Représentation des volumes de prescription en médecine de ville et en établissements de santé par familles d'antibiotiques

La proportion de molécules prescrites en ville ou en établissements par ligne de prescription est représentée dans le tableau suivant.

Type de prescripteur Spécialité prescrite	Médecine de ville (M)	Établissement de santé (H)	Total
Amikacine	45* (40,2%)	67 (59,8%)	112
Gentamicine	401**** (86,8%)	61 (13,2%)	462
Nebcine®	1140 (88,8%)	144** (11,2%)	1284
Imipenem/Cilastatine	99 (30,1%)	230*** (69,9%)	329
Méropenem	1 (4,2%)	23 (95,8%)	24

*dont 3 prescriptions émanant à la fois de la ville et de l'hôpital

**dont 7 prescriptions émanant à la fois de la ville et de l'hôpital

***dont 18 prescriptions émanant à la fois de la ville et de l'hôpital

****dont 2 prescriptions émanant à la fois de la ville et de l'hôpital

Tableau XXII : Proportion de molécules prescrites en ville ou en établissements de santé par ligne de prescription

➔ Plus de 85% des prescriptions d'aminosides ont été réalisées par des praticiens exerçant en ville alors que plus de 70% des prescriptions de carbapénèmes émanent des établissements hospitaliers.

Amikacine, Imipenem/Cilastatine et Méropenem sont des spécialités à **prescription hospitalière (PH)** et ne devraient pas être prescrites par des professionnels libéraux.

Le nombre de prescriptions inappropriées liées au type prescripteur est de 145/2 211 (soit 6,5%).

Par ailleurs, 30 patients se sont vus prescrits des aminosides ou carbapénèmes par des praticiens exerçant en ville et en établissements, ce qui représente 100 prescriptions et 113 lignes de prescriptions.

➤ Doses Définies Journalières

En posant comme postulat que tous les antibiotiques dispensés ont été administrés (notamment lorsque le conditionnement est non unitaire), le tableau ci-dessous présente le nombre de DDJ calculé par spécialité.

	Amikacine	Gentamicine	Nebcine®	Imipenem/ Cilastatine	Méropenem
Nombre de patients (N= 2134 patients)	109	459	1277	311	24
Nombre de DDJ calculé	640	2046	5891	4686	99,5

Tableau XXIII : Nombre de DDJ calculé par spécialité

La mise en parallèle des DDJ/1000 habitants/an calculées dans le cadre de cette étude aux valeurs françaises obtenues au cours de l'année 2018 dans le milieu hospitalier est illustrée dans le tableau ci-dessous.

Molécule	DDJ/1000 habitants/an des molécules à l'étude	DDJ/1000 habitants/an en milieu hospitalier en France ¹⁸
Amikacine	0,034	3,26
Gentamicine	0,030	4,14
Nebcine®	0,0090	0,25
Imipenem/Cilastatine	0,0063	3,11
Méropenem	0,0013	1,48

Tableau XXIV : Mise en parallèle des valeurs de DDJ/1000 habitants/an des spécialités à l'étude *versus* celles du milieu hospitalier

→ Les valeurs de DDJ/1000 habitants/an obtenues dans cette étude en milieu communautaire sont largement inférieures aux valeurs nationales du milieu hospitalier, ce qui témoigne d'une moindre utilisation de ces antibiotiques en ville. À titre d'exemple, la valeur est environ 100 fois inférieure pour l'Amikacine et environ 500 fois inférieure pour l'Imipenem/Cilastatine. C'est un élément favorable à une moindre pression de sélection de souches résistantes.

¹⁸ Santé Publique France/RÉPIAS. Études et Enquêtes : Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé. Partie 1- Consommation d'antibiotiques, résultats 2018. **2019**

➤ Répartition des patients selon les dosages d'Amikacine prescrits

L'Amikacine est la seule molécule pour laquelle ce paramètre a pu être exploité.

La proportion de patients par dosage d'Amikacine est illustrée dans le tableau suivant.

Amikacine à 250 mg	Amikacine à 500 mg ou 1g	Amikacine à 750 mg
38,2%	58,2%	3,6%
(42/110)	(64/110)	(4/110)

Tableau XXV : Proportion de patients par dosage d'Amikacine

Il est à noter qu'un patient a reçu de l'Amikacine à 500 mg puis à 750 mg et qu'un patient a reçu de l'Amikacine à 500 mg puis à 250 mg.

➤ Nombre de boîtes dispensées par molécule

Amikacine

La dispensation de l'Amikacine (250 et 500 mg) concerne 109 patients et représente 123 prescriptions, 127 lignes de prescriptions et 160 boîtes dispensées. Les résultats indiquent que :

- 1 boîte a été dispensée dans 89,0% des cas (113/127) ;
- 2 boîtes ont été dispensées dans 6,3% des cas (8/127) ;
- Plus de 2 boîtes ont été dispensées dans 4,7% des cas (6/127), avec un patient ayant reçu 2 fois 8 boîtes

➔ Une boîte contenant 20 unités a été dispensée dans la majorité des cas, ce qui correspond à 5 ou 10 jours de traitement, selon le dosage et la DDJ. Ces dispensations semblent majoritairement conformes aux recommandations, tant en termes de posologie que de durée de traitement. En effet, les posologies chez un patient normorénal doivent être supérieures à 15 mg/kg et le traitement instauré sur 3 à 5 jours maximum.

Concernant les patients traités uniquement avec l'Amikacine 250 mg (38,2%), ce dosage ne paraît pas adapté à l'obtention d'une posologie journalière satisfaisante même s'il s'agit d'un patient insuffisant rénal pour lequel une posologie standard (15 mg/kg) sera proposée avec un délai entre deux injections variable selon la clairance de la créatinine.

Ce dosage à 250 mg ne devrait éventuellement être associé qu'avec le dosage à 500 mg pour ajuster les posologies à 750 mg chez certains patients.

Gentamicine et Nebcine®

Pour la Gentamicine et la Nebcine® qui disposent de conditionnements unitaires, il est à supposer que le nombre de boîtes dispensées correspond à la durée exacte du traitement.

Imipenem/Cilastatine

La dispensation de l'Imipenem/Cilastatine concerne 311 patients et représente 395 dispensations, 524 lignes de prescription et 18 746 boîtes. Les résultats indiquent que :

- Moins de 12 boîtes ont été dispensées dans 13,5% des cas (71/524), ce qui correspond à moins de 3 jours de traitement ;
- 12 à 20 boîtes ont été dispensées dans 16,4% des cas (86/524), soit à 3 à 5 jours de traitement ;
- Plus de 20 boîtes ont été dispensées dans 70,0% (367/524) des cas, soit plus de 5 jours de traitement ;

→ Dans 70,0% des cas, plus de 20 boîtes ont été dispensées, ce qui est supérieur à 5 jours de traitement, en se référant aux DDJ, alors qu'une minorité de dispensations (13,5%) correspond à une durée de traitement maximale de 3 jours.

L'antibiothérapie par carbapénèmes si elle est **empirique, ne doit pas excéder 3 jours.** Cependant, la **prolongation à domicile des traitements à base d'Imipenem/Cilastatine** concerne des patients atteints **d'infections nosocomiales bronchopulmonaires à germe sensible** à cette molécule, notamment les patients atteints de mucoviscidose porteurs d'infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Ceux-ci peuvent ainsi être traités en ambulatoire.

Dans notre population étudiée, **l'antibiogramme a déjà été effectué et le traitement engagé à l'hôpital,** avec 69,9% de prescriptions hospitalières d'Imipenem et 95,8% de prescriptions hospitalières de Méropenem. En ville, la prescription d'Imipenem/Cilastatine sur de courtes durées peut être observée dans les pyélonéphrites aiguës à EBLSE où celui-ci est introduit en bithérapie avec un aminoside en phase initiale pour une bactéricidie rapide.

Méropenem

La dispensation du Méropenem concerne 24 patients et représente 41 dispensations, 41 lignes de prescriptions et 199 boîtes. Les résultats indiquent que :

- 1 boîte a été dispensée dans 4,9% des cas (2/41), ce qui correspond à 5 jours de traitement ;
- 2 boîtes ont été dispensées dans 22,0% des cas (9/41), soit 10 jours de traitement ;
- Plus de 2 boîtes ont été dispensées dans 73,2% des cas (30/41), soit plus de 10 jours de traitement ;

➔ Près de $\frac{3}{4}$ des dispensations concernent plus de 2 boîtes d'antibiotiques, ce qui correspond, en se référant aux DDJ, à plus de 10 jours de traitement. Alors qu'une minorité de dispensations (4,9%) correspond à une durée maximale de traitement de 5 jours.

➤ Durées de traitement

Pour l'Amikacine, sur la base d'une DDJ de 1 g, le nombre moyen de jours de traitement est de 9,9 jours [5-50].

Pour la Gentamicine, sur la base d'une DDJ de 0,24 g, le nombre moyen de jours de traitement est de 3,4 jours [0,1-24].

Pour la Nebcine®, sur la base d'une DDJ de 0,24 g, le nombre moyen de jours de traitement est de 3,9 jours [0,1-33].

Le nombre moyen de jours de traitement par aminosides est donc de 5,7 jours [0,1-50]. À noter qu'il est plus élevé pour l'Amikacine, molécule dont la commercialisation en ville est la plus récente.

Pour l'Imipenem/Cilastatine, sur la base d'une DDJ de 2 g, le nombre moyen de jours de traitement est de 30 jours [0,25-236].

Pour le Méropenem, sur la base d'une DDJ de 2 g, le nombre moyen de jours de traitement est de 8,3 jours [2-29].

Le nombre moyen de jours de traitement par carbapénèmes est donc de 19,2 jours [0,25-236].

➔ Le nombre de jours de traitement de l'Amikacine est supérieur aux recommandations, alors que celui de la Gentamicine et de la Nebcine® est conforme (< 5 jours). Les thérapies par Imipenem/Cilastatine sont de plus longues durées que les traitements par Méropenem alors que ceux-ci présentent une meilleure tolérance.

➤ Cas aberrants

L'analyse des données a mis en évidence un certain nombre d'aberrations dans les résultats des spécialités ne disposant pas de conditionnements unitaires.

En effet, pour l'Amikacine dont la DDJ est égale à 1 g, une boîte de 20 unités correspond à 5 jours de traitement à 250 mg et à 10 jours de traitement à 500 mg. Une dispensation de 8 boîtes à 250 mg a été relevée, correspondant à 40 jours de traitement.

De même, pour l'Amikacine 500 mg, 11 dispensations supérieures ou égales à 2 boîtes, soit au moins 20 jours de traitement ont été relevées.

Dans le cas du Méropem 1 g dont la DDJ est égale à 2 g, 1 boîte contenant 10 unités correspond à 5 jours de traitement. Ainsi, 22 dispensations supérieures à 4 boîtes ont été identifiées. De plus, une dispensation nulle a été réalisée (présence d'une date de prescription et d'une date de délivrance mais d'un nombre de boîte dispensé nul).

D'autre part, il est à noter que 85 patients ont reçu plus de 20 boîtes de Gentamicine (entre 20 et 85) et 23 patients plus de 50 boîtes de Nebcine® (entre 50 et 112 boîtes).

➔ La question de l'erreur de facturation par le pharmacien ou du recyclage de dossiers par la Sécurité Sociale peut être soulevée pour expliquer ces résultats aberrants.

2.1.2. Données de consommation de l'enquête « pharmacies d'officine »

➤ Participation à l'enquête

Le questionnaire a été soumis à 65 pharmacies pendant une période de 6 mois et 30 réponses ont été obtenues, soit un taux de participation de 46,2% (30/65). Un envoi de mails a été effectué dans 78,5% des cas (51/65) et une remise en main propre dans 21,5% des cas (14/65). Sa diffusion a permis l'obtention de 30 résultats qui ont été traités par analyse descriptive et statistique. Ce nombre de 30 résultats est suffisamment significatif pour procéder au traitement des données. Il est à noter que 23,3% (7/30) des pharmacies n'ont dispensé aucun aminoside ou carbapénème durant l'année 2018 et ont rendu un questionnaire vierge pour la partie enquête de consommation.

➤ Caractéristiques de la population étudiée

Les données récoltées concernent 87 patients.

Les résultats du sexe ratio indiquent que les dispensations sont paritaires, avec environ 50,0% d'hommes et de femmes.

Les tranches d'âges des patients sont représentées dans le tableau suivant (avec N = 84 patients pour lesquelles la donnée était disponible et les valeurs extrêmes [7;91]).

Tranches d'âges	Valeurs
< 18 ans (Pédiatrie)	2/84 (2,4%)
19-40 ans (Jeunes adultes)	17/84 (20,2%)
41-64 ans (Adultes)	36/84 (42,9%)
> 65 ans (Sujets âgés)	24/84 (28,6%)
> 85 ans (Sujets très âgés)	5/84 (6,0%)

Tableau XXVI : Proportion de patients par tranches d'âges

➔ La majorité des dispensations concerne les patients adultes (42,9%), puis les sujets âgés (28,6%). En revanche, une minorité de dispensations concerne les âges extrêmes (2,4% en pédiatrie et 6,0% en gériatrie chez les plus de 85 ans), qui sont probablement traités directement en milieu hospitalier, dans le cadre d'une hospitalisation. Les infections dans lesquelles ces spécialités sont indiquées sont donc le plus souvent contractées par des adultes.

➤ Localisation des officines de dispensation

Les départements dans lesquels sont situées les officines ayant répondu au questionnaire sont les suivants (avec N = 30 participations).

- 63,3% (19 /30) des officines sont situées dans le département des Bouches-du-Rhône qui recense 2,03 millions d'habitants⁸³ ;
- 26,7% (8/30) des officines sont situées dans le département du Var qui recense 1,07 millions d'habitants⁸³ ;

⁸³ INSEE. Démographie. 2020. Consultable à l'adresse : <https://www.insee.fr/fr/accueil>, Consulté le 15 juillet 2020 (1 page)

- 6,7 % (2/30) des officines sont situées dans le département du Vaucluse qui recense 562 326 habitants⁸³ ;
- 3,3% (1/30) des officines sont situées dans le département du Gard qui recense 744 958 habitants⁸³ ;

La population totale de ces départements s'élève à 4,4 millions d'habitants.

➔ La majorité des prescriptions (63,3%) a été dispensée dans le département des Bouches-du-Rhône, lieu où le questionnaire a été soumis en majorité.

➤ Taille de l'officine, situation géographique, appartenance à un groupement

D'après cette étude, 56,7% (17/30) des pharmacies d'officine sont localisées à proximité d'un hôpital, contre 43,3% (13/30).

53,3% (16/30) d'entre elles sont de taille moyenne, contre 20,0% (6/30) de petite taille et 26,7% (8/30) de taille importante.

73,3% (22/30) des officines répondent à la typologie « pharmacies de quartier », 23,3% (7/30) sont situées à proximité d'un supermarché et 3,3% (1/30) sont situées en milieu rural.

63,3% (19/30) des officines appartiennent à un groupement, contre 30,0% (9/30) sans groupement et 6,7% (2/30) dont la réponse n'est pas renseignée.

➔ La majorité des officines dispensatrices est localisée à proximité d'un hôpital (56,7%), lieu de rédaction de la prescription. Ce sont pour la plupart des pharmacies de quartier, de taille moyenne, incluses dans un groupement.

➤ Gestion du patient

Les résultats indiquent pour les 89 réponses que le pharmacien est le responsable de la dispensation du matériel d'administration dans 74,2% (66/89) des cas, contre 25,8% (23/89) des cas par un prestataire. Il est à noter que 13,6% (14/103) des réponses n'ont pas été renseignées.

➔ Le pharmacien assure dans la majorité des cas (74,2%) l'acte de dispensation des antibiotiques de l'ordonnance et du matériel d'administration qui les accompagne.

⁸³ INSEE. Démographie. 2020. Consultable à l'adresse : <https://www.insee.fr/fr/accueil>, Consulté le 15 juillet 2020 (1 page)

➤ Problèmes de ruptures grossiste ou laboratoire

Les officinaux ont rapporté des difficultés d’approvisionnement dans 56,7% (17/30) des cas, ce qui est problématique pour des antibiotiques dont l’initiation doit être rapide.

➤ Nombre de prescriptions et de dispensations

Les résultats de cette étude concernent 87 patients, 95 prescriptions, 98 lignes de prescriptions et 95 ordonnances ont été dispensées.

➤ Spécialités à l’étude

Les spécialités dispensées dans l’enquête « pharmacies d’officine » sont répertoriées dans le tableau suivant.

Molécule	Dosage
Amikacine	500 mg
Gentamicine	40 mg – 80 mg – 160 mg
Nebcine®	25 mg – 75 mg – 100 mg
Imipenem/Cilastatine	500/500 mg
Méropenem	1 g

Tableau XXVII : Spécialités à l’étude de l’enquête « pharmacies d’officine »

Il est à noter que 7 références d’aminosides et 2 références de carbapénèmes sont représentées soit 9 références sur les 17 commercialisées pour ces deux familles (9/17).

➤ Nombre d’unités dispensées

Sur la durée de l’analyse, un total de 2 041 unités a été dispensé, réparti en 926 unités d’aminosides et 1 115 unités de carbapénèmes.

Pour les aminosides, de façon plus détaillée, la dispensation concerne :

- 20 unités d’Amikacine 500 mg (2,2%)
- 104 unités de Gentamicine 40 mg (11,2%), 202 unités de Gentamicine 80 mg (21,8%) et 15 unités de Gentamicine 160 mg (1,6%)
- 79 unités de Nebcine® 25 mg (8,5%), 325 unités de Nebcine® 75 mg (35,1%) et 181 unités de Nebcine® 100 mg (19,5%)

La répartition du nombre d'unités d'aminosides dispensées par spécialité est illustrée par la figure ci-dessous.

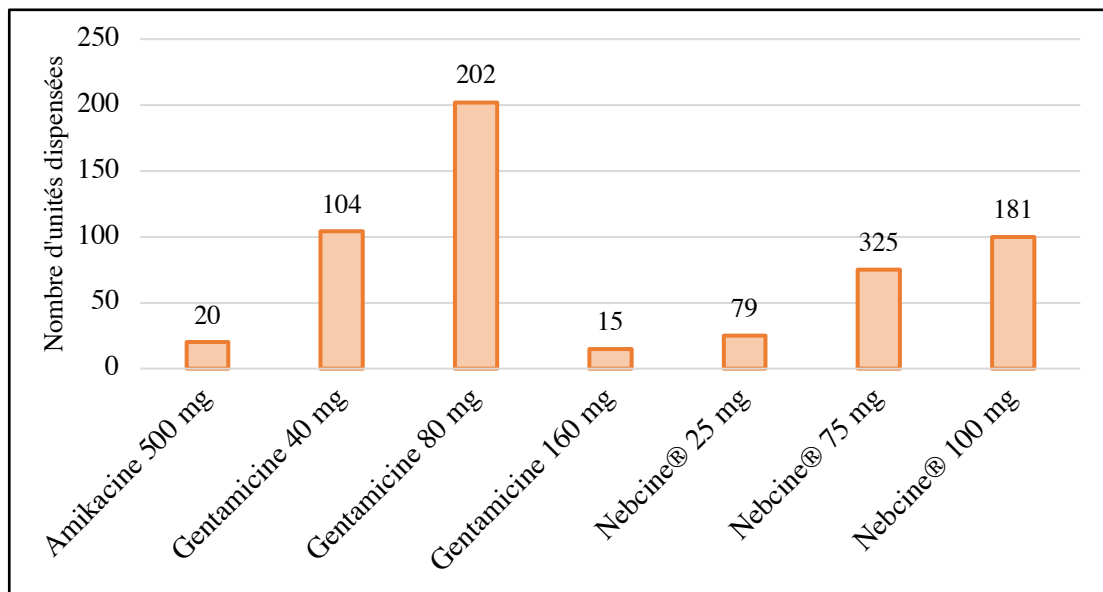


Figure 16 : Nombre d'unités d'aminosides dispensées par spécialité

De même, pour les carbapénèmes, la dispensation concerne :

- 795 unités d'Imipenem/Cilastatine 500/500 mg (71,3%)
- 320 unités de Méropenem 1 g (28,7%)

La répartition du nombre d'unités de carbapénèmes dispensées par spécialité est illustrée par la figure ci-dessous.

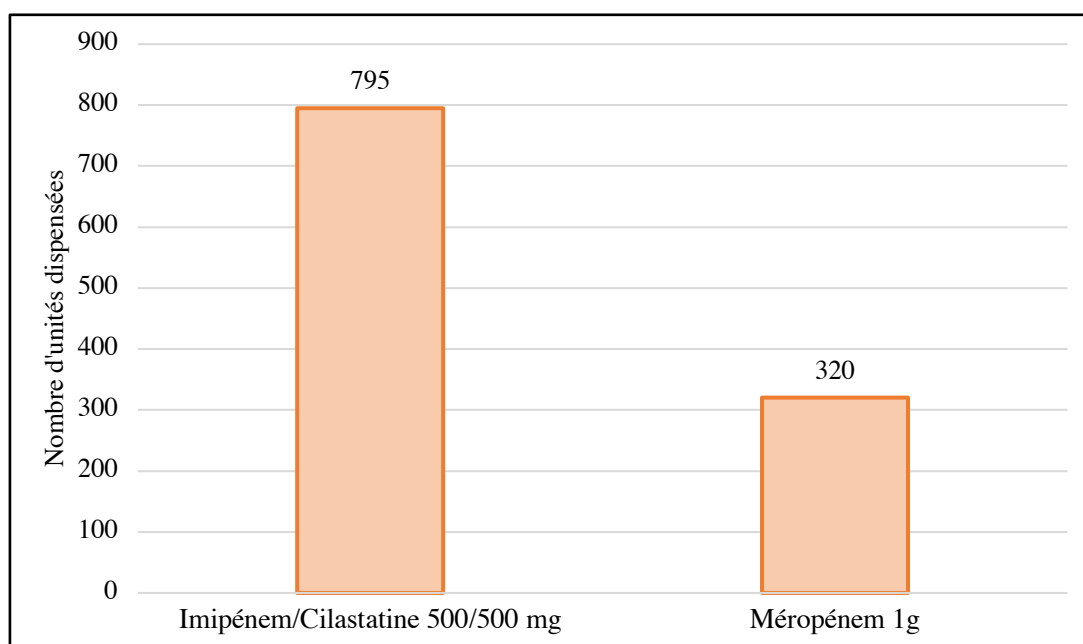


Figure 17 : Nombre d'unités de carbapénèmes dispensées par spécialité

➔ Les données indiquent que le nombre de patients traités par carbapénèmes est plus important que le nombre de patients traités par aminosides dans cette enquête en 2018. Ce phénomène s'explique par la courte durée des prescriptions d'aminosides et leur caractère non renouvelable, au contraire des carbapénèmes qui peuvent être prescrits sur de plus longues durées avec des renouvellements.

➤ Type de prescripteur

Les résultats du questionnaire révèlent que sur les 95 prescriptions émises, 72 concernent les aminosides (75,8%).

Parmi ces prescriptions, 37 proviennent de médecins généralistes (51,4%), 32 de médecins spécialistes (44,4%), 2 de chirurgiens-dentistes (2,7%) et 1 réponse est non renseignée (1,4%).

Les différents spécialistes prescripteurs exercent les spécialités suivantes :

- Gynécologie, Obstétrique
- Cardiologie
- Hématologie
- Ophtalmologie
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Pédiatrie
- Pneumologie
- Proctologie
- Radiologie

La proportion de prescriptions par type de prescripteur est illustrée par la figure ci-dessous.

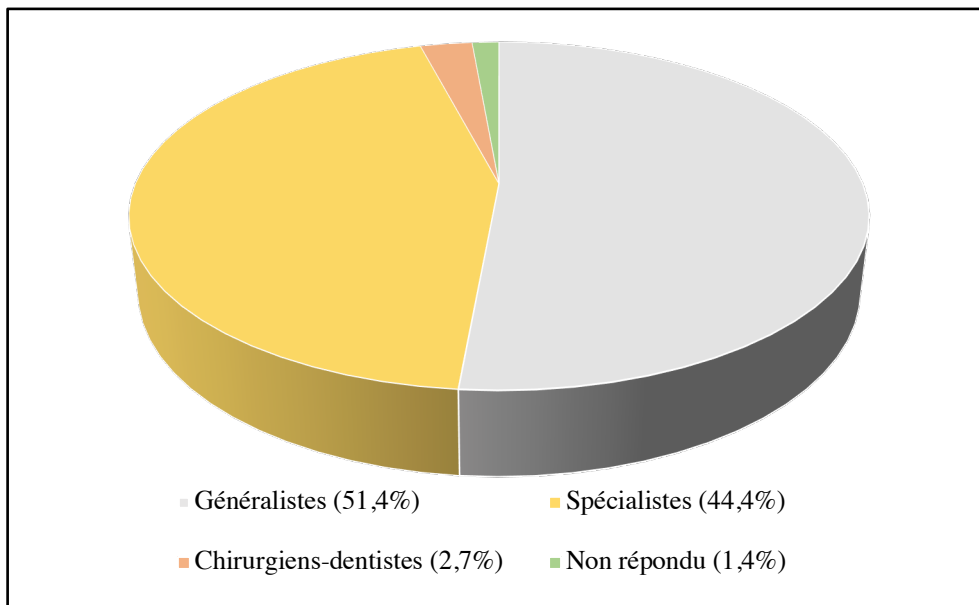


Figure 18 : Proportion de prescriptions d'aminosides par type de prescripteur

➔ Plus de la moitié des prescriptions d'aminosides provient de médecins généralistes, qui exercent le plus souvent en ville.

De la même façon, 23 prescriptions de carbapénèmes ont été émises (24,0%), dont 22 par des médecins spécialistes (95,7%) et 1 par un médecin généraliste (4,3%).

Les différents spécialistes prescripteurs exercent les spécialités suivantes :

- Chirurgie digestive
- Chirurgie orthopédique
- Chirurgie vasculaire
- Gastro-entérologie
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Médecine interne
- Infectiologie
- Oncohématologie
- Radiologie

La proportion de prescriptions par des généralistes ou des spécialistes est représentée par la figure ci-dessous.

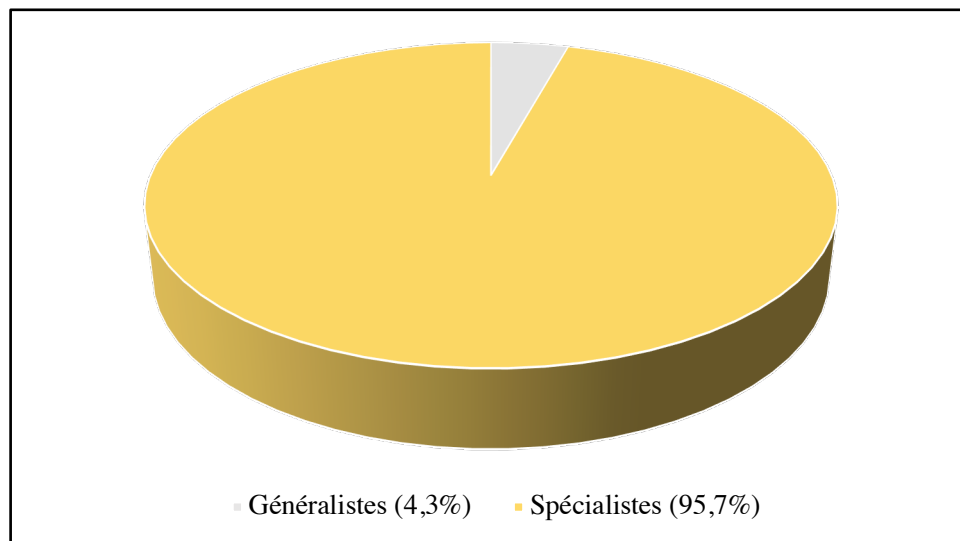


Figure 19 : Proportion de prescriptions de carbapénèmes par type de prescripteur

Il est à noter que le lieu d'exercice des médecins généralistes et spécialistes n'est pas précisé (ville ou établissement hospitalier).

→ La quasi-totalité des carbapénèmes a été prescrite par des médecins spécialistes exerçant très probablement en établissements de santé, d'après leurs spécialités.

La proportion de prescriptions en ville ou en établissements par spécialité et par ligne de prescription est représentée dans le tableau suivant.

Type de prescripteur Spécialité prescrite	Généraliste	Spécialiste	Chirurgien- dentiste	Non renseigné	Total
Amikacine	1 (100%)	-	-	-	1
Gentamicine	14 (43,8%)	17 (53,1%)	1 (3,1%)	-	32
Nebcine®	22 (57,9%)	15 (39,5%)	-	1 (2,6%)	38
Imipenem/Cilastatine	1 (5,3%)	18 (94,7%)	-	-	19
Méropenem	-	4 (100,0%)	-	-	4

Tableau XXVIII : Proportion de molécules prescrites par type de prescripteur

→ La majorité des prescriptions d'aminosides est issue de médecins généralistes exerçant probablement en ville, alors que la majorité des prescriptions de carbapénèmes émane probablement des établissements hospitaliers.

Amikacine, Imipenem/Cilastatine et Méropenem sont des spécialités à **prescription hospitalière (PH)** et ne devraient pas être prescrites par des professionnels libéraux.

Le nombre de prescriptions inappropriées liées au type de prescripteur est de 2/129 (soit 1,6%).

➤ Nombre de boîtes dispensées par molécule

Amikacine

La dispensation de l'Amikacine (500 mg) concerne 1 patient et représente 1 prescription et 1 boîte de 20 unités, soit une durée de traitement de 15 jours selon les DDJ.

➔ La durée de traitement de 15 jours calculée selon la DDJ est largement supérieure aux 5 jours maximum recommandés. Néanmoins, une durée de traitement de 5 jours correspond également à la dispensation d'une boîte de 20 unités. La connaissance du poids du patient et de l'indication de prescription auraient été nécessaires pour s'assurer de leur conformité.

La **Gentamicine** et la **Nebcine®** disposant de conditionnements unitaires, il est à supposer que le nombre de boîtes dispensées correspond à la durée exacte du traitement.

Imipenem/Cilastatine

La dispensation de l'Imipenem concerne 16 patients et représente 19 dispensations, 19 lignes de prescription et 795 boîtes. Les résultats indiquent que :

- Moins de 12 boîtes ont été dispensées dans 10,5% des cas (2/19), soit moins de 3 jours de traitement selon les DDJ ;
- Un nombre compris entre 12 et 20 boîtes n'a été dispensé dans aucun cas, soit 3 à 5 jours de traitement selon les DDJ ;
- 20 boîtes ont été dispensées dans 89,5% des cas (17/19), représentant plus de 5 jours de traitement selon les DDJ.

➔ Dans environ 90% des cas, plus de 20 boîtes ont été dispensées, alors qu'un nombre inférieur à 12 boîtes n'a été dispensé que deux fois.

Méropenem

La dispensation du Méropenem concerne 4 patients et représente 4 dispensations, 4 lignes de prescription et 32 boîtes de 10 unités. Les résultats indiquent que plus de 2 boîtes ont été dispensées dans 100,0% des cas (4/4), correspondant à plus de 10 jours de traitement selon les DDJ.

➔ Dans la totalité des cas, le nombre de boîtes dispensées correspond à une durée de traitement supérieure à 10 jours.

➤ Durées de traitement par molécule

La proportion de prescriptions par durée de traitement et par spécialité est représentée dans le tableau ci-dessous.

	Amikacine (N=1)	Gentamicine (N=30)	Nebcine®* (N=36)	Imipenem (N=19)	Méropenem (N=4)
≤ 3 jours	0/1 (0,0%)	4/30 (13,3%)	1/36 (2,8%)	1/19 (5,3%)	0/4 (0,0%)
3 à 5 jours	0/1 (0,0%)	5/30 (16,7%)	3/36 (8,4%)	1/19 (5,3%)	0/4 (0,0%)
> 5 jours	1/1 (100,0%)	21/30 (70,0%)	31/36 (88,6%)	17/19 (89,5%)	4/4 (100,0%)

* Un patient a été exclu puisqu'il doit apporter le traitement le jour de l'opération

Tableau XXIX : Proportion de prescriptions par durée de traitement et par spécialité

➔ Pour toutes les spécialités, la durée de traitement est supérieure à 5 jours dans 82,2% (74/90). La proportion de durées de traitement conformes aux recommandations (≤ 72 h) ne représente que 6,7% (6/90). Ceci s'explique par le nombre important de prescriptions de carbapénèmes pour lesquels il est possible d'observer des durées de traitement plus longues. Le nombre de prescriptions inappropriées d'aminosides liées à la durée de traitement est de 53/67 (soit 79,1%).

La connaissance des indications de prescription aurait cependant été nécessaire pour faire le lien avec les durées du traitement et réaliser une analyse complète.

➤ Voies d'administration

Les différentes voies d'administration recueillies pour les 95 prescriptions sont les suivantes :

- Voie intraveineuse
- Voie injectable
- Voie intramusculaire
- Voie parentérale
- Voie inhalée (Aérosol)
- Application locale

La proportion de recours à ces différentes voies d'administration, toutes prescriptions confondues est illustrée par la figure suivante.

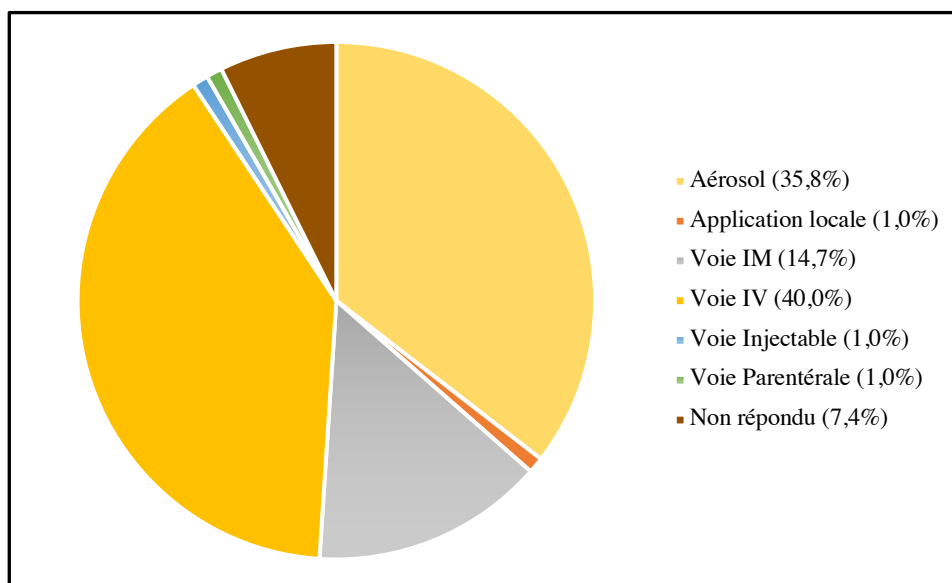


Figure 20 : Proportion d'usage des différentes voies d'administration

Les résultats indiquent que la voie d'administration privilégiée est la voie IV, avec 40,0% des administrations (38/95), suivie de la voie inhalée avec 35,8% des administrations (34/95), suivie de la voie intramusculaire avec 14,7% (14/95)

Le recours aux voies parentérales et injectables représente 1,0% des cas (1/95), mais cette réponse ne précise pas s'il s'agit de la voie IV, IM ou SC.

Une application locale a été réalisée dans 1,0% des cas (1/95), ce qui est contre-indiqué du fait de la majoration du risque de résistances bactériennes.

Enfin, 7,4% des réponses n'ont pas été renseignées (7/95).

→ La voie IV qui est la référence pour l'administration de ces spécialités est la plus représentée, dans 40,0% des cas. Le recours à la voie IM est important, bien que les recommandations suggèrent de privilégier la voie IV. Cependant, en médecine de ville, la voie la plus utilisée par les infirmiers est la voie IM, qui évite la pose d'un cathéter. Plus de $\frac{2}{3}$ des administrations ont été réalisées dans le cadre d'une aérosolthérapie. Ce mode d'administration est **hors AMM** et **non conforme aux recommandations**. Le nombre de prescriptions inappropriées liées à la voie d'administration est de 50/88 (soit 56,8%).

La proportion d'administrations par voie et par classe d'antibiotiques est représentée dans le tableau suivant.

	Aminosides	Carbapénèmes
Aérosol	34/34 (100,0%)	0/34 (0,0%)
Voie locale	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)
Voie IM	14/14 (100,0%)	0/14 (0,0%)
Parentérale / Injectable	2/2 (100,0%)	0/2 (0,0%)
Voie IV	15/38 (39,5%)	23/38 (60,5%)

Tableau XXX : Proportion d'usage des différentes voies d'administration par classe d'antibiotiques

Les résultats révèlent que :

- La totalité des prescriptions d'aérosolthérapie concernent des aminosides, ce qui constitue un détournement d'usage. En effet, depuis 2018, pour être pris en charge par l'Assurance Maladie, les médicaments doivent être inscrits sur la liste des spécialités remboursables, être prescrits par un médecin spécialiste (pneumologue ou pédiatre) et dans le cadre des indications thérapeutiques ouvrant le droit au remboursement⁸⁴ ;
- La totalité des prescriptions en application locale concerne des aminosides, dans une indication inconnue, ce qui n'est pas conforme aux recommandations ;
- La totalité des prescriptions en voie IM concerne des aminosides. La voie IV est recommandée, mais en ville le recours à la voie IM est plus aisé pour l'infirmier ;
- La totalité des prescriptions relatives aux voies injectable et parentérale concerne des aminosides. Ces termes sont trop évasifs et ne précisent pas s'il s'agit de la voie IV, IM ou SC ;

⁸⁴ FSPF – Syndicat Général des Pharmaciens 13. Aérosolthérapie : Modalités de prise en charge. 2018. Consultable à l'adresse : <https://uspo.fr/aerosoltherapie-modalites-de-prise-en-charge-rappel/>, Consulté le 2 octobre 2020 (2 pages)

- Sur les 23 prescriptions de carbapénèmes, 100% sont administrées par la voie IV, ce qui est conforme aux recommandations.

→ Seuls les aminosides sont utilisés dans le cadre d'une aérosolthérapie **en dehors des indications prévues par l'AMM.** Ce recours est très important puisqu'il représente encore près de la moitié des prescriptions d'aminosides (47,2%).
Le recours à la voie IV est trop faible pour les aminosides (39,6%) alors qu'il est très important pour les carbapénèmes.

➤ Conformité nombre de boîtes dispensées / dosage / posologie

L'analyse de la conformité du nombre de boîtes dispensées, compte tenu de la posologie et du dosage a fait émerger certaines discordances entre le nombre de boîtes réellement dispensées et le nombre qui aurait dû être dispensé. Toutes spécialités confondues, le pourcentage d'erreurs de dispensation est compris entre 12 et 27%.

→ Cette discordance peut être expliquée par la réalisation d'une facturation fractionnée lorsque la dispensation concerne un nombre de boîte très important, du fait des plafonnements mis en place par la Sécurité Sociale, ou encore par un arrêt prématuré du traitement par le patient.

➤ Antécédents d'une antibiothérapie dans les 15 jours précédents

Les antécédents d'antibiothérapie dans les 15 jours qui ont précédé l'administration d'aminosides sont exprimés dans le tableau suivant.

Antécédent d'antibiothérapie	Aminoside prescrit
Fosfomycine	Gentamicine
Ceftriaxone	Gentamicine
Clamoxyl®	Gentamicine
Rocephine®	Nebcine®
Pyostacine®	Nebcine®
Bi-Missilor®	Nebcine®
Amoxicilline	Nebcine®
Amoxicilline	Nebcine®
Rocephine®	Nebcine®
Azithromycine	Nebcine®
Pyostacine	Nebcine®
Clarithromycine	Nebcine®
Augmentin®	Amikacine

Tableau XXXI : Antibiotiques prescrits dans les 15 jours précédant la prise d'aminosides

Il est à noter que dans 53,8% des cas (7/13), une β -lactamine a été prescrite dans les 15 jours précédant l'antibiothérapie par aminoside et 61,5% des molécules prescrites (8/13) possèdent un tropisme urinaire. Aussi, 13 patients sur 67 traités par aminosides ont reçu une antibiothérapie préalable, soit 19,4%.

Les antécédents d'antibiothérapie dans les 15 jours précédant l'administration de carbapénèmes sont exprimés dans le tableau suivant.

Antécédent d'antibiothérapie	Carbapénème prescrit
Vancomycine	Tienam®
Ciflox®	Tienam®
Augmentin®	Tienam®
Amoxicilline	Tienam®
Augmentin®	Tienam®
Gentamicine	Tienam®

Tableau XXXII : Antibiotiques prescrits dans les 15 jours précédant la prise de carbapénèmes

Les résultats indiquent que 6 patients sur 20 traités par carbapénèmes ont reçu une antibiothérapie préalable, soit 30,0% et 83,3% des spécialités possèdent un tropisme urinaire (5/6).

➔ Aucun risque d'accumulation de médicaments néphrotoxiques entre les antibiotiques prescrits et les aminosides n'a été mis en évidence.

Les indications de prescriptions sont très difficiles à déterminer puisqu'il s'agit d'antibiothérapies à large spectre, mais l'indication infection urinaire semble être la plus représentée avec 68,4% des antécédents de prescriptions toutes familles confondues (13/19).

2.2. Données relatives à l'état des connaissances des pharmaciens d'officine

➤ Réponses obtenues relatives aux effets indésirables des aminosides

Les réponses relatives aux effets indésirables des aminosides sont illustrées dans le tableau suivant.

Correcte	Incomplète	Erronée	Ne sait pas	Non renseigné
40,0%	40,0%	0,0%	6,7%	13,3%
(12/30)	(12/30)	(0/30)	(2/30)	(4/30)

Tableau XXXIII : Réponses des officinaux relatives aux effets indésirables des aminosides

D'après les résultats, 40,0% (12/30) des réponses obtenues sont correctes, 40,0% (12/30) sont incomplètes, 0,0% (0/30) sont erronées, 6,7% (2/30) des répondants ignorent la réponse et 13,3% (4/30) n'ont pas répondu à la question.

➔ Les officinaux semblent avoir une connaissance partielle des effets indésirables des aminosides puisque leurs réponses sont correctes ou incomplètes dans la majorité des cas.

➤ Réponses obtenues relatives aux indications des aminosides

Les réponses relatives aux indications des aminosides sont illustrées dans le tableau suivant.

Correcte	Incomplète	Erronée	Ne sait pas	Non renseigné
26,7%	40,0%	3,3%	10,0%	20,0%
(8/30)	(12/30)	(1/30)	(3/30)	(6/30)

Tableau XXXIV : Réponses des officinaux relatives aux indications des aminosides

D'après les résultats, 26,7% (8/30) des réponses obtenues sont correctes, 40,0% (12/30) sont incomplètes, 3,3% (1/30) sont erronées, 10,0% (3/30) des répondants ignorent la réponse et 20,0% (6/30) n'ont pas répondu à la question.

➔ La connaissance des indications est faible dans la plupart des cas, puisque ces molécules de large spectre possèdent de nombreuses indications peu fréquentes en ville.

➤ Réponses obtenues relatives aux effets indésirables des carbapénèmes

Les réponses relatives aux effets indésirables des carbapénèmes sont illustrées dans le tableau suivant.

Correcte	Incomplète	Erronée	Ne sait pas	Non renseigné
10,0%	40,0%	3,3%	10,0%	36,7%
(3/30)	(12/30)	(1/30)	(3/30)	(11/30)

Tableau XXXV : Réponses des officinaux relatives aux effets indésirables des carbapénèmes

D'après les résultats, 10,0% (3/30) des réponses obtenues sont correctes, 40,0% (12/30) sont incomplètes, 3,3% (1/30) sont erronées, 10,0% (3/30) des répondants ne connaissent pas la réponse et 36,7% (11/30) n'ont pas répondu à la question.

➔ Une part très mineure de réponses aux effets indésirables des carbapénèmes est correcte. Les réponses sont le plus souvent incomplètes ou non renseignées. Cela témoigne d'un manque de connaissances de ces molécules dont l'usage en ville est peu fréquent.

➤ Réponses obtenues relatives aux indications des carbapénèmes

Les réponses relatives aux indications des carbapénèmes sont illustrées dans le tableau suivant.

Correcte	Incomplète	Erronée	Ne sait pas	Non renseigné
26,7%	30,0%	3,3%	13,3%	26,7%
(8/30)	(9/30)	(1/30)	(4/30)	(8/30)

Tableau XXXVI : Réponses des officinaux relatives aux indications des carbapénèmes

D'après les résultats, 26,7% (8/30) des réponses obtenues sont correctes, 30,0% (9/30) sont incomplètes, 3,3% (1/30) sont erronées, 13,3% (4/30) des répondants ne connaissent pas la réponse et 26,7% (8/30) n'ont pas répondu à la question.

➔ La connaissance des indications est partielle dans la plupart des cas, puisque ces molécules de large spectre possèdent de nombreuses indications peu fréquentes en ville.

➤ Référentiel utilisé pour la dispensation

D'après cette étude, les référentiels les plus utilisés par les officinaux sont les suivants (avec N = 34 réponses à choix multiples) :

- Dorosz dans 20,6% (7/34) des cas
- Vidal dans 41,2% (14/34) des cas
- Les Logiciels de Gestion Officinal (LGO) LGPI ou Winpharma dans 8,8% (3/34) des cas
- La base Claude Bernard dans 2,9% (1/34) des cas
- Thériaque dans 2,9% (1/34) des cas
- 2,9% des répondants (1/34) n'utilisent pas de référentiel
- Bilan rénal ou ORL dans 2,9% (1/34) des cas (*question mal comprise*)
- 20,6% (7/34) des réponses sont vierges

➔ Les référentiels Vidal (41,2%) et Dorosz (20,6%) sont les plus utilisés par les officinaux, ils sont aussi les plus connus.

2.3. Données économiques : conditionnement et prix de vente

Les données précédentes indiquent que le boîtage de certaines spécialités (disposant d'un conditionnement non unitaire) ne semble pas adapté, dans le cadre du bon usage des antibiotiques, puisqu'il couvre plus que la durée du traitement. L'analyse qui suit a pour but de vérifier l'intérêt de proposer de tels conditionnements sur le plan économique.

Les prix TTC³⁰ des spécialités à l'étude sont répertoriés dans le tableau ci-après.

Spécialité	Conditionnement	DDJ (g)	Prix TTC	Prix (DDJ)
Amikacine 250 Mylan	20	1	55,42€	55,42€
			À l'unité : 2,77€	À l'unité : 11,08€
Amikacine 500 Mylan	20	1	71,99€	71,99€
			À l'unité : 3,60€	À l'unité : 7,20€
Gentamicine PAN 10 mg	1	0,24	2,54€	60,96€
Gentamicine PAN 40 mg	1	0,24	4,41€	26,46€
Gentamicine PAN 80 mg	1	0,24	6,98€	20,94€
Gentamicine PAN 160 mg	1	0,24	11,05€	16,60€
Nebcine 25 mg	1	0,24	2,95€	28,32€
Nebcine 75 mg	1	0,24	3,32€	10,62€
Nebcine 100 mg	1	0,24	3,42€	8,21€
Imipenem/Cilastatine 500/500 Mylan	1	2	7,31€	29,24€
Tienam 500/500	1	2	11,31€	22,62€
Méronem 1g	10	2	227,32 €	227,32 €
			À l'unité : 22,73€	À l'unité : 45,46€

Tableau XXXVII : Prix TTC des spécialités étudiées rapportés à la DDJ

³⁰ Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. 2019. Consultable à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, Consulté le 24 août 2019 (1 page)

Pour rappel, les conditionnements en ville sont identiques aux conditionnements hospitaliers, à l'exception de la Gentamicine, à tous les dosages et de l'Imipenem/Cilastatine Mylan® et Arrow®, dont les conditionnements sont unitaires en ville et unitaires ou en boîtes de 10 unités en milieu hospitalier³⁰.

Cette analyse économique portant sur la marge du pharmacien concerne les spécialités Amikacine en boîte de 20 unités et Méropenem en boîte de 10 unités comparativement à ces mêmes spécialités en conditionnement unitaire. L'objectif est de vérifier si les autorités de santé ont accepté ces multi-conditionnements pour des motifs économiques liés à la marge dégressive lissée en pharmacie, qui rend les gros conditionnements plus avantageux pour la Sécurité Sociale.

➤ Comparatif des marges pharmacien entre les différents conditionnements, le cas de l'Amikacine 500 mg

Le calcul est basé sur le traitement par Amikacine 500 mg d'un patient de 70 kg pendant 3 jours à la DDJ de 1 g, soit une consommation de 6 ampoules.

Le comparatif des marges pharmacien d'Amikacine entre le conditionnement en boîte de 20 unités et le conditionnement unitaire est représenté dans le tableau ci-dessous.

	Amikacine 500 mg (Boîte de 20 unités)	Amikacine 500 mg (Unitaire) prix extrapolé
Prix de la boîte	71,99€	3,60€
Honoraire de dispensation	1,02€	1,02€
Marge pharmacien (d'après la MDL)	$0,19 + 4,49 + 4,17 = 8,85€$	$0,19 + 0,36 = 0,55€$
Marge pharmacien totale par conditionnement (marge pharmacien + honoraire de dispensation)	$8,85 + 1,02 = 9,87€$	$0,55 + 1,02 = 1,57€$
Durée de traitement = 3 jours	9,87€	$1,57 \times 6 = 9,42€$

Tableau XXXVIII : Comparatif des marges pharmacien entre les deux types de conditionnements d'Amikacine 500 mg

³⁰ Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. 2019. Consultable à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, Consulté le 24 août 2019 (1 page)

La marge pharmacien calculée pour un conditionnement non unitaire est de 9,87€, alors que la marge calculée pour un conditionnement unitaire est de 9,42€, soit une perte de marge de 0,45€ pour 3 jours de traitements (soit 6 ampoules consommées). 14 ampoules restent donc non utilisées.

Cela est souvent le cas pour cet antibiotique utilisé en monothérapie ou bithérapie dans les 3 à 5 premiers jours de traitement. Il y a donc une double incohérence au maintien de ce conditionnement en boîte de 20 unités pour les Amikacine 250 mg et 500 mg.

La première incohérence la plus frappante est sur le plan de la Santé Publique. Cette disposition va à l'encontre des campagnes de bon usage des antibiotiques et des tentations du législateur qui souhaitait une dispensation unitaire pour tous les anti-infectieux en officine, à l'image du système anglo-saxon.

La seconde incohérence est économique, le conditionnement ne répond pas à un usage en ville. Alors que les traitements en ambulatoire n'excèdent pas 3 à 5 jours, le conditionnement est selon la DDJ de 10 jours (dans notre étude, 89% des patients n'ont reçu qu'une boîte de traitement).

Si la marge pharmaceutique pour un traitement de 3 jours n'est pas affectée, le coût pour la Sécurité Sociale et donc pour la collectivité est 2,6 fois plus élevé ($71,99+9,87 = 81,86€$ *versus* $(3,60+1,57) \times 6 = 31,02€$), soit un delta de 50,84€.

La différence de coût en euros est encore plus significative si la dispensation porte sur la combinaison des deux dosages d'Amikacine (500 mg et 250 mg). Le delta est alors de 78,26€ ($129,46€$ pour les 2 dosages en conditionnement de 20 unités *versus* 50,46€ pour un conditionnement unitaire).

En ville, en considérant les DDJ de l'Amikacine, les conditionnements de 500 mg et de 1g auraient dû être à privilégier pour cette molécule. Le conditionnement à 1g n'est pour le moment disponible qu'en milieu hospitalier.

→ La perte de marge pour le pharmacien entre ces deux conditionnements est inférieure à 1€ pour des molécules dont la consommation en ville est relativement faible.
Le conditionnement unitaire permet de limiter le gaspillage de médicaments et permet une économie pour la société.

➤ Comparatif des marges pharmacien entre les différents conditionnements, le cas du Méropenem 1 g

Le calcul est basé sur le traitement par Méropenem 1 g d'un patient de 70 kg pendant 5 jours à la DDJ de 2 g, soit une consommation de 10 flacons.

Le comparatif des marges pharmacien de Méropenem entre le conditionnement en boîte de 10 unités et le conditionnement unitaire est représenté dans le tableau ci-dessous.

	Méropenem 1g (Boîte de 10 unités)	Méropenem 1g (Unitaire)
Prix de la boîte	227,32€	22,73€
Honoraire de dispensation	1,02€	1,02€
Marge pharmacien (d'après la MDL)	0,19 + 4,49 + 10,80 + 4,64 = 20,12€	0,19 + 4,45 = 4,64€
Marge pharmacien totale (marge pharmacien + honoraire de dispensation)	20,12 + 1,02 = 21,14€	4,64 + 1,02 = 5,66€
Durée de traitement = 5 jours	21,14€	5,66 x 10 = 56,60€

Tableau XXXIX : Comparatif des marges pharmacien entre les deux types de conditionnements de Méropenem

La marge pharmacien calculée pour un conditionnement non unitaire est de 21,14€ alors que la marge calculée pour un conditionnement unitaire est de 56,60€, soit un excès de marge de 35,46€ pour 5 jours de traitement. Le gain pour l'officinal serait dans ce cas plus conséquent, ce qui s'explique facilement par le prix unitaire plus élevé du Méropenem.

Ce constat, ainsi que les résultats de l'étude des données CPAM montrent que le conditionnement en boîte de 10 du Méropenem n'est pas non plus adapté à l'usage en ville. En effet, les durées de traitement observées pour plus de 90% des patients traités sont égales ou ont dépassé les 10 jours de traitement. Ici, un conditionnement par 20 unités serait plus cohérent sur le plan économique, même si le conditionnement unitaire semble devoir être à privilégier en matière de Santé Publique, quitte à revoir les marges et tarifications des différents professionnels.

En effet, rien ne justifie de maintenir un conditionnement par 10 pour le Méropenem lorsque le Tienam®, autre carbapénème commercialisé en officine est dispensé à l'unité.

L'évolution de la rémunération de l'officinal vers un honoraire déconnecté du prix du médicament s'est renforcée entre 2019 et 2020, favorisant ainsi le choix du conditionnement unitaire.

→ Le gain de marge pharmacien entre les deux conditionnements est très important, mais les volumes de dispensation de cet antibiotique sont faibles en ville.

PARTIE 3 : DISCUSSION

1. Méthodologie de l'étude

1.1. Forces de l'étude

Le principal intérêt de ce travail est qu'il s'agit de la seule étude menée en milieu communautaire visant à apprécier en pratique l'usage des aminosides et carbapénèmes. L'enquête de terrain menée à petite échelle dans la région Marseillaise a permis d'obtenir des résultats *via* deux sources de recueil, l'Assurance Maladie et les pharmacies d'officine.

L'analyse des données de chacune de ces sources a apporté de nouveaux éléments à exploiter. Les données de la Sécurité Sociale ont fourni davantage d'informations sur les volumes de prescription alors que le questionnaire a concerné la conformité de la dispensation et les connaissances des officinaux. Les deux enquêtes se veulent donc complémentaires.

1.2. Faiblesses et limites de l'étude

1.2.1. Faiblesses et limites de l'enquête « Sécurité Sociale »

Les résultats recueillis ont permis d'analyser divers paramètres, mais certaines données significatives pour l'étude n'ont pu être exploitées, telles que l'âge des patients, la durée exacte du traitement, la qualité du prescripteur ou encore les co-prescriptions (pour les aminosides co-prescrits avec des β -lactamines).

La présentation des résultats fournis par l'Assurance Maladie, ainsi que la quantité d'informations à traiter n'ont pas permis de faire émerger certains paramètres, tels que les posologies journalières par molécule.

Enfin, cette enquête regroupe un certain nombre de biais qui seront détaillés dans une des sous-parties suivantes.

1.2.2. Faiblesses et limites de l'enquête « pharmacies d'officine »

La diffusion du questionnaire a permis d'obtenir un petit nombre de réponses (N=30 réponses). Cette participation est suffisamment significative pour que les données puissent être analysées mais l'enquête aurait pu être réalisée à plus grande échelle, avec une collecte de données plus importante.

Le recours au format papier a rendu la diffusion du questionnaire plus difficile, un envoi sous forme d'e-document aurait peut-être permis l'obtention d'un nombre plus conséquent de réponses, mais le format choisi semblait le plus adapté pour des recherches dans l'historique des patients.

Les aminosides et carbapénèmes étant des antibiotiques de dernier recours et par conséquent peu dispensés en officine, certains questionnaires ont été rendus vierges de réponses pour la partie consommation car aucune spécialité n'avait été délivrée dans l'année. De plus, les résultats obtenus par les officines ont souvent été peu nombreux.

La collecte des ordonnances supports de prescription de ces spécialités n'a pas été réalisée car elle aurait été trop chronophage. Elle aurait néanmoins permis l'analyse détaillée de la qualité du prescripteur, des co-médications et des indications probables.

Enfin, la rédaction des questions a laissé place à l'interprétation et a abouti à des erreurs de compréhension, notamment pour les questions relatives à la gestion du matériel d'administration et des référentiels utilisés en pratique.

1.3. Biais constatés

1.3.1. Biais constatés pour l'enquête « Sécurité Sociale »

Parmi les différents biais constatés, il peut être mis en évidence que les prescriptions de cette requête concernent les bénéficiaires du Régime Général et des affiliés de la région PACA-Corse. La population totale des Bouches-du-Rhône en 2018 est estimée à 2,03 millions d'habitants⁸³ et la population couverte par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) est supérieure à 1,9 millions d'habitants, cette différence constitue donc un biais de sélection. Ce biais est à pondérer puisque la population étudiée couvre plus de 90% de la population totale.

Les données fournies par la Sécurité Sociale concernent la période du 01/01/2018 au 31/12/2018 mais ne précisent pas si le patient avait déjà débuté ou poursuivi une antibiothérapie avant et après ces dates. Pour palier cela, la période de la requête aurait dû être étendue aux trois mois antérieurs et postérieurs à ces dates.

D'autre part, l'analyse du paramètre « délai médian de dispensation » ne prend pas en compte l'observance des patients. Le postulat étant que chaque antibiotique dispensé a été par la suite administré.

⁸³ INSEE. Démographie. 2019. Consultable à l'adresse : <https://www.insee.fr/fr/accueil>, Consulté le 15 août 2019 (1 page)

Aussi, les cas aberrants présentés dans une partie précédente peuvent avoir pour origine le recyclage des dossiers par la Sécurité Sociale ou des erreurs de facturation par le pharmacien d'officine. Cela peut avoir pour conséquence de modifier les résultats à la hausse, notamment pour le paramètre « nombre de boîtes dispensées ». Cependant, le recyclage de dossiers ne concerne qu'un très faible pourcentage des résultats de l'étude et est relativement peu significatif.

1.3.2. Biais constatés pour l'enquête « pharmacies d'officine »

Les données récoltées auprès de la Sécurité Sociale concernent le département des Bouches-du-Rhône, alors que les données issues du questionnaire se rapportent à la région Marseillaise (Bouches-du-Rhône et départements alentours). La population cible est donc beaucoup plus importante et la mise en parallèle des données doit être réalisée avec réserve.

Par ailleurs, dans le cadre du bon usage des antibiotiques, l'observance des patients au traitement est primordiale. Elle est dans ce contexte difficile à évaluer, mais comme les antibiotiques prescrits sont de dernier recours, et indiqués dans des cas sévères, elle devrait être maximale. De plus, leur caractère injectable simplifie la question de l'observance puisque l'administration est le plus souvent réalisée par un infirmier. Le bon usage concerne donc peu le patient (sauf en cas de refus des soins) mais principalement le trio prescripteur-pharmacien-infirmier. Cette étude avait donc pour postulat que tout antibiotique prescrit et dispensé a été administré au patient.

2. Argumentation

Ce travail a pour objectif de répondre à la question suivante : La sortie de la réserve hospitalière de ces spécialités est-elle vraiment justifiée ?

En effet, les données récentes indiquent une absence de diminution des infections à EBLSE. La mise à disposition en ville de ces antibiotiques améliore-t-elle la situation ?

2.1. Arguments en faveur du maintien de la mise à disposition en ville

Les aminosides et les carbapénèmes sont des antibiotiques de dernier recours, leur mise à disposition dans le milieu communautaire a permis d'étendre l'arsenal thérapeutique des professionnels de santé de ville dans le traitement de certaines infections, notamment les infections urinaires.

L'objectif principal étant de faciliter l'accessibilité de ces médicaments aux patients ambulatoires en cas d'antibiothérapie prolongée en sortie d'hospitalisation, et surtout, pour l'Amikacine, chez les patients atteints de mucoviscidose.

De plus, leur disponibilité en ville évite aux patients non hospitalisés de se déplacer dans les rétrocessions des centres hospitaliers souvent éloignées de leur domicile et permet une dispensation immédiate dans leur officine de proximité.

Dans le but de garantir l'encadrement de leur utilisation et le respect du bon usage, la prescription hospitalière a été conservée pour la primo-prescription et le renouvellement de la plupart des spécialités, à savoir l'Amikacine, l'Imipenem/Cilastatine et le Méropenem.

Par ailleurs, cette mise à disposition en ville s'inscrit dans une logique de réduction des dépenses du secteur hospitalier pour les déplacer vers le secteur de ville.

D'autre part, les conditionnements unitaires proposés pour la Gentamicine, la Nebcine® et l'Imipenem/Cilastatine sont satisfaisants puisque le nombre exact d'unités nécessaires pour couvrir la durée du traitement est dispensé, ce qui évite le gaspillage de médicaments et augmente leur sécurité d'emploi.

Enfin, les résultats montrent d'une façon générale le respect de l'urgence de la thérapie, avec un délai médian de dispensation nul.

Les données indiquent également qu'une majorité d'infections traitées concernent les patients adultes, ce qui permet d'émettre l'hypothèse que les patients d'âges extrêmes sont directement traités en milieu hospitalier.

2.2. Arguments mettant en doute le maintien de la mise à disposition en ville

La sortie du milieu hospitalier de ces antibiotiques fait craindre une augmentation des résistances dans le cas d'un usage non raisonné.

En effet, les résultats démontrent que les durées de traitement des aminosides sont trop longues (souvent supérieures à 5 jours) et par conséquent non conformes aux recommandations, du fait du risque accru de toxicités. Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique est d'ailleurs recommandé en cas de traitement supérieur à 5 jours. Les données n'indiquent pas si sa réalisation a eu lieu, d'autant que la majorité des prescriptions est issue de la ville. La question de la réalisation des examens microbiologiques avant usage de ces spécialités peut également être soulevée. Or, en rétrocession, la dispensation des antibiotiques est conditionnée à la présentation d'un antibiogramme si le prescripteur n'est pas hospitalier.

De même, dans le cas des aminosides, la voie d'administration est trop souvent détournée, avec un fort recours à l'aérosolthérapie hors-AMM ou à la voie IM qui n'est pas la voie à privilégier.

Les résultats indiquent également qu'un nombre trop conséquent de prescriptions d'aminosides et de carbapénèmes (Amikacine et Imipenem/Cilastatine) est issue de la médecine de ville et principalement des médecins généralistes, ce qui semble aberrant pour des spécialités à prescription hospitalière. Celles-ci ont également été dispensées par le pharmacien d'officine.

Aussi, le nombre de boîtes dispensées en officine est souvent incorrect, avec un pourcentage d'erreur significatif, mais qui peut être en lien avec un fractionnement de facturation ou un arrêt prématuré du traitement par le patient.

D'autre part, concernant la dispensation des aminosides et carbapénèmes dans le contexte hospitalier, les praticiens de ce secteur disposent de meilleures connaissances de ces traitements, en lien avec leur formation, leur habitude de maniement de ces produits et leurs contacts plus fréquents avec les pathologies de leurs indications.

La sortie de réserve hospitalière de ces antibiotiques implique une dispensation par le pharmacien d'officine. Ce dernier est cependant moins bien formé sur ces antibiotiques et les pathologies dans lesquelles ils sont indiqués, d'où la nécessité de la formation continue relative aux nouvelles molécules issues du milieu hospitalier, de plus en plus nombreuses en ville.

Les résultats du questionnaire précédent indiquent néanmoins que ces molécules sont peu dispensées en ville, et leur faible maniement limite les connaissances des officinaux.

Il est à noter que le nombre d'outils d'aide au bon usage des antibiotiques est beaucoup plus conséquent en milieu hospitalier qu'en ville. Comme le montre les résultats du questionnaire, les connaissances des officinaux sont assez générales et ils utilisent le plus souvent des référentiels tels que le Vidal et le Dorosz, et non des fiches spécialisées. Les officinaux disposent toutefois de certaines notions concernant les effets indésirables des aminosides, ce qui est positif compte tenu de leur toxicité.

Par ailleurs, ces antibiotiques particuliers nécessitent une connaissance approfondie du terrain du patient, et il est plus aisé en milieu hospitalier de consulter son dossier et d'avoir accès à son bilan biologique, notamment pour apprécier sa fonction rénale et valider les posologies prescrites. Dans la pratique de ville, l'interrogatoire du patient est peu significatif et ne fournit que trop peu de renseignements, de même que le Dossier Pharmaceutique (DP) encore trop peu utilisé de façon systématique en France.

Aussi, l'impossible vérification des indications et de l'antibiogramme en ville ne contribuent pas au bon usage des antibiotiques.

De plus, la connaissance des antécédents du patient est nécessaire, du fait de la toxicité rénale des aminosides et le pharmacien d'officine n'a pas toujours accès à cette information. La consultation du DP est donc primordiale pour notifier les possibles co-prescriptions de traitements néphrotoxiques.

La coopération interprofessionnelle est aussi plus importante au sein des établissements de santé puisqu'il existe des logiciels de coopération qui facilitent le partage d'informations entre les services prescripteurs et les pharmaciens de la PUI. Cette coopération médecine/pharmacie n'est pas aussi développée en ville.

De plus, la sortie de la réserve hospitalière de ces antibiotiques éloigne le patient des prescripteurs initiaux (spécialistes) et la question de l'intérêt de leur dispensation en ville peut être posée, dans un contexte où la prescription de certaines spécialités est uniquement hospitalière. Ces molécules sont des antibiotiques de dernier recours, et les résultats précédents ont démontré une dérive de prescriptions par des médecins généralistes de ville. Il ne semble pas que cela ait fait l'objet de contrôles par la Sécurité Sociale. Cela soulève donc la question du contrôle des indications en ville. En effet, des prescriptions dans de mauvaises indications pourraient constituer une perte financière pour la Sécurité Sociale, en plus de constituer un mésusage.

Par ailleurs, la prescription hospitalière des aminosides est le plus souvent associée au STP réalisé dans le laboratoire de Pharmacocinétique *in situ*, afin d'adapter les doses administrées et de limiter l'apparition de toxicités rénales. Qu'en est-il de la ville ?

En outre, comme cela a été indiqué précédemment, les conditionnements de l'Amikacine (boîte de 20) et du Méropenem (boîte de 10) sont non unitaires. Ces types de conditionnements ne semblent pas trouver de justification en médecine de ville. En effet, ces molécules ont conservé leurs conditionnements hospitaliers originels, mais les résultats précédents démontrent que ceux-ci constituent une perte financière pour la Sécurité Sociale. Pour l'Amikacine, le conditionnement en boîte de 20 n'est pas approprié, pour une molécule qui est une des plus récentes sorties de la réserve hospitalière. Il s'agit d'une aberration financière pour la Sécurité Sociale qui rembourse sur la base de 71,99€ les 20 ampoules pour le dosage de 500 mg, alors que seulement 30% (6/20) sont réellement administrées au patient.

De plus, ces boîtages ne semblent pas contribuer au bon usage des antibiotiques, dans un contexte où un amendement parlementaire propose d'évoluer vers la dispensation à l'unité (bien qu'il ne concerne *à priori* pour le moment que la voie per os).

Le conditionnement unitaire se rapproche de la démarche de dispensation à l'unité proposée par le ministère de la Santé en 2014 et il semblerait plus approprié pour ces molécules, du fait de la limitation du gaspillage des médicaments non-utilisés et leur risque d'accumulation dans les armoires à pharmacie familiales. Cela soulève donc la problématique de la sécurisation du circuit des médicaments.

Dans le même temps, sur la base de 20 ampoules à 71,99€ pour le dosage de 500 mg, le prix unitaire serait de 3,60€, ce qui offrirait quasiment la même marge au pharmacien d'officine, tout en réduisant l'impact sur les comptes de la Sécurité Sociale.

L'adaptation de conditionnement concerne également le Méropenem, pour lequel la commercialisation d'un conditionnement de 20 unités serait plus adapté aux durées de traitement et aux posologies usuellement prescrites. Bien qu'en termes de Santé Publique et de sécurisation du circuit du médicament, le conditionnement unitaire soit celui vers lequel tous les anti-infectieux devraient évoluer.

D'autre part, bien que son prix soit plus élevé que celui de l'Imipenem/Cilastatine, le Méropenem présente moins d'effets indésirables, avec notamment moins de risque de convulsions et une meilleure tolérance. Le recours à cette molécule est donc plus intéressant en ville, bien que la différence de prix unitaire soit plus favorable à la prescription d'Imipenem/Cilastatine.

2.3. Conclusion des études

Ces études ont démontré que le circuit de ces molécules apparaît peu clair pour un professionnel de terrain. En effet, la Nebcine® et la Gentamicine sont les seuls aminosides présents de façon historique en ville ; l'Amikacine est commercialisée en ville avec deux dosages (250 mg et 500 mg) alors qu'en milieu hospitalier existe également le dosage à 1000 mg. Il est d'ailleurs étonnant que ce dernier dosage ne soit pas disponible en ville. En effet, le schéma posologique préférentiel est celui de la dose unique journalière. Les nouvelles recommandations préconisent des posologies plus élevées, entre 15 et 30 mg/kg, ce qui correspond pour un patient de 70kg à une dose de 1000 mg. Au lieu de mettre à disposition l'Amikacine 500 mg en conditionnement de 20 unités, un conditionnement unitaire d'Amikacine 1000 mg aurait été plus opportun. De plus, seules la Nebcine® et la Gentamicine ne sont pas soumises à la prescription hospitalière. De même, le Méropenem et l'Imipenem/Cilastatine sont disponibles en ville et l'Ertapenem est dispensé dans les rétrocessions, et tous sont soumis à la prescription hospitalière.

Les laboratoires pharmaceutiques et l'ANSM décident du circuit de dispensation d'une spécialité, en prenant en compte son impact financier. Une molécule commercialisée en ville bénéficie ainsi d'une diffusion plus large, ce qui augmente le nombre de ventes du laboratoire mais aussi le nombre de remboursements par la Sécurité Sociale. Un arbitrage est donc nécessaire pour trouver un juste milieu.

De plus, l'absence d'études sur l'usage de ces antibiotiques en pratique est à noter, de même que le faible développement d'outils d'aide au bon usage. Peu de fiches à destination des prescripteurs de ville sont disponibles et leur diffusion ne semble pas être suffisante. La question de leur facilité d'accès et de consultation peut donc être posée, tout comme celle de la place de ces molécules dans la formation continue.

Aussi, une proposition pourrait être émise, qui aurait pour but de renforcer le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage des antibiotiques en lui conférant la possibilité de valider la prescription sur contrôle de l'antibiogramme à l'officine.

En conclusion, une majorité de problèmes de mésusages a été mise en évidence avec les aminosides, bien plus qu'avec les carbapénèmes, concernant le type de prescripteur, la durée de traitement, les co-prescriptions, la voie d'administration. La question d'un retour en arrière, avec une dispensation à nouveau limitée à la rétrocession peut être envisagée pour ces spécialités au vu des différents éléments.

3. Perspectives et ouvertures

3.1. Mise en place d'une ligne téléphonique à l'IHU Méditerranée Infection

Les résultats de l'étude précédente ont montré un nombre important de prescriptions inappropriées (concernant le type de prescripteur, la durée de prescription et la voie d'administration), mais aussi des erreurs de dispensation dans les pharmacies d'officine.

Pour pallier cette situation, l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée de Marseille en région PACA propose une ligne téléphonique, qui met en relation un infectiologue hospitalier et un praticien de ville (spécialiste ou généraliste) afin de répondre à une problématique chez un patient ambulatoire. Cette ligne peut également être utilisée par le pharmacien d'officine en cas d'incertitudes lors de la dispensation d'un antibiotique.

Son numéro est le suivant, « IHU Conseil Anti-infectieux » : **04.13.73.23.23**

3.2. Proposition de fiches pratiques à destination des pharmaciens d'officine

La proposition de fiches pratiques à destination des pharmaciens d'officine s'inscrit dans le contexte évoqué précédemment, où le pharmacien d'officine dispense peu ces spécialités et dispose d'une connaissance superficielle à leur sujet, ce qui a été confirmé par les résultats du questionnaire « pharmacies d'officine ».

Ces fiches se veulent claires et synthétiques et rappellent des points essentiels tels que la posologie, le spectre d'action, les principales indications, les principaux effets indésirables et les toxicités majeures, ainsi que les modalités de bon usage.

La connaissance de ces molécules demeure néanmoins importante, du fait de leur place dans la stratégie thérapeutique en tant qu'antibiotiques de dernier recours, bien qu'elles soient faiblement dispensées.

Ces fiches pratiques sont proposées ci-après.

LES AMINOSIDES

*D'autres molécules sont disponibles en rétrocession

Disponibles en ville* : (voie IV)

Amikacine (Amikacine Ge®) 15-30 mg/kg/j
Gentamicine (Gentamicine Ge®) 3-8 mg/kg/j
Tobramycine (Nebcine®) 3-8 mg/kg/j

Large spectre
d'action

Indications :

Amikacine → médicament soumis à
Prescription Hospitalière (PH)

Traitements probablistes des infections à risque
(infections nosocomiales tardives, sur corps étranger)

Sujets à risque (immunodéprimés en sepsis sévère,
nouveau-nés, mucoviscidose)

Infections urinaires

Listérioses et méningites à *L. monocytogenes*

Infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas*
aeruginosa, *Acinetobacter spp.*, entérobactéries
sécrétrices d'une céphalosporinase

Administration : 1 injection IV quotidienne

Effets indésirables :

Toxicité rénale
(réversible)



Toxicité vestibulo-cochléaire
(souvent irréversible)



Association à d'autres molécules
néphrotoxiques, âge avancé,
insuffisance rénale, doses élevées
ou pluriquotidiennes

Association à d'autres molécules
oto-toxiques, traitements
prolongés, âge, administrations
pluriquotidiennes

Réévaluation 48-72h après la prescription

Suivi Thérapeutique Pharmacologique si traitement > 5 j

Voie SC non
recommandée

Interactions médicamenteuses :



- CI : Céfaloridine, Dérivés du platine
- Association synergique : β -lactamines, Fosfomycine, Fluoroquinolones, Macrolides
- Médicaments néphrotoxiques : Ciclosporine, Tacrolimus, Diurétiques de l'anse, Amphotéricine B

Sources :

➤ Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable, AFSSAPS 2011

AÉROSOLTHÉRAPIE

LES CARBAPÉNÈMES

*Molécule dispensée par la rétrocession

Médicaments soumis à **Prescription Hospitalière (PH)**

Disponibles en ville : (voie IV)

Imipénèm-Cilastatine (Tienam®) 2-3g/j

Méropénèm (Méronem®) 3g/j

Ertapénèm* (Invanz®) 1g/j

Très large spectre d'action

2-3 perfusions IV/j

2-3 perfusions IV/j

1 perfusion IV/j

Indications :

Imipénèm
Infections sévères d'origine hospitalière dues à des germes résistants

Méropénèm
Infections sévères (infections respiratoires basses, abdominales)

Ertapénèm
Infections sévères (pneumopathies communautaires, infections intra-abdominales, gynécologiques aiguës, de la peau, des tissus mous ou du pied diabétique)

Adaptation posologique à la fonction rénale

Effets indésirables :

- ❖ **Hypersensibilité** → Eruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke
- ❖ **Troubles digestifs** → Diarrhées, nausées, vomissements, candidoses digestives
- ❖ **Convulsions & Confusions** → En cas de surdosage ou de posologie élevée chez l'insuffisant rénal

Réévaluation 48-72h après la prescription

⚠ Voies IM et SC non recommandées

Sources :

- Recommandations de bon usage des carbapénèmes, R. Gauzit, L. Guttmann, C. Brun-Buisson, V. Jarlier, B. Fantin, pour la commission des anti-infectieux de l'APHP

Principales contre-indications :

- Hypersensibilité aux carbapénèmes
- Réaction à la pénicilline

Interactions médicamenteuses :

- Prudence en cas d'associations :
Valproate, Divalpromide, Probenécide, Vaccin oral vivant contre la Typhoïde, Ganciclovir-Valganciclovir

3.3. Étude complémentaire – Les aminosides : une bonne utilisation pas toujours assimilée

Les résultats de l'étude menée précédemment sur le bon usage des aminosides (et des carbapénèmes) peuvent être mis en parallèle avec ceux de l'étude intitulée « Les aminosides : une bonne utilisation pas toujours assimilée⁸⁵ » menée dans la Pharmacie du Centre Hospitalier d'Ardèche Méridionale (ChArMe). L'enquête Nationale AMI-Spa 2013 et le manque d'homogénéité dans les prescriptions d'aminosides ont conduit à la réalisation d'un audit concernant la prescription d'aminosides au ChArMe.

Cet audit avait pour objectif de faire l'état des lieux des prescriptions d'aminosides et de contrôler leur conformité aux recommandations en matière de posologies, dosages sériques, durées de prescription, indications thérapeutiques et réévaluation de prescriptions.

Il comprenait une analyse, sur la période de février à mai 2014, de 122 prescriptions comprenant de la Gentamicine ou de l'Amikacine. La prescription de ces spécialités a été réalisée sur format papier, alors que les résultats biologiques ont été rendus par voie informatique.

Les résultats concernaient les services de chirurgie viscérale, chirurgie orthopédique, pneumologie et gériatrie. Les principales indications retrouvées étaient urinaires dans 27% des cas, digestives dans 20,5% des cas, pulmonaires dans 14,2% des cas et liées à un syndrome infectieux non identifié dans 12,3% des cas.

La répartition des prescriptions était la suivante, 47 concernaient l'Amikacine et 75 concernaient la Gentamicine.

Les données ont indiqué une discordance entre la durée d'administration des molécules et la durée de prescription validée par le pharmacien, avec 25% de concordance sur les 57 dossiers analysés. Ceci a pu constituer une limite de la validation pharmaceutique.

De plus, les aminosides ont été prescrits en monothérapie (1 prescription), en bithérapie (89 prescriptions) ou en trithérapie (31 prescriptions) sans relation avec l'indication thérapeutique ou la bactériologie. Aussi, une absence de désescalade thérapeutique a été relevée.

⁸⁵ Beau M, Lévy R. 16^e Journées Nationales d'Infectiologie 2015. Les aminosides : une bonne utilisation pas toujours assimilée. 2015. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/posters/2015-poster-JNI-BU_17.pdf, Consulté le 28 juillet 2020 (1 page)

Dans la majorité des cas (114/122), le dosage sérique n'a pas été réalisé et 16 prescriptions ont été effectuées sans prélèvement bactériologique.

Les modalités d'administration ont été plus ou moins bien assimilées par le personnel puisque 107/122 prescriptions d'injection quotidienne ont été mises en évidence. Cependant, une prescription avec une administration un jour sur deux, 10 prescriptions biquotidiennes, une prescription tri-quotidienne et 3 prescriptions le jour de la dialyse ont été relevées. Une majorité de prescriptions a néanmoins respecté la recommandation d'administration unique journalière.

Par ailleurs, 42% des prescriptions supérieures à 4 jours de traitement ont été identifiées sans justification dans le dossier médical. L'antibiothérapie était supposée être réévaluée au bout de 48 à 72h.

Sur les 75 prescriptions avec germe identifié, 40% auraient pu justifier une désescalade thérapeutique.

Les conclusions de cette étude ont rapporté des mésusages des aminosides relatifs aux posologies, aux modalités d'administration, aux dosages sériques, aux durées de traitement et à la réévaluation de l'antibiothérapie.

La proposition d'amélioration consistait en la diffusion des résultats de l'audit aux prescripteurs par voie électronique pour les sensibiliser, accompagnée de rappels sur le bon usage des aminosides⁸⁵.

Cette étude menée au sein du Centre Hospitalier d'Ardèche Méridionale en 2015 a identifié les mêmes problématiques de mésusages des aminosides que l'étude menée en région Marseillaise dans les pharmacies d'officine. Elle proposait également un rappel des modalités de bon usage de ces antibiotiques pour améliorer la pratique professionnelle et limiter le risque d'émergence de résistances et de toxicité chez le patient.

⁸⁵ Beau M, Lévy R. 16^e Journées Nationales d'Infectiologie 2015. Les aminosides : une bonne utilisation pas toujours assimilée. **2015**. Consultable à l'adresse : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/posters/2015-poster-JNI-BU_17.pdf, Consulté le 28 juillet 2020 (1 page)

CONCLUSION GÉNÉRALE

Aminosides et carbapénèmes sont des antibiotiques dont l'efficacité n'est plus à démontrer dans la prise en charge des infections compliquées. Leur récente mise à disposition en ville s'inscrit dans le cadre de la réduction des coûts de santé en milieu hospitalier et a pour volonté d'étendre l'accès aux antibiotiques à large spectre aux patients en sortie d'hospitalisation. Cependant, cette situation peut laisser présager la survenue de mésusages par défaut de connaissances des professionnels du milieu communautaire.

Dans ce contexte, ce travail de thèse a été effectué à l'échelle locale dans la région Marseillaise, avec pour objectif d'analyser la conformité aux recommandations de la prescription et de la dispensation de ces deux classes d'antibiotiques.

Les résultats ont démontré une non-conformité des prescriptions en matière de durée de traitement (souvent supérieure à 5 jours) et de voie d'administration, en particulier pour les aminosides. De plus, les prescriptions de certaines spécialités soumises à prescription hospitalière (Amikacine, Imipenem/Cilastatine, Méropenem) ont été réalisées par des médecins de ville. Un pourcentage significatif d'erreurs de dispensation en officine a également été relevé. Les données ont aussi mis en évidence que les officinaux disposent d'une connaissance peu approfondie de ces molécules.

Par ailleurs, l'emploi en milieu communautaire de conditionnements non unitaires, au vu des durées de traitement, semble constituer une perte financière pour la Sécurité Sociale et être source de gaspillage. La proposition de commercialisation de conditionnements unitaires pour toutes les spécialités pourrait être émise.

Le pharmacien d'officine et le médecin généraliste sont des acteurs clés de la pratique professionnelle de ville. Ainsi, les anomalies mises en évidence peuvent être liées à un défaut de formation des prescripteurs et des officinaux. L'amélioration de la conformité des prescriptions est nécessaire pour assurer la conservation de l'efficacité de ces antibiotiques et la limitation de l'émergence des résistances qui constitue un réel problème de Santé Publique à l'heure actuelle. C'est pourquoi la formation continue relative aux nouvelles molécules commercialisées en ville et issues de la réserve hospitalière doit être accentuée, tout comme le développement d'une coopération médecin-pharmacien forte à l'instar du modèle hospitalier.

C'est dans ce cadre que des fiches pratiques à destination des pharmaciens d'officine et des prescripteurs ont été élaborées.

Ce travail de thèse pourrait néanmoins être complété par d'autres études réalisées à plus grande échelle dans le milieu communautaire, interrogeant les prescripteurs sur leurs pratiques de prescription, dans le but de confirmer le devenir de ces molécules en ville.

Pour s'assurer de la conformité des prescriptions, la connaissance des indications aurait également été nécessaire.

La question d'un retour de ces spécialités vers les rétrocessions des pharmacies hospitalières n'a pas été soulevée par les autorités de santé. Cependant, le nombre d'arguments remettant en question leur maintien dans l'arsenal thérapeutique de ville laisse supposer qu'en l'absence d'amélioration des pratiques de bon usage en milieu communautaire, cette situation peut être envisagée.

Le travail actuel de renforcement et de développement de la coopération ville-hôpital permettra certainement par la suite de mettre à disposition les molécules issues du milieu hospitalier en ville dans des conditions optimales, afin de contribuer à leur bon usage en matière d'efficacité et de sécurité. Les prochaines années confirmeront le devenir de ces antibiotiques en milieu communautaire.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de bon usage à destination des pharmaciens d'officine

**Questionnaire à destination des pharmaciens d'officine :
Bon usage des aminosides et des carbapénèmes en officine de
ville**

Nom de l'officine :

Typologie de la pharmacie :

- Proximité d'un hôpital : Oui Non
- Taille de l'officine : Petite taille Taille moyenne Grande taille
- Emplacement : Pharmacie de quartier Milieu rural
 Proximité d'un supermarché
- Appartenance à un : Oui, lequel ? Non
groupement

Adresse de l'officine :

Numéro de téléphone :

Dans le cadre de ma thèse d'exercice sur le **bon usage des aminosides et des carbapénèmes en officine de ville**, je sollicite votre aide pour répondre à ce questionnaire.

Celui-ci va me permettre de mieux appréhender les prescriptions et dispensations des aminosides (**Amikacine AMIKLIN®**, **Gentamicine GENTALLINE®**, **Tobramycine NEBCINE®**) et carbapénèmes (**Imipénème / Cilastatine TIENAM®**, **Meropénème MERONEM®**) injectables, et leurs recommandations, ainsi que leur usage en ville sur une période de 1 an, de janvier 2018 à décembre 2018.

Sa durée est de **10 min**.

1/ Rencontrez-vous fréquemment des problèmes de rupture grossiste ou rupture laboratoire avec ces produits ?

Oui

Non

Précisez SVP :

2/ Testez-vos connaissances sur les aminosides et carbapénèmes :



Quels sont les effets indésirables des aminosides ?

.....

Dans quels cas sont-ils indiqués ?

.....



Quels sont les principaux effets indésirables des carbapénèmes ?

.....

Dans quels cas sont-ils indiqués ?

.....



Quels référentiels utilisez-vous pour leur dispensation ?

.....

Merci pour vos réponses !

Orianne Persico – 5^e année,
Filière Officine,
Faculté de Pharmacie, Marseille

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.