



HAL
open science

Dispensation à l'unité des antibiotiques à l'officine et bon usage

Théo Paraponaris

► **To cite this version:**

Théo Paraponaris. Dispensation à l'unité des antibiotiques à l'officine et bon usage. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03544141

HAL Id: dumas-03544141

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03544141v1>

Submitted on 26 Jan 2022

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

THESE D'EXERCICE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 20 OCTOBRE 2021

PAR

Mr **Théo PARAPONARIS**
Né le 4 Mars 1993 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR
LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Dispensation à l'unité des antibiotiques à
l'officine et bon usage**

JURY :

Président : Pr Laurence CAMOIN-JAU

Membres : Dr Manon ROCHE
Dr Nathan ANEZIN



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, BIO-PHARMACIE 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 CRYPTOLOGIE, 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-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	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

Merci à vous Madame Laurence Camoin-Jau de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre attention et votre gentillesse, que ce soit sur les bancs de la fac ou en dehors.

Merci à vous Madame Manon Roche d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse il y a maintenant près de 4 ans et d'avoir eu la patience de me voir finaliser ce projet. Merci pour vos conseils, votre écoute et tout le temps accordé à ce travail.

Tout d'abord merci à toi Bruno d'avoir pu rendre ce projet réalisable et d'avoir eu la gentillesse de partager tes travaux.

Merci à mes parents sans qui je n'en serai sûrement pas là aujourd'hui. Votre fils est brillant (enfin ça c'est vous qui le dites...) grâce à vous ! Merci de m'avoir accompagné et donné les moyens d'arriver à mes ambitions mais surtout d'être des parents parfaits. Et merci papa pour tout le temps passé à m'aider pour l'écriture de cette thèse.

Merci ma Marraine d'être si attentionnée et bienveillante avec moi. Je suis fier de pouvoir accomplir et partager cette étape à tes côtés, comme toutes les précédentes et les futures à venir. Merci Pascal pour le service côtes de bœuf impeccable, je recommande !

Merci à ma famille, tontons, taties, cousins, cousines, Marion, Karim, Annie, Patrick, Claudie, Robert, Alice, Kevin, pour tous ces moments de fêtes et de rires partagés tous ensemble.

Merci à vous Alain, Lisa, Cathy, Patrick, Joseph, Angèle, de m'avoir fait une place auprès de vous. Je suis très content de pouvoir faire partie de la famille. Sans oublier Mimi bien sûr !

Merci à vous Madame Salamon de m'avoir lancé sur la voie, formé, et fait confiance lors de mes premières années. Ce fut un réel plaisir ! Merci d'avoir contribué à faire de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

Merci Marie d'avoir supporté mon épaisse chevelure au comptoir pendant près de 4 ans. J'ai eu la chance d'y découvrir une amie. Je n'en garderai que de bons souvenirs. Félicitations pour ton nouveau départ et le Monsieur, puis tonton comme disait Giorgio, est enfin docteur !

Merci à mon équipe du Plein Sud...nos moments tous ensemble resteront impérissables et me manqueront... je suis fier d'avoir pu être votre cadre de vélo. Merci Manu pour nos moments de rigolades et folies, merci Carole pour ta bonne humeur et ta gentillesse inébranlable, et bien sûr merci à toi Marie-Thérèse pour tout (mais surtout les matins).

Merci Christophe et encore merci à toi Céline, pour toute votre générosité. J'ai eu la chance de croiser votre route...et je ne suis plus près d'oublier le chemin maintenant ! Je ne vous remercierai jamais assez !

Merci à toute l'équipe du Grand Jardin de m'avoir accueilli. J'espère que le meilleur est à venir, si possible avec moins de cotons tiges, mais toujours autant de sympathie.

Merci aux frisbees ! la famille s'est agrandie maintenant, la relève est assurée. A nos prochaines soirées, escapades, moments de folies, toujours sous contrôle bien sûr. Un merci particulier à toi Elodie : je n'ai pas oublié, j'inspecte tous les jours au comptoir!

PS : interdiction d'envoyer quoi que ce soit ce soir !

Merci à vous les filles, Clémence, Estelle, Lina, Charlotte et Hakima de pouvoir encore partager des moments complices tous ensemble comme au bon vieux temps.

Merci à ma Bostonienne pour tous tes encouragements et ton soutien. Bienvenue dans ta nouvelle vie !

Merci à toute ma bande de pharma ! l'aventure n'aurait jamais été la même sans vous... Vous serez donc restez jusqu'au bout même après 4 ans de longue attente ! Je peux tous vous citer on a le temps maintenant : merci Fleur (un surnom me venait en tête mais je t'en fais grâce, tu vas me crier !), merci Jade et merci au meilleur chirurgien triathlète, j'ai nommé Baptiste. Merci à vous les tahitiennes Mathilde et Célia, l'île paraît presque aussi fabuleuse que vous ! Merci à toi Léa, la plus grande décoratrice de galets (en Grèce tu serais une star), et merci à l'autre meilleur chirurgien que je connaisse, merci André-Pierre. Merci à vous les jeunes mariés, Anne-Sophie et Edouard et encore félicitations. Et enfin merci Laura de convaincre Nathan de me faire jouer titulaire au foot à chaque fois (sinon c'est quoi le prénom ?!).

Merci à ma coach Mathilde, j'ai un peu de retard sur toi mais ça y est je t'ai rattrapée ! Attention à toi si tu t'échappes encore. Merci d'avoir toujours su garder un regard protecteur avec moi.

Merci à vous Bernard et Lydia pour vos conseils de la NASA. A vous Houston !

Merci à toi ma super méga giga fortiche Camille ! Tu étais là dès la première minute. Et 10 ans après ça y est. Bon on le savait qu'on y arriverait c'était pas un secret pour nous, mais on va la jouer modeste. Merci d'avoir toujours été présente de près ou de loin.

PS : je porte tes chaussettes de contention tous les jours !

Merci à toi Clémentine, on n'est toujours pas millionnaires mais restons patients comme pour la thèse, ça viendra ! Merci pour tous nos moments passés au lycée, à la fac, nos appels à distance, les nuits de révisions épiques chez toi, nos soirées et j'en passe. Merci de continuer à me garder une petite place dans ton planning surchargé de ministre lors de tes apparitions à Marseille. Ca y est je vais pouvoir venir te rendre visite à Paris maintenant !

Merci à mes 3 tortues ! à nos journées bateaux sans bateaux, nos brésiliennes incroyablement nulles sur le sable corse, nos rires, nos coups de folies, sans oublier ce moment sur le mont Fuji... Des amis comme ça, c'est rare. Bon, en même temps, trouver un artiste encadreur réalisateur dégarni comme mon vieux gros bébé ou un coiffeur végan guitariste comme mon bibou, ou encore un électricien carabinier pianiste comme mon Francky, c'est compliqué à trouver. Restez les mêmes.

Cooorsica !

Merci à mes frères ! enfin... je ne sais pas si je dois vraiment dire merci mais foutu pour foutu ! Merci au Docteur Mananganaro, le seul et l'unique capable qui serait toujours capable de quitter la villa des cœurs brisées pour ses amis malgré les bâtons dans les roues qui lui ont été mis sur le chemin de l'amour, mais aussi créateur du jus. Merci au plus grand DJ de la Pharmacie de la Poste (en même temps, il a juste à mettre la radio) de toujours mettre le feu au platine quitte à se sacrifier et nous faire une hypoglycémie pour nous faire passer une bonne soirée. Merci au plus grand des tacticiens, techniciens, statisticiens, mécaniciens, roi de la contrée, j'ai nommé le Coach, de continuer à bien vouloir nous faire croire qu'on est des grands footballeurs. Le travail finira par payer. Et merci au déchu Duc de la Pounche, fils de coron et fidèle de Frodon, ancien roi du caps, de nous partager ses secrets de recette du rosé piscine.

A mon coton tige, la boucle est bouclée. Je ne te remercierai jamais assez pour ta présence et ton soutien à toute épreuve. J'ai la chance de pouvoir compter sur une amie comme toi. J'espère que tu reviendras vivante de ton périple au milieu des ours et des baleines pour que l'on puisse fêter ça ensemble.

Merci à mon petit frère Nino, le plus grand des ninjas judokas. J'espère que tu seras fier de moi et que j'aurai droit à quelques bisous. Merci de me laisser encore gagner un petit peu à Fifa. Ton frère qui t'aime ! Rendez-vous sur le terrain de padel maintenant !

Et enfin merci à toi Juliana. Le chemin pris à tes côtés ne cesse d'apporter du bonheur, des rires, des surprises et de l'émotion. Ta joie de vivre, ta simplicité et ton aide de tous les instants ont permis de m'épanouir, et je suis plus qu'heureux de pouvoir avancer à tes côtés. Tu as parfaitement réussi ta thèse toi aussi. Comme tout le reste finalement. Merci à la plus belle.

Merci à tous ceux que je n'ai pas cités, merci du fond du cœur.

A la mémoire d'Audrey et de Mamie Mireille.

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

Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE 1. EVOLUTION DES RESISTANCES BACTERIENNES ET CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE	3
1. BACTERIES, ANTIBIOTIQUES, ECOLOGIE ET RESISTANCES	3
1.1. <i>Résistance naturelle ou acquise</i>	3
1.2. <i>Pression de sélection et diffusion des résistances</i>	6
1.3. <i>Impasses thérapeutiques</i>	9
2. EPIDEMIOLOGIE DES RESISTANCES BACTERIENNES	10
2.1. <i>Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE)</i>	11
2.1.1. Densité d'incidence	11
2.1.2. Espèces bactériennes	14
2.1.2.1. <i>Escherichia coli</i>	14
2.1.2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	19
2.1.3. Milieu hospitalier et communautaire	25
2.2. <i>Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)</i>	26
2.2.1. Espèces bactériennes	28
2.2.2. Evolution et diffusion	28
2.3. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	33
2.4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35
2.5. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méricilline (SARM)	38
2.6. <i>Enterococcus faecium</i> résistant aux glycopeptides	41
2.7. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : exemple de diminution de l'arsenal thérapeutique	45
3. MOBILISATION SANITAIRE MISE EN PLACE	46
3.1. <i>Sensibilisation des patients et bon usage du médicament</i>	47
3.2. <i>Amélioration des pratiques professionnels</i>	53
3.2.1. Recommandations de bonnes pratiques et variabilité des pratiques de prescription	55
3.2.2. Utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique et prescription d'antibiotiques	57
3.2.3. Formation et information des professionnels de santé	58
3.2.4. Evaluation et amélioration des pratiques professionnelles en milieu ambulatoire	59
3.2.5. Réévaluation des antibiothérapies	60
3.2.6. Démarche d'évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé	61
3.3. <i>Suivi épidémiologique et orientation de la recherche contre les antibiorésistances</i>	64
3.3.1. Une incitation financière faible pour la recherche-développement de nouvelles molécules	64
3.3.2. La réorganisation nécessaire de la recherche	65
3.3.3. La nécessité d'améliorer la connaissance et la surveillance des phénomènes d'antibiorésistance	66
3.3.3.1. Des réseaux de surveillance à développer	66
3.3.3.2. L'étude Burden BMR	68
4. LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE	70
4.1. <i>Place de la consommation française en Europe</i>	71
4.2. <i>Répartition et évolution de délivrance d'antibiotiques en France</i>	73

4.2.1. Poids des antibiotiques dans les médicaments délivrés en officine de ville.....	73
4.2.1. Evolution en valeur	75
4.2.2. Evolution en volume	77
4.2.1. Evolution du prix moyen	77
4.3. <i>Antibiotiques critiques</i>	79
4.3.1. Amoxicilline-Acide Clavulanique	81
4.3.1. L'Amoxicilline.....	82
4.3.2. Céphalosporines de troisième et quatrième génération.....	84
4.3.3. Les carbapénèmes	87
4.3.4. La Colistine.....	88
4.3.5. Les fluoroquinolones.....	89
4.4. <i>Autres antibiotiques non critiques</i>	91
5. UN NOUVEL ACTE PHARMACEUTIQUE A L'ESSAI.....	93
5.1. <i>Expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques en officine</i>	93
5.2. <i>Place et rôle du pharmacien</i>	94
5.3. <i>Prescription, conditionnement et surplus d'unités</i>	95
5.4. <i>Rationalisation de la dépense de pharmacie</i>	99

**PARTIE 2. DISPENSATION A L'UNITE DES ANTIBIOTIQUES A L'OFFICINE :
MOTIVATIONS, ESPOIRS ET FREINS102**

1. RESULTATS PRINCIPAUX D'UNE EXPERIMENTATION NATIONALE	102
1.1. <i>Populations étudiées et designs d'enquêtes</i>	103
1.1.1. Recrutement des patients	103
1.1.2. Enquête téléphonique patient.....	104
1.1.3. Enquête pharmacie	105
1.2. <i>Principales caractéristiques</i>	105
1.2.1. Caractéristiques des pharmacies participantes.....	105
1.2.2. Caractéristiques des effectifs officinaux.....	107
1.2.3. Caractéristiques des patients recrutés.....	107
1.3. <i>Protocole de la délivrance à l'unité des antibiotiques</i>	107
1.4. <i>Résultats de l'expérimentation</i>	108
1.4.1. Acceptation et refus par les patients.....	108
1.4.1.1. Refus et démographie	109
1.4.1.2. Refus et niveau de revenus.....	110
1.4.1.3. Refus et genre.....	112
1.4.1.4. Refus et âge.....	112
1.4.1.5. Refus en fonction de l'antibiotique	113
1.4.2. Opinions des patients sur la DAU.....	114
1.4.2.1. Opinions défavorables sur la délivrance à l'unité des antibiotiques	114
1.4.2.2. L'automédication.....	115
1.4.2.2.1. Enseignements de l'expérimentation de dispensation à l'unité	115
1.4.2.2.2. Demande d'antibiotiques hors prescription médicale au comptoir de l'officine	118
1.4.2.2.3. Patients auto-prescripteurs.....	120
1.4.2.2.4. Patients rompus à l'usage des traitements antibiotiques	120
1.4.2.2.5. Rôles du pharmacien face à la demande spontanée d'antibiotiques ...	125
1.4.2.2.6. Délivrances d'antibiotiques et antibiorésistances	125
1.4.2.3. Traçabilité des médicaments	127
1.4.2.4. Le conditionnement en boîtes	131
1.4.2.5. La perte de comprimés.....	136

1.4.2.6. Autres motifs.....	138
2. RESULTATS D'UNE ENQUETE ORIGINALE CONDUITE EN OFFICINE DE VILLE.....	139
2.1. <i>Matériel et méthode</i>	140
2.1.1. Enquête.....	140
2.1.2. Exploitations statistiques.....	141
2.2. <i>Description de l'échantillon des répondants</i>	141
2.3. <i>Opinions et comportements envers la consommation d'antibiotiques</i>	142
2.4. <i>Connaissances et expériences des résistances bactériennes</i>	146
2.5. <i>Disposition à la dispensation à l'unité des antibiotiques</i>	148
2.6. <i>Les motivations des patients pour la DAU des antibiotiques</i>	153
2.6.1. Réduction du gaspillage.....	153
2.6.2. Réduction des dépenses de santé de l'Assurance-Maladie.....	154
2.6.3. Réduction de la pollution antibiotique environnementale et réduction des résistances bactériennes.....	154
2.6.4. Contribution à la santé publique et amélioration de la qualité de vie personnelle.....	155
2.6.5. Confiance accordée au professionnel de santé.....	155
2.6.6. Diminuer le nombre de médicaments stockés au domicile et réduire l'encombrement des boîtes au niveau du rangement.....	156
2.6.7. Aide à l'observance du traitement.....	157
2.7. <i>Limites</i>	157
3. OPINIONS ET RETOUR D'EXPERIENCE DU PERSONNEL DE PHARMACIE SUR LA DELIVRANCE A L'UNITE DES ANTIBIOTIQUES.....	158
3.1. <i>Description du personnel de pharmacie participant</i>	158
3.2. <i>Opinions sur la délivrance à l'unité des antibiotiques avant le début de l'expérimentation</i>	158
3.2.1. Acceptation de la délivrance à l'unité des antibiotiques.....	158
3.2.2. Principaux avantages et inconvénients cités.....	159
3.3. <i>Opinions sur la DAU et constats avant et après une année d'expérimentation pour les pharmacies expérimentatrices</i>	163
3.3.1. Diminution du nombre d'antibiotiques délivrés et réduction du gaspillage... 163	
3.3.2. Limitation de l'automédication et amélioration de l'observance.....	167
3.4. <i>Mesures de l'observance via le comptage des unités restantes</i>	169
3.4.1. Mesures de l'observance via le comptage des unités restantes.....	169
3.4.2. Mesure de l'observance par l'échelle de Morisky.....	173
3.5. <i>Limitation du temps consacré à informer le patient ou amélioration des conseils sur la prise du traitement</i>	175
3.6. <i>Augmentation des files d'attentes et ralentissement de l'activité</i>	181
3.7. <i>Les temps nécessaires à la DAU</i>	183
3.7.1. Comparaison des temps totaux de délivrance.....	184
3.7.2. Temps liés au déconditionnement et à la délivrance du nombre requis de comprimés.....	186
3.7.3. Temps requis par l'information du patient sur la DAU.....	187
3.7.4. Rangement supplémentaire pour la pharmacie et problèmes de gestion de stock	190
3.7.5. Réduction de la traçabilité du médicament.....	195
3.8. <i>Impact économique de la DAU des antibiotiques</i>	199
3.8.1. DAU et dépenses d'Assurance-Maladie.....	199
3.8.1.1. Effets sur les dépenses de médicaments à court terme.....	200
3.8.1.2. Effets sur les dépenses d'Assurance-Maladie à moyen et long terme... 202	

3.8.2. Impact sur les résultats économiques des officines.....	203
3.8.2.1. Impact sur le chiffre d'affaires	204
3.8.2.2. Impact sur les marges	205
3.8.2.3. Coût d'opportunité de la DAU et honoraire de dispensation spécifique	205
CONCLUSION.....	208
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	211
ANNEXE 1. REGISTRES-PATIENTS	226
ANNEXE 2. FICHES CONTACTS-PATIENTS	227
ANNEXE 3. QUESTIONNAIRE A DESTINATION DES PHARMACIES PARTICIPANTES	228
ANNEXE 4. QUESTIONNAIRE ADMINISTRE EN OFFICINE DE VILLE (ENQUETE AD HOC)	231
ANNEXE 5 : DISTRIBUTION DES REPONSES AUX DIFFERENTES QUESTIONS DE L'ENQUETE EN OFFICINE (ENQUETE AD HOC).....	235

Table des figures

Figure 1. Exemple de résistance acquise	4
Figure 2. Mécanismes d'action antibactériens	5
Figure 3. Mécanismes de résistance des bactéries	6
Figure 4. Phénomène de pression de sélection	7
Figure 5. Classification des bêta-lactamases	12
Figure 6. Densité d'incidence des EBLSE (pour 1000 journées d'hospitalisation, tous services)	13
Figure 7. Densité d'incidence des EBLSE (pour 1000 journées d'hospitalisation, 837 établissements sous surveillance permanente)	13
Figure 8. Répartition des sources d'EBLSE selon l'espèce d'entérobactérie	14
Figure 9. Densité d'incidence des EBLSE par E. coli (pour 1000 journées d'hospitalisation) et part dans le total des EBLSE (en %)	15
Figure 10. Répartition par espèce des bactéries responsables de bactériémies (en % du total)	17
Figure 11. Part des souches d'E. coli productrices de BLSE dans le total des souches étudiées	17
Figure 12. Sensibilité aux antibiotiques des souches d'E. coli responsables de bactériémies .	19
Figure 13. Densité d'incidence (pour 1000 journées d'hospitalisation) et part de K. pneumoniae dans le total des EBLSE (en %)	20
Figure 14. Densité d'incidence des bactériémies à principales espèces d'EBLSE (pour 1000 journées d'hospitalisation)	20
Figure 15. Diffusion des CTX-M	22
Figure 16. Sensibilité aux antibiotiques des souches de K. pneumoniae responsables de bactériémies	23
Figure 17. Résistances aux céphalosporines de troisième génération (en % des infections invasives à BLSE)	24
Figure 18. Signalements d'infections nosocomiales et d'entérobactérie productrice de Carbapénémase	29
Figure 19. Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases, 2004- 2015	29
Figure 20. Episodes impliquant des EPC en fonction des mécanismes de résistance impliqués, France, 2009-2016	32
Figure 21. Résistance aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte	34
Figure 22. Part de P. aeruginosa producteurs de BLSE et de carbapénémases	38
Figure 23. Pourcentage de SARM, France, 2002-2017	40
Figure 24. Nombre d'ERG et part des ERG dans le total des signalements d'infections associées aux soins reçus via le dispositif de signalement d'infections nosocomiales (SIN), France, 2001-2015	44
Figure 25. Fiche de non-prescription d'antibiotique	54
Figure 26. Fiche de prise en charge de la sinusite.....	56
Figure 27. Consommation d'antibiotiques dans l'Union Européenne en 2018 (classe ATC J01, DDJ/1000H/J, carte de gauche : ambulatoire, carte de droite : hôpital)	72

Figure 28. Evolution de la consommation d'antibiotiques (classe ATC J01, DDJ/1000H/J, ville et hôpital, France, 2000-2018	72
Figure 29. Nombre de boîtes de médicaments par habitant délivrées en officine de ville, antibiotiques et ensemble, France entière, 2002-2019	75
Figure 30. Evolution du prix moyen (€ courants) d'une boîte d'antibiotiques (ATB) et d'une boîte de médicaments (ensemble), France entière, 2002-2019	79
Figure 31. Evolution du prix moyen (€ constants 2002) d'une boîte d'antibiotiques (ATB) et d'une boîte de médicaments (ensemble), France entière, 2002-2019	79
Figure 32. Liste des antibiotiques critiques	80
Figure 33. Consommation de l'association amoxicilline-acide clavulanique (en DDJ/1000H/J) selon le lieu de délivrance, France, 2000-2015	82
Figure 34. Consommation de pénèmes (en DDJ/1000H/J), France, 2000-2015	87
Figure 35. Consommation de fluoroquinolones (en DDJ/1000H/J) selon le lieu de délivrance, France, 2000-2015	90
Figure 36. Consommation de macrolides, aminosides et tétracyclines en DDJ/1000H/J) selon le lieu de délivrance, France, 2000-2015	92
Figure 37. Consommation d'antibiotiques (en DDJ/1000H/J) en ville, France, 2018	102
Figure 38. Liste des antibiotiques considérés dans l'expérimentation de DAU de 2015	104
Figure 39. Taux de refus de participation à l'enquête des patients des pharmacies participantes	109
Figure 40. Taux de refus selon l'âge	112
Figure 41. Motifs du refus de la DAU	115
Figure 42. Part des patients conservant des boîtes d'antibiotiques non terminées à leur domicile	116
Figure 43. Motifs de crainte des antibiotiques.....	143
Figure 44. Destination des boîtes d'antibiotiques après usage	144
Figure 45. Motifs de conservation des boîtes d'antibiotiques	144
Figure 46. Fréquence de sollicitation d'un antibiotique auprès du médecin	145
Figure 47. Connaissance des résistances bactériennes	146
Figure 48. Sources mobilisées pour la connaissance des résistances bactériennes.....	146
Figure 49. Expériences de résistances bactériennes.....	147
Figure 50. Motifs d'acceptation de la dispensation à l'unité des antibiotiques	153
Figure 51. Disposition à la dispensation à l'unité par un pharmacien occasionnel	156
Figure 52. Degré d'accord des personnels de pharmacie avec la DAU des antibiotiques.....	159
Figure 53. Avantages et inconvénients de la DAU des antibiotiques perçus par les pharmaciens et préparateurs en pharmacie selon le degré d'accord avec la mesure	160
Figure 54. Avantages et inconvénients de la DAU des antibiotiques perçus selon la profession	161
Figure 55. Estimation par les pharmaciens et préparateurs en pharmacie du temps requis par la DAU des antibiotiques	163
Figure 56. La DAU réduit le nombre d'antibiotiques délivrés (accord/désaccord)	164
Figure 57. Nombre de comprimés d'antibiotiques délivrés en fonction de l'expérimentation de la dispensation à l'unité	164
Figure 58. La DAU réduit le gaspillage des unités restantes (accord/désaccord)	166
Figure 59. La DAU limite les comportements d'auto-médication (accord/désaccord)	168
Figure 60. Quantités de médicaments restant selon le statut de la pharmacie	170

Figure 61. Quantités de médicaments restant selon le statut du patient	171
Figure 62. Taux de non-observance selon le statut de la pharmacie	174
Figure 63. La DAU limite le temps consacré au patient (accord/désaccord)	177
Figure 64. La DAU nécessite de donner plus d'information sur le traitement (accord/désaccord)	178
Figure 65. La DAU réduit le temps consacré à informer le patient (accord/désaccord)	179
Figure 66. La DAU augmente les files d'attente (accord/désaccord)	182
Figure 67. La DAU ralentit l'activité (accord/désaccord)	182
Figure 68. Synthèse des écarts (en secondes) de temps nécessaires à la délivrance des antibiotiques, avec et sans DAU	189
Figure 69. La DAU augmente les problèmes de gestion des stocks (accord/désaccord)	190
Figure 70. La DAU engendre un rangement supplémentaire pour la pharmacie (accord/désaccord)	193
Figure 71. La DAU réduit la traçabilité du médicament (accord/désaccord)	195
Figure 72. La DAU fait réaliser des économies à l'Assurance-Maladie (accord/désaccord)	199
Figure 73. Coûts (en €) pour l'Assurance-Maladie de la dispensation de 100 comprimés d'Amoxicilline-Acide Clavulanique selon le mode de dispensation	201

Table des tableaux

Tableau 1. Proportion et prévalence des micro-organismes les plus fréquents	36
Tableau 2. Nombre de boîtes délivrées en officine de ville, antibiotiques et ensemble des médicaments, France entière, 2002-2019	74
Tableau 3. Base de remboursement et montants remboursés (en € courants), antibiotiques (ATB) et ensemble des médicaments, France entière, 2002-2019.....	76
Tableau 4. Base de remboursement et montants remboursés (en € constants de 2002), antibiotiques (ATB) et ensemble des médicaments, France entière, 2002-2019.....	78
Tableau 5. Part des antibiotiques critiques dans les médicaments antibiotiques présentés au remboursement, remboursés et dans le nombre de boîtes d'antibiotiques délivrés en officine de ville, France, 2002 et 2019	80
Tableau 6. Caractéristiques des pharmacies participantes	106
Tableau 7. Association de la disposition à la délivrance des antibiotiques à l'unité avec les variables de l'enquête	149
Tableau 8. Association de la disposition à la délivrance des antibiotiques à l'unité avec les variables de l'enquête	150
Tableau 9. Informations sur le traitement antibiotique données par le pharmacien au patient (en % des réponses)	180
Tableau 10. Décomposition du temps consacré à la délivrance d'antibiotiques	185
Tableau 11. Nombre de comprimés effectifs et théoriques délivrés dans le cadre d'une DAU en 2019	202

Table des encadrés

Encadré 1. Caractéristiques principales des répondants.....	142
Encadré 2. Opinions et comportement des répondants envers les antibiotiques	145
Encadré 3. Connaissances des antibiorésistances par les répondants	147
Encadré 4. Facteurs associés à la disposition des répondants à la DAU des antibiotiques....	152
Encadré 5. Faits saillants de la dispensation à l'unité des antibiotiques	167
Encadré 6. Observance du traitement et dispensation à l'unité des antibiotiques	175
Encadré 7. Temps et qualité du conseil du pharmacien d'officine	181
Encadré 8. Impact de la DAU sur les temps de délivrance	190
Encadré 9. Coûts évités par la dispensation à l'unité des antibiotiques	203
Encadré 10. Balance avantages-coûts de l'expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques pour la société (patients, pharmaciens, Assurance-Maladie).....	206
Encadré 11. Acceptabilité de la dispensation à l'unité des antibiotiques dans les deux enquêtes	207

Glossaire des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALD : Affection de longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

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

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

ATB : Antibiotique

BHRe : bactéries hautement résistantes

BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu

BMR : Bactérie multi-résistante

CIP : Code identifiant de présentation

CNAM-TS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques

DAU : Dispensation à l'unité

DDJ : Dose définie journalière

EBLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu

ECDC : European Center for Disease Prevention and Control

EPC : Entérobactéries productrices de carbapénèmases

ERG : entérocoques résistants aux glycopeptides

HAS : Haute autorité de santé

InVS : Institut national de veille sanitaire

JH : journée d'hospitalisation

LEEM : Les entreprises du médicament

OMS : Organisation mondiale de la santé

PLP : Protéine liant les pénicillines

PROPIAS : Programme national d'actions de préventions des infections associées aux soins

ROSP : Rémunération sur objectif de santé publique

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la Méricilline

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

TDRA : Test diagnostique rapide des antigènes

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

INTRODUCTION

Chaque année, depuis plus de vingt ans, une centaine de millions de boîtes d'antibiotiques sont consommées par la population française. La délivrance des antibiotiques dans les pharmacies d'officine françaises a pu ainsi représenter 4,8% des délivrances totales de médicaments en 2019 et 4% en 2020. L'usage de ces antibiotiques, aussi courant et ordinaire qu'il puisse paraître, a mis la population française en proie à un problème sanitaire d'ordre mondial, pointé par les instances sanitaires internationales : la résistance aux antibiotiques. En effet, selon les spécialistes infectiologues, les phénomènes d'antibiorésistance menacent les ressources thérapeutiques antibiotiques actuelles et l'avenir de notre système de santé, risquant de devenir l'une des premières causes de mortalité dans le monde. Silencieuse, mais en évolution constante, elle tuerait chaque année près de 700 000 personnes sur la surface du globe¹. A l'horizon 2050, dix millions de personnes pourraient en mourir dans les scénarios les plus pessimistes, dont 2,5 millions dans les seuls pays développés, soit 22% de plus que le cancer ou sept fois plus que le diabète². Même si la magnitude des effets sanitaires délétères des antibiorésistances peut faire l'objet d'une discussion, notamment quant à leur sensibilité aux hypothèses sous-jacentes de calculs³, les dommages économiques occasionnés sont tout de même considérables⁴, du même ordre que ceux ayant suivi la crise économique et financière qui a frappé le monde en 2008-2009¹. Aussi, une course contre la montre a été lancée par les instances sanitaires mondiales pour tenter de réduire la consommation d'antibiotiques et améliorer leur usage afin de parvenir à ralentir la progression de cette antibiorésistance.

En France, le Ministère de la Santé a initié depuis le début des années 2000 des mesures afin de mobiliser les agences sanitaires et les professionnels de santé mais aussi la population face à ce danger invisible. Parmi ces mesures, l'une d'elles confie un rôle de premier plan au pharmacien d'officine : la dispensation à l'unité (DAU) des antibiotiques. En 2015, une expérimentation⁵ a été effectuée en ce sens afin d'étudier l'acceptabilité et l'intelligibilité de ce nouveau mode de délivrance des médicaments et d'évaluer son impact sur le comportement des

¹ WHO | No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. WHO. World Health Organization; Accessible à: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/>

² O'Neil J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance. Accessible à: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

³ de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? PLoS Med. 29 nov 2016;13(11).

⁴ Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. Infect Drug Resist. 20 déc 2019;12:3903-10.

⁵ Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. Plos One. 2017;12(9):e0184420.

patients, la fin visée étant de lutter contre les aspects les plus saillants du mauvais usage de cette classe médicamenteuse : l'automédication, le défaut d'observance et le rejet dans l'environnement des surplus d'unités. Toutefois, ce nouveau mode de délivrance des antibiotiques qui, à l'instar de ce qui est déjà pratiqué dans d'autres pays voisins ou éloignés, pourrait voir le jour en 2022, soulève des interrogations nouvelles quant à son application et son adéquation avec le système officinal français actuel, requérant de préciser notamment le nouveau rôle ainsi confié au pharmacien.

A cet effet, cette thèse expose dans un premier temps la situation épidémiologique actuelle des résistances bactériennes et l'évolution de ces dernières années afin de quantifier et représenter ce danger sanitaire qui menace notre service de soins. Y seront abordées les mesures mises en place ou à disposition pour y faire face depuis que la France s'est engagée dans cette lutte d'un meilleur et moindre usage des antibiotiques, dans le contexte général de l'évolution de la consommation antibiotique française des vingt dernières années. Dans un deuxième temps, les résultats de l'expérimentation de la DAU des antibiotiques réalisée en 2015 seront présentés et mis en perspective, à travers notamment l'impact que pourrait avoir à terme cette mesure. Les retours d'expérience des différents participants de l'étude (professionnels de santé et patients) y seront détaillés et complétés par une enquête originale conduite en officine, permettant d'évaluer l'opinion générale des patients et des professionnels de santé vis-à-vis de ces nouvelles pratiques ainsi que de mesurer l'adéquation et les limites de la délivrance à l'unité des antibiotiques avec les pratiques officinales actuelles.

PARTIE 1. EVOLUTION DES RESISTANCES BACTERIENNES ET CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE

L'une des plus importantes innovations thérapeutiques du vingtième siècle a été la découverte des antibiotiques, permettant de franchir un pas conséquent dans l'avancée de la médecine et de l'infectiologie, prolongeant considérablement l'espérance de vie humaine. Cependant, de par leur grande efficacité, les antibiotiques ont été l'objet par la suite d'un usage excessif et inapproprié dans le monde entier et pas seulement dans le secteur médical, comme notamment dans des domaines d'activités tels que l'agroalimentaire ou la santé animale⁶.

La remise en question de leur bon usage a été tardive, ayant pour conséquence l'émergence et la dissémination progressive de bactéries résistantes, aujourd'hui devenues un enjeu majeur de santé publique que ce soit en France, en Europe ou au niveau mondial⁷. Avec le progrès pharmaceutique et l'apparition de nouveaux antibiotiques, l'échéance des situations d'impasses thérapeutiques a été retardée mais, depuis maintenant une vingtaine d'années et l'épuisement de ressources thérapeutiques nouvelles, les autorités sanitaires ont alerté du caractère critique de la situation, craignant à moyen-long terme une perte de contrôle exponentielle de ce phénomène infectieux⁸.

1. Bactéries, antibiotiques, écologie et résistances

1.1. Résistance naturelle ou acquise

L'environnement, quel qu'il soit, renferme un réservoir indéfini de bactéries étant ou pouvant devenir résistantes à divers traitements antibiotiques. Pour rappel, la résistance aux antibiotiques ou antibiorésistance est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques.

Une résistance naturelle est caractéristique d'une espèce, d'un genre, ou d'une famille de bactéries, c'est-à-dire que toutes les souches de l'espèce, du genre ou de la famille bactérienne, seront résistantes sans exception. La bactérie sera insensible au mécanisme d'action de l'antibiotique, grâce à sa constitution et sa structure cellulaire de base. Cette résistance naturelle

⁶ Malik B, Bhattacharyya S. Antibiotic drug-resistance as a complex system driven by socio-economic growth and antibiotic misuse. *Scientific Reports*. 5 juill 2019;9(1):9788; Martin MJ, Thottathil SE, Newman TB. Antibiotics Overuse in Animal Agriculture: A Call to Action for Health Care Providers. *Am J Public Health*. déc 2015;105(12):2409-10.

⁷ Roope LSJ, Smith RD, Pouwels KB, Buchanan J, Abel L, Eibich P, et al. The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. *Science*. 05 2019;364(6435).

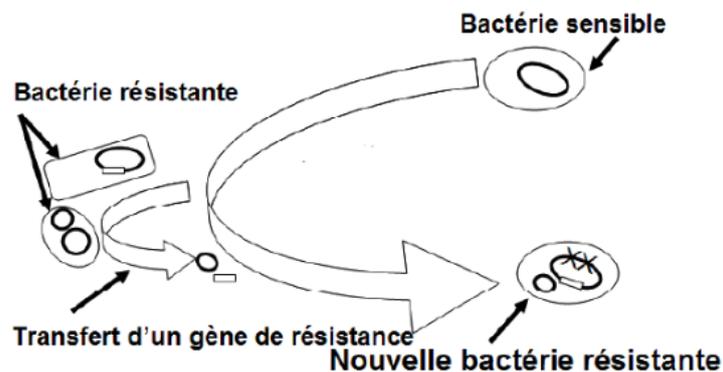
⁸ Nolte O. Antimicrobial resistance in the 21st century: a multifaceted challenge. *Protein Pept Lett*. avr 2014;21(4):330-5; Turner B. Tackling antimicrobial resistance and climate change. *The Lancet*. 8 déc 2018;392(10163):2435-6.

est innée et transmise de descendance en descendance au sein d'une espèce bactérienne⁹. Ces résistances ou sensibilités naturelles à certaines classes d'antibiotiques définissent le terme de spectre antibactérien.

D'autres bactéries sont devenues résistantes à des traitements antibiotiques alors qu'elles étaient sensibles à l'origine : c'est ce qu'on appelle les résistances acquises.

Les bactéries face à leur environnement et aux antibiotiques ont un besoin constant de s'adapter afin de survivre. Grâce à un phénomène de mutation génétique naturelle spontanée, elles peuvent acquérir des gènes de résistances, et développer ainsi des mécanismes de résistances qu'elles ne possédaient pas naturellement comme d'autres bactéries. Cette résistance acquise dite chromosomique, va être caractéristique de certaines souches d'une espèce bactérienne et est spécifique, permettant de résister à l'effet délétère d'un antibiotique voire d'une famille d'antibiotique. Ces phénomènes dus au hasard de la variation génétique sont rares, mais réguliers. Ainsi, naturellement, pour chaque nouvelle molécule antibiotique, tel un principe d'action et de réaction, un nouveau mécanisme de résistance émergera. Ces événements génétiques sont inhérents au mode de vie des bactéries. Cette résistance acquise est héréditaire et stable : elle sera transmise de manière verticale de bactérie-mère à bactérie-fille⁹ (Figure 1).

Figure 1. Exemple de résistance acquise



Campagne de prévention de la résistance antimicrobienne du Center of Disease Control, cité dans¹⁰

Les résistances acquises peuvent être également plasmidiques et correspondent à

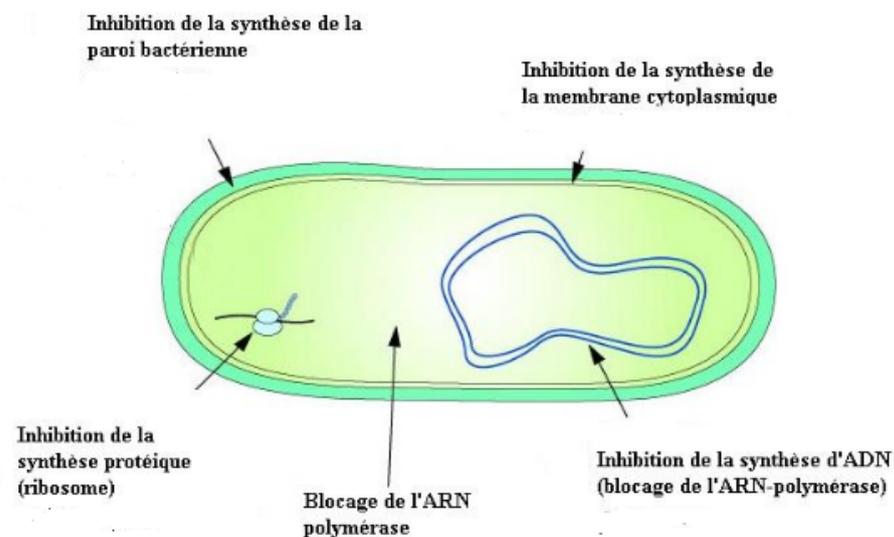
⁹ Meunier O, Exinger J, Kara F. ARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC. Des BMR à l'émergence des BHRé. 2016; Haguenau. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-atb/livret-bmr-bhre-bis.pdf>; Mainardi, JL. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques. Faculté de Médecine, Université Paris-Descartes. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-action-et-resistance-atb-mainardi.pdf>

¹⁰ Carle S. La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! Pharmactuel. 2009;42(Supplément 2):1-21.

l'acquisition de matériel génétique étranger transférable. Ce phénomène est le plus courant des résistances acquises (environ 80%) et le plus préoccupant, car la transmission est horizontale mais également verticale, c'est-à-dire que la résistance peut être transmise entre bactéries d'espèces ou de familles différentes, ce qui lui donne un caractère épidémique. De plus, ce transfert de matériel génétique résistant est non spécifique, pouvant permettre de résister à plusieurs groupes d'antibiotiques. Ce phénomène favorise grandement la diversification des bactéries⁹.

Il faut savoir que les antibiotiques ont cinq principaux mécanismes d'action pour parvenir à inhiber les processus vitaux et le développement cellulaire des bactéries (Figure 2). Ils peuvent agir au niveau de la synthèse de la paroi bactérienne ou de la membrane cytoplasmique, au niveau de la synthèse des protéines bactériennes qui leur sont essentielles, ou encore au niveau du matériel génétique (ARN et ADN).

Figure 2. Mécanismes d'action antibactériens¹¹



Par exemple les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, une des familles d'antibiotiques les plus prescrites, agissent sur un constituant principal de la paroi bactérienne : les peptidoglycanes. Ils traversent la paroi bactérienne pour aller se fixer sur une protéine de la membrane plasmique appelée PLP. Ils bloquent l'activité de cette enzyme à l'origine de la synthèse de peptidoglycanes, entraînant une destruction de la paroi et de la bactérie.

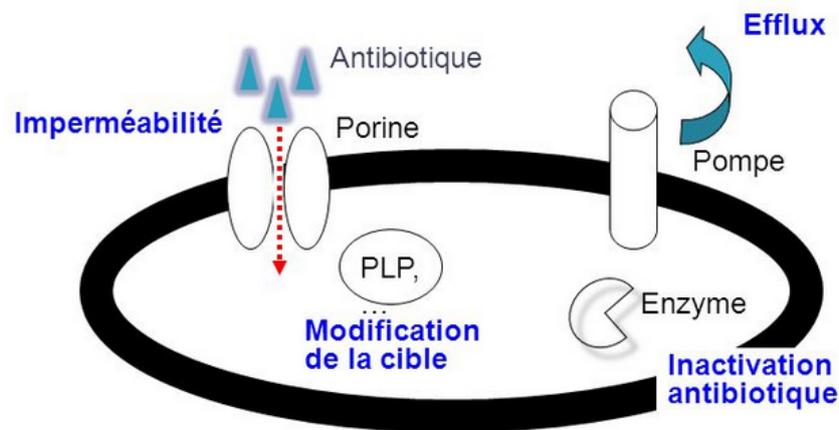
Pour se défendre, les bactéries ont quant à elles quatre grands mécanismes de résistances

⁹ Meunier et al, ARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC. Des BMR à l'émergence des BHRé, op.cit. ; Mainardi, Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques, op.cit.

¹¹ Corbineau E. Antibiothérapie; CHU de Nantes. Accessible à : https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/antibiotherapie_1507800398136-pdf.

(Figure 3).

Figure 3. Mécanismes de résistance des bactéries ¹²



Le premier consiste à avoir un défaut de perméabilité au niveau de la paroi bactérienne vis-à-vis des antibiotiques : les porines qui sont des protéines permettant le passage de l'antibiotique dans la bactérie, auront leur synthèse diminuée ou leur structure modifiée.

Le second consiste en un système d'efflux permettant d'excréter l'antibiotique ayant pénétré au sein de la bactérie, diminuant ainsi la concentration intra cellulaire d'antibiotique et la rendant insuffisante pour avoir une action bactéricide.

Le troisième repose sur une production d'enzyme inactivant les molécules antibiotiques. Par exemple certaines enzymes vont hydrolyser une partie de la structure d'un antibiotique, entraînant l'inefficacité de la molécule médicamenteuse.

Enfin le dernier consiste à modifier la cible de l'antibiotique et ainsi l'affinité avec celle-ci. Des antibiotiques comme les bêta-lactamines par exemple auront donc une difficulté plus grande à se fixer aux PLP, qui resteront disponibles pour la synthèse du peptidoglycane. Des bactéries vont même jusqu'à produire en masse des PLP possédant naturellement une faible affinité pour les bêta-lactamines, conduisant à une impossibilité pour une même dose d'antibiotiques de toutes les bloquer⁹.

1.2. Pression de sélection et diffusion des résistances

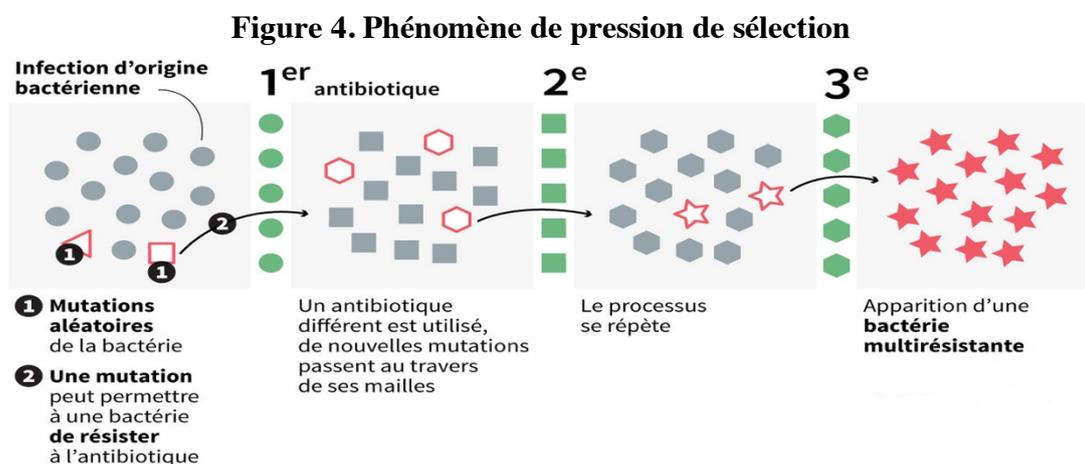
On estime en milliers, voire en centaine de milliers de tonnes, le nombre d'antibiotiques utilisés chaque année dans le monde. En France, en 2015, ce sont « 786 tonnes d'antibiotiques

¹² Etienne C. Les anti-pyocyaniques à redécouvrir. Journée du RésO-Infectio-PACA-Est; mai 2017; Grasse. Accessible à : <https://www.reso-infectio.fr/upload/fichiers/Journées%20thématiques/Anti-pyocyaniques%20CEtienne.pdf>

⁹ Meunier et al, ARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC. Des BMR à l'émergence des BHRé, op.cit. ; Mainardi, Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques, op.cit.

destinés à la santé humaine et 514 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé animale » qui auraient été vendues ¹³ . Ce déversement incommensurable d'antibiotiques dans l'environnement constitue l'un des plus grands bouleversements de l'écosystème du siècle dernier et du début du 21ème siècle. A cause de ce comportement sanitaire et industriel, l'homme a provoqué un contact répété et prolongé des bactéries qui l'entourent et, par conséquent, une modification voire même une reconstitution de la composition et de la répartition de la flore environnementale bactérienne. Cette exposition inhabituelle et excessive aux antibiotiques a favorisé et accéléré le processus d'acquisition et d'émergence de nouveaux mécanismes de résistance des bactéries, d'autant plus lorsque ces bactéries apprennent à se développer avec des concentrations sub-inhibitrice d'antibactériens.

En exposant un environnement bactérien à des antibiotiques, les populations bactériennes prédominantes sensibles vont être éradiquées, laissant la place aux souches résistantes, qui vont pouvoir se reproduire librement: c'est ce que l'on nomme le phénomène de pression de sélection (Figure 4). Les antibiotiques vont sélectionner les bactéries résistantes, rares à l'origine, mais qui seront désormais dominantes au sein de la flore bactérienne, à l'inverse des souches sensibles.



Sources : OMS, Smithsonian Institute, malaria.wellcome.ac.uk, nih, Nature, Lancet, ClinicalInfectiousDiseases

Le phénomène de résistance bactérienne ne s'arrête pas aux processus de mutation et de pression de sélection. Les bactéries ont un fort pouvoir de diffusion.

Comme on l'a dit, les bactéries développent des résistances *via* l'acquisition de matériel génétique. Les bactéries ont la capacité de transmettre des gènes de résistances, grâce à des

¹³ ANSES. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables! nov 2017

éléments génétiques mobiles, d'où la complexité de maîtriser et enrayer ce phénomène épidémique d'échelle mondiale. C'est ce que l'on nomme la transmission croisée. Le pouvoir génétique bactérien, par des actions de conjugaison (transmission de plasmide), transduction (transmission de phage) et transformation (pénétration d'ADN), permet la transmission de gènes de résistances acquis, entre bactéries de même espèce, ou entre espèces différentes de phylogénie proche (c'est-à-dire de même genre ou famille). Cette diffusion resterait quelque peu limitée au sein d'un foyer infectieux concernant une seule espèce bactérienne et un seul mécanisme de résistance, mais le phénomène de transmission peut prendre des dimensions toute autres lors de la cohabitation de multiples espèces impliquant de multiples mécanismes de résistance. Les espèces bactériennes, en cohabitant, offrent un grand nombre de recombinaisons des gènes de résistance grâce à leur support génétique et leur permet d'accumuler différents mécanismes de résistances.

Cette capacité génétique de diffusion entre bactéries est à prendre avec considération lorsque l'on sait que notre flore microbienne est composée de milliards de bactéries et de plus de 500 espèces différentes. Car cette pression de sélection et cette acquisition de gènes de résistances, dues à un usage abusif d'antibiotiques, se répercutent également au niveau de notre flore commensale, pourtant essentielle au bon fonctionnement métabolique de notre organisme et jouant le rôle de défenseur immunitaire. D'une part, l'altération de celle-ci peut occasionner l'implantation de flores bactériennes secondaires pathogènes opportunistes et potentiellement résistantes, risquant d'engendrer des colonisations et des foyers infectieux au sein de l'organisme¹⁴.

D'autre part, l'acquisition par notre propre microbiote de gènes résistants augmente le risque d'inefficacité des traitements antibiotiques. Les protocoles standards des antibiothérapies peuvent ne plus suffire à guérir les infections de manière efficace, rallongeant les durées de traitement et nécessitant parfois l'insertion d'autres molécules d'antibiotiques, ce qui se traduit par une augmentation du temps d'exposition bactérienne aux antibiotiques ainsi qu'à de nouvelles thérapies jusque-là préservées.

A force de mutation géniques, de transmission de résistances, et une pression de sélection favorisant le développement de ces souches résistantes et leurs échanges, on a commencé à voir apparaître non plus des bactéries résistant à une unique famille d'antibiotique, mais des bactéries résistant à plusieurs familles antibiotiques, que l'on nomme des bactéries *multi-*

¹⁴ Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 1 oct 2014;124(10):4212-8; Relman DA. The Human Microbiome and the Future Practice of Medicine. *JAMA.* 15 sept 2015;314(11):1127-8.

résistantes. Dans les cas les plus extrêmes (rares mais en augmentation), des bactéries dites *toto-résistantes* ont développé une résistance à tous les familles d'antibiotiques disponibles.

De plus les souches bactériennes ne connaissent aucune frontière quant à leur dissémination. Qu'elle soit directe, d'un porteur à un non-porteur, homme ou animal, pour des bactéries pathogènes ou commensales, par voie aérienne, cutanée, sexuelle, ou qu'elle soit indirecte, *via* des instruments ou matériaux infectés, un réservoir environnemental, ou de façon manuportée via une personne intermédiaire, leur diffusion ne comporte aucune limite d'expansion¹⁵.

La mondialisation des échanges, la surpopulation, l'urbanisation, la mobilité accrue des populations et la multiplicité des contacts, sont des facteurs de plus favorisant la diffusion des souches bactériennes à travers le monde. Cela rend encore plus complexe et pressante la tâche de freiner la progression de ces résistances bactériennes. En effet, il est possible par des mesures d'hygiène rigoureuses de freiner et contrôler cette dissémination dans des milieux clos comme les milieux hospitaliers mais il l'est beaucoup moins au niveau d'environnements plus grands sans réelle infrastructure, comme au sein de collectivités ou en ville.

1.3. Impasses thérapeutiques

La conséquence finale des éléments suscités est l'augmentation de la morbi-mortalité des infections bactériennes¹⁶. Les résistances bactériennes compliquent la prise en charge globale des patients avec des durées de traitements allongées, des risques de complications augmentés mais aussi des périodes de contaminations potentielles augmentées. Les médecins sont parfois obligés d'avoir recours à des traitements d'impasses thérapeutiques, lorsqu'il n'existe plus aucune autre alternative. Ces traitements doivent être préservés au maximum, car, à terme eux aussi feront l'objet de résistances bactériennes, et dans les cas les plus graves d'impasse thérapeutique, plus aucun traitement antibiotique ne permet de traiter convenablement les infections résistantes.

En 2014, une ancienne molécule antibiotique dénommée Témocilline (commercialisée

¹⁵ Pulcini C. Les bactéries multi-résistantes en 2015 : du SARM aux BLSEE et EPC, épidémiologie, causes et conséquences. 2015; Université de Lorraine. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-bmr-pulcini.pdf>

¹⁶ Ministère des Solidarités et de la Santé. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ?. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020. Accessible à: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>; OMS. Résistance aux antibiotiques. Accessible à: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>; Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 mai 2016;22(5):416-22.

depuis 1984 en Belgique) s'est justement vu délivrer une Autorisation de Mise sur la Marché (AMM) dans le traitement d'infections urinaires compliquées ainsi que dans le traitement des voies respiratoires basses, et des infections des plaies. En effet, les thérapies nécessitaient de plus en plus souvent l'usage d'une classe d'antibiotique de derniers recours, les carbapénèmes, provoquant l'émergence de résistances nouvelles faisant craindre l'apparition de cas d'impasses thérapeutiques^{15,17}. Pour éviter d'en arriver à ces situations extrêmes, lors de chaque échec thérapeutique, les adaptations thérapeutiques et les antibiothérapies suivantes employées doivent s'inscrire dans un protocole hiérarchique bien défini (en fonction du spectre bactérien visé, des comorbidités et des antécédents du patient, etc.). Ces recommandations de prise en charge visent à soigner du mieux possible l'infection et ne pas favoriser l'apparition de résistance à ces traitements de *secours* et ce, afin de préserver l'usage et l'avenir des antibiothérapies. Mais le recours répété à ces antibiothérapies de deuxième, troisième ligne et ainsi de suite, de nouveaux mécanismes de résistance finissent par apparaître là encore et les ressources antibiotiques s'amenuisent.

L'Organisation Mondiale de la Santé estime, dans un rapport paru en 2017¹⁸, que l'évolution des innovations thérapeutiques concernant les antibiotiques est « très insuffisante » comparée à la vitesse d'émergence et de propagation des résistances bactériennes. D'après ce même rapport, les nouveaux antibiotiques qui sont au stade du développement clinique n'ont que des structures chimiques apparentées à des classes d'antibiotiques déjà existantes et ils n'apportent pas de réelles avancées thérapeutiques pour l'avenir. Avec un poids de mesure moins important, mais non négligeable, la surconsommation d'antibiotiques, l'allongement des durées de traitement, avec possiblement une augmentation des complications infectieuses et du nombre d'hospitalisation, ont pour effet une augmentation des coûts de santé¹⁹.

2. Epidémiologie des résistances bactériennes

Chaque année, Santé Publique France (précédemment Institut de Veille Sanitaire-InVS) et l'ANSM, synthétisent un rapport concernant l'évolution des consommations d'antibiotiques et

¹⁵ Pulcini C. Les bactéries multi-résistantes en 2015 : du SARM aux BLSEE et EPC, épidémiologie, causes et conséquences. 2015, op.cit.

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Avis sur la Témocilline. Paris: Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2015. Accessible à: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14132_NEGABAN_PIC_INS_Avis2_CT14132.pdf

¹⁸ WHO|Antibacterial agents in clinical development. WHO. Accessible à: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/antibacterial_agents_clinical_development/en/

¹⁹ Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 25 avr 2018;7 ; Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*. 11 mars 2013;346:f1493 ; Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP. Economic Aspects of Antibacterial Adverse Effects. *PharmacoEconomics*. 1 janv 1998;13(1):35-49.

des résistances de certaines bactéries en France, en ville comme à l'hôpital.

2.1. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE)

Lors des derniers rapports annuels²⁰ l'une des situations préoccupantes de résistances bactériennes concerne des entérobactéries, et plus précisément les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Les entérobactéries sont largement retrouvées au niveau de la flore commensale humaine et ont une sensibilité naturelle à plusieurs familles d'antibiotiques tels que les bêta-lactamines, les quinolones, ou les aminosides. Mais certaines développent un mécanisme de résistance enzymatique en produisant des enzymes dites BLSE. Les BLSE font partie d'une famille plus large d'enzymes à l'origine de résistance que sont les bêta-lactamases. Les bêta-lactamases agissent de façon irréversible par hydrolyse du cycle bêta-lactame, entraînant la perte d'activité antimicrobienne du médicament. Les antibiotiques bêta-lactamines, d'ordinaire efficaces par leur action inhibitrice de la synthèse de la paroi bactérienne deviennent inactifs et les entérobactéries ont alors une paroi structurale protectrice imperméable à ce type d'antibiotiques.

Les bêta-lactamases sont classées en quatre classes (A, B, C et D) d'après la classification d'Ambler (Figure 5). Chaque classe comporte des bêta-lactamases avec une affinité plus ou moins importante pour le cycle bêta-lactame, donnant un profil de résistance différent. Les BLSE sont retrouvées parmi deux classes, A et D, mais la majeure partie sont de classe A. Les BLSE de classe A résistent à l'ensemble des bêta-lactamines (pénicillines, toutes les générations de céphalosporines, monobactames hormis les carbapénèmes et les céphamycines). Cette capacité de résister à quasi tous les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines leur confère le statut de bactérie multi résistante^{9,15,21}.

2.1.1. Densité d'incidence

Depuis 2002, le réseau BMR-Raisin²² s'est intéressé à l'émergence des cas d'infections à

²⁰ InVS, ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance. 2014 nov. Accessible à : https://www.ansm.sante.fr/afssaps/content/download/69905/891487/version/3/file/CP_ANSM_Antibiotiques_18-11-2014_Plaquette-Invs.pdf

⁹ Mainardi, Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques, op.cit.

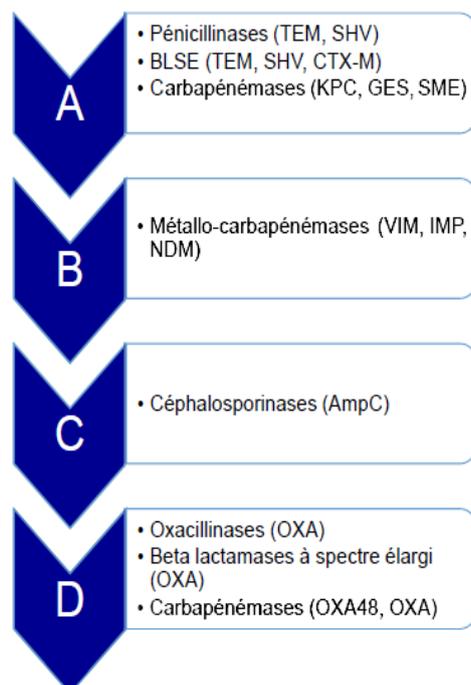
¹⁵ Pulcini C. Les bactéries multi-résistantes en 2015 : du SARM aux BLSE et EPC, épidémiologie, causes et conséquences. 2015, op.cit.

²¹ Cazanave C. Bactériémie à entérobactéries productrices de BLSE : actualités. 2017; Bordeaux. Accessible à : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-jeudi-13.04/bacteriemies-a-eb-blse-ccazanave.pdf>

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016. 2017 p. 116. Accessible à : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>

EBLSE au sein des établissements de santé (publics et privés), tous services confondus : médecine, chirurgie, obstétrique, réanimation, pédiatrie, psychiatrie, soins de suite et de réadaptation et soins de longue durée. Le réseau recense aujourd'hui 72% de tous les lits d'hospitalisation en France, soit 311 085 lits.

Figure 5. Classification des bêta-lactamases²³



Le rapport 2016 fait état d'une augmentation constante depuis 2002 de la densité d'incidence des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH) dans tous les services : elle a été multipliée par 5,4, passant de 0,13 à 0,71, ce qui correspondait à 15 267 cas en 2015 (Figure 6).

Le réseau permet également de mesurer la densité d'incidence des bactériémies à EBLSE auprès des 837 établissements dont la surveillance est effectuée de manière permanente à compter de cette date et informe sur la vitesse de propagation du phénomène de résistance. Les bactériémies représentent la présence dans le sang de ces bactéries et sont considérées comme des infections invasives engendrant des taux de mortalités plus importants. De 2012 à 2016, cela s'est traduit par une augmentation d'environ 55% de la densité d'incidence des bactériémies à EBLSE (0,057 en 2012 contre 0,088 en 2016) (Figure 7). En extrapolant à tous les établissements de santé ne faisant pas partie de l'étude, on parvient à estimer entre 58 000

²³ Anonyme. Traitement infections entérobactéries multirésistantes et prévention. 2017. Accessible à : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-merc.-11-oct/desc-commentaires-quizz-v2.pdf>

et 109 000 le nombre d'infections à EBLSE par an, qui provoqueraient entre 7 000 à 11 500 bactériémies.

Figure 6. Densité d'incidence des EBLSE (pour 1000 journées d'hospitalisation, tous services)²²

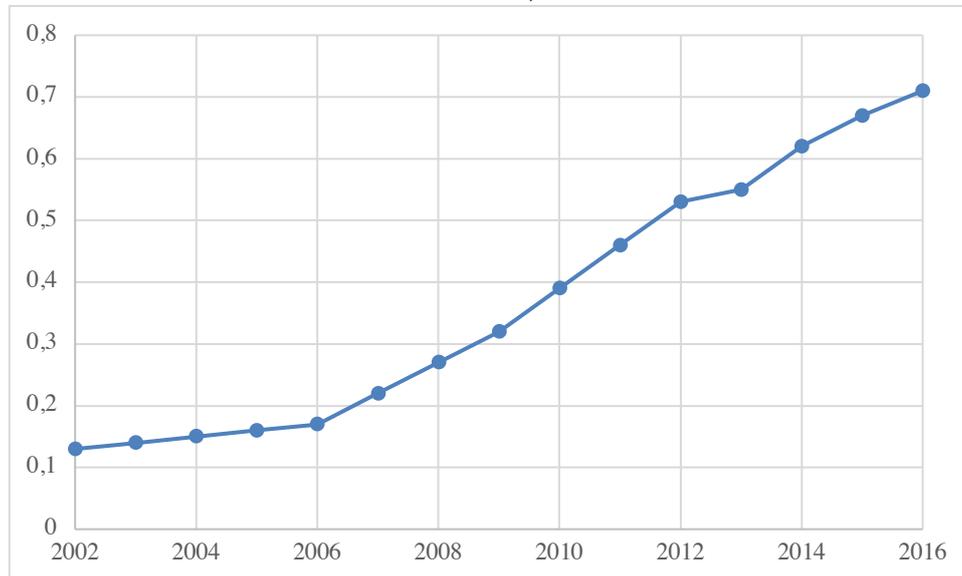
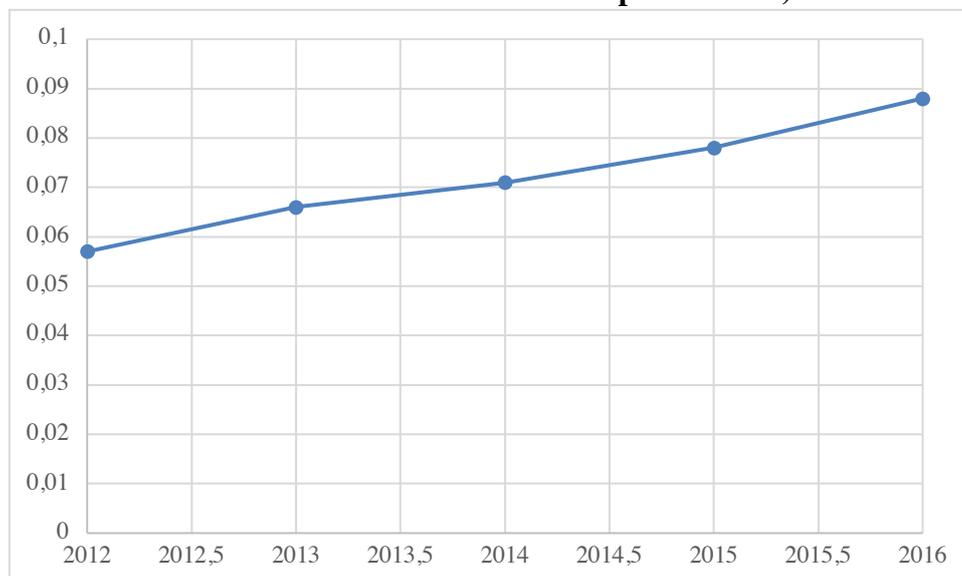


Figure 7. Densité d'incidence des EBLSE (pour 1000 journées d'hospitalisation, 837 établissements sous surveillance permanente)²²



Au vu de ces chiffres, les réseaux de santé publique s'accordent à dire que ces infections à EBLSE deviennent un « événement qui n'est plus rare ». Cette incidence est deux fois plus importante au niveau des séjours de courtes durées (0,83) que de longues durées (0,43) (due en partie au service de réanimation où le type de soins effectués et l'utilisation conjointe très

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016, op.cit.

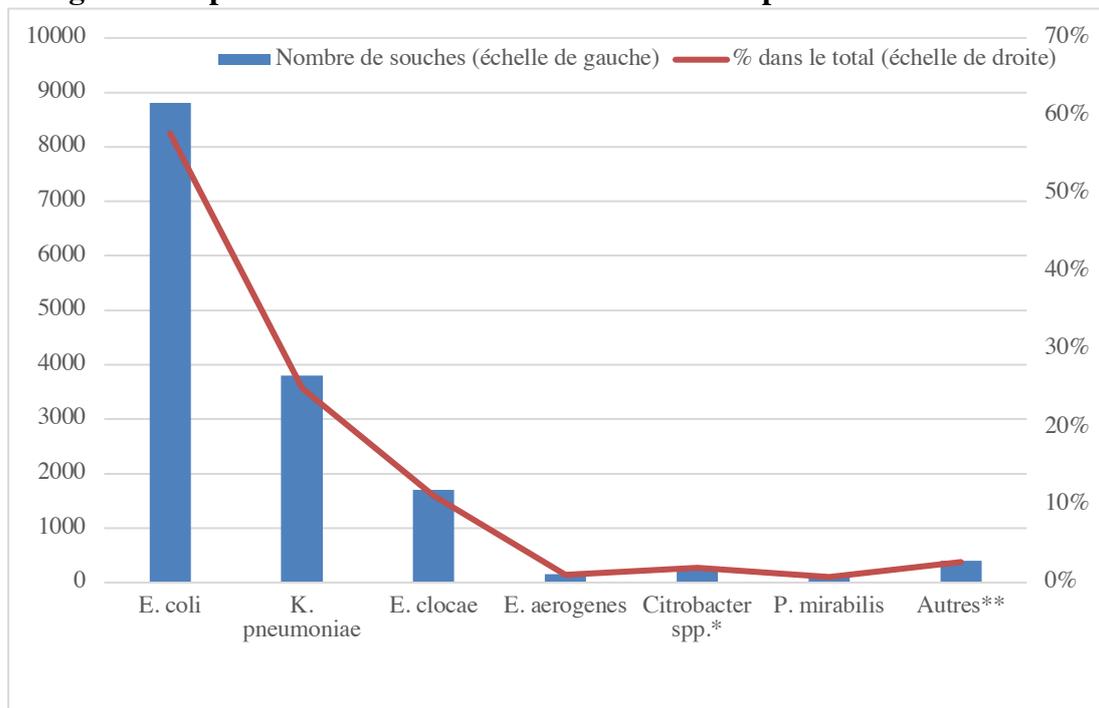
fréquente d'antibiotiques exercent une pression de sélection importante) mais la vitesse d'émergence est à peu près la même : l'incidence a été multipliée environ par cinq dans les deux types de séjours.

2.1.2. Espèces bactériennes

2.1.2.1. *Escherichia coli*

Un autre point souligné par le rapport porte sur les espèces d'EBLSE mises en évidence dans les cas infectieux (Figure 8). En 2016, l'espèce dominante isolée dans plus de la moitié des cas (57,7%) était *E. coli*, devant *K. pneumoniae* (24,9%) et *E. cloacae* (11,1%).

Figure 8. Répartition des sources d'EBLSE selon l'espèce d'entérobactérie²²



Citrobacter spp. = *C. koseri* + *C. freundii*; *Autres* = *Serratia* + *K. oxytoca*

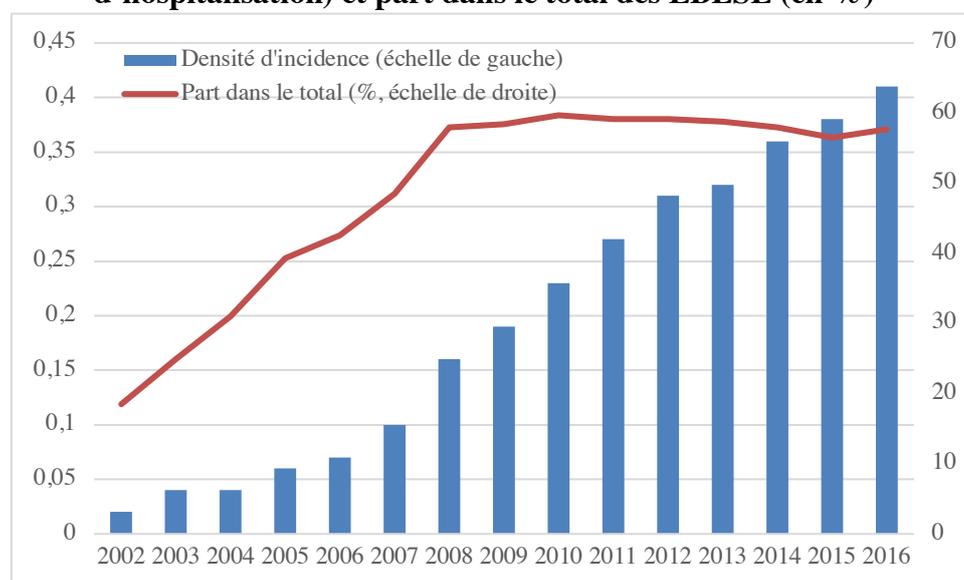
Or cette répartition n'est plus la même comparée aux rapports de 2002. On a observé au fil des années une modification importante et constante de la proportion des espèces d'EBLSE incriminées. En 2002, *E. coli* ne représentait que 18,5% des EBLSE isolées des cas d'infections, avec parallèlement une densité d'incidence passée de 0,02 en 2002 à 0,41 en 2016 pour 1 000 JH (Figure 9).

A l'inverse *E. aerogenes* qui représentait 35,8% des EBLSE isolées en 2002 ne représente plus que 1% des souches en 2016. L'incidence des bactériémies de *E. coli* productrice de BLSE a logiquement augmenté elle aussi : entre 2012 et 2016, on a observé une hausse de 57,9% pour

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. op.cit.

E. coli (0,038 en 2016 pour 1000 JH).

Figure 9. Densité d'incidence des EBLSE par *E. coli* (pour 1000 journées d'hospitalisation) et part dans le total des EBLSE (en %)²²



L'augmentation continue de l'incidence de cette bactérie est inquiétante en plusieurs points. *E. coli* a un statut de bactérie communautaire du fait de sa place prédominante au niveau de la flore commensale de l'intestin (environ 80%). Elle représente un risque important de diffusion et de contamination interhumaine lorsque l'on sait que l'on peut éliminer chaque jour dans l'environnement jusqu'à 10^{10} bactéries d'*E. coli* via les selles ou même jusqu'à 10^9 bactéries par les urines²⁴.

Son caractère ubiquitaire augmente encore plus l'opportunité de portage et de contamination. Sa densité de colonisation (à raison de 10^8 bactéries par gramme de fèces) et le portage de ces souches en différents sites du corps augmentent considérablement les opportunités de transmissions croisées de gènes de résistances, autant entre bactéries d'*E. coli*, qu'avec les nombreuses bactéries avec lesquelles elle est en contact, ce qui en fait un réservoir génétique et une interface d'échanges inquiétant. En atteste ces dernières années, l'évolution des épidémies concernant l'entérobactérie *K. pneumoniae*, qui concernent majoritairement un nouveau type d'enzyme de BLSE, à l'origine découvert et décrit chez *E. coli*. On soupçonne non seulement *E. coli* d'être à l'origine de ces transferts plasmidiques portant le gène de

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. op.cit.

²⁴ Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010 févr p. 71. Accessible à: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf; Zahar J-R, Bille E, Schnell D, Lanternier F, Mechai F, Masse V, et al. Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE). Med Sci (Paris). 1 nov 2009;25(11):939-44.

résistance (permettant la fabrication de ce type d'EBLSE) avec *K. pneumoniae*, ayant permis une diffusion mondiale de cette nouvelle EBLSE, mais également de poursuivre le transfert de ce gène de résistance avec d'autres espèces²⁵. Elle peut être à l'origine d'infections intestinales, mais pas seulement. Cette bactérie est également un pathogène extra intestinal, pouvant être responsable d'infections biliaires ou encore urinaires. *E. coli* serait responsable de plus de 90% des infections urinaires simples²⁶.

A un niveau plus général, pour situer la proportion de cette entérobactérie parmi toutes les bactéries à gram positif ou négatif responsables de bactériémies, selon les données du réseau col-BVH en 2016 du rapport d'activité de 2017 de l'ONERBA²⁷, *E. coli* est la bactérie responsable du plus grand nombre de bactériémie : elle est responsable de 34,3% des bactériémies devant les bactéries *Staphylococcus aureus* (13,9%) et *K. pneumoniae* (6%).

Le fait que ce mécanisme de résistance se développe en majorité au sein de l'espèce bactérienne, qui est la plus diagnostiquée à l'hôpital lors de bactériémies, présage une fois de plus de l'étendue possible du risque de résistance (Figure 10). Depuis 2008, il semble que la proportion d'*E. coli* parmi les autres espèces développant ce mécanisme de résistance se soit stabilisée, voire a légèrement diminué, mais elle reste largement l'entérobactérie qui produit le plus de BLSE.

Le réseau REUSSIR de l'ONERBA a commencé à suivre en 2002 l'évolution de la proportion des souches d'*E. coli* produisant des BLSE au travers des prélèvements de 29 centres dispersés sur tout le territoire (Figure 11). Cela représente chaque année entre 30 000 et 48 000 souches étudiées.

En 2002, seulement 0,2% des souches d'*E. coli* isolées de bactériémies produisaient des BLSE, contre 6,3% en 2017. L'augmentation a été quasi-continue jusqu'en 2011 avant de se stabiliser et c'est le deuxième taux le plus haut enregistré après celui de 2012 (6,9%). La résultante logique de l'émergence de bactéries *E. coli* productrices de BLSE est la diminution de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques et l'augmentation de souches résistantes.

²⁵ Péan Y, Berthelot P. Entérobactéries et BLSE en 2009 : épidémiologie et conséquences thérapeutiques. Accessible à : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI09/Referents/Referents2009-Atelier-EBLSE.pdf>

²⁶ Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales. 27ème éd. 2020.

²⁷ Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport annuel. 2015. Accessible à : <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>.

Figure 10. Répartition par espèce des bactéries responsables de bactériémies (en % du total)²²

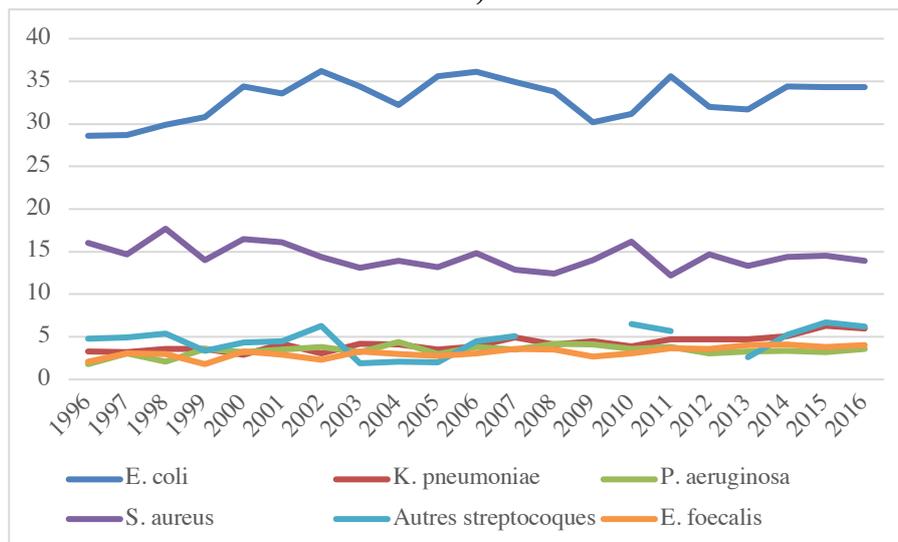
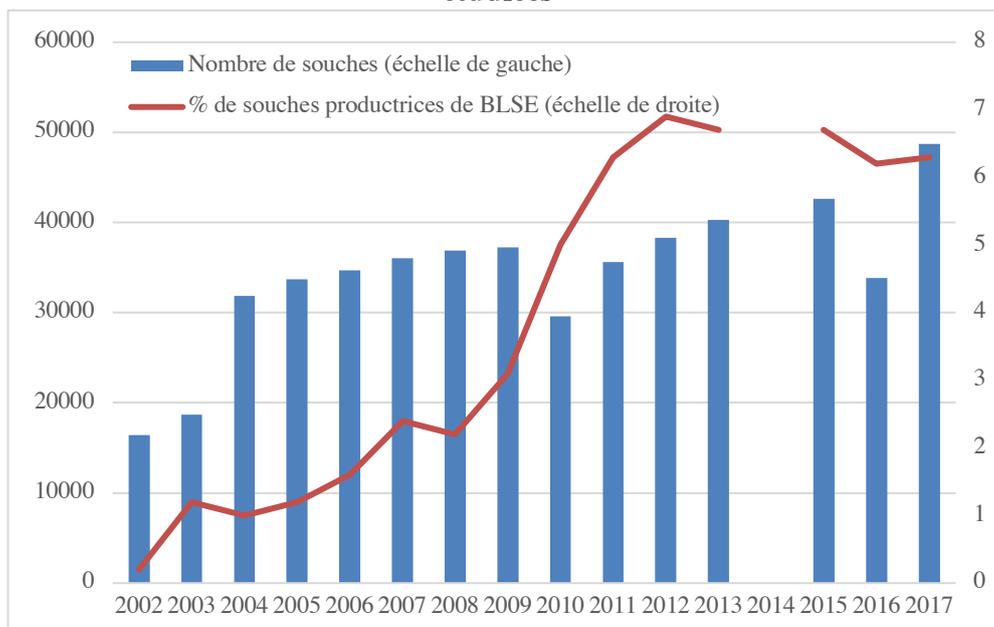


Figure 11. Part des souches d'*E. coli* productrices de BLSE dans le total des souches étudiées²²



Différents réseaux de l'ONERBA, hospitaliers et de ville, observent l'évolution de la sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques depuis le début des années 2000. Le réseau MedQual, constitué de laboratoires d'analyses de biologie médicale, a observé cette évolution dans des prélèvements de tout type à visée diagnostique de 2004 à 2017. On observe une diminution de la sensibilité pour les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines analysés, antibiotiques dispensés fréquemment en officine de ville. L'Amoxicilline et la Céfixime

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. op.cit.

(Céphalosporine de troisième génération) ont une sensibilité qui a diminué entre 2004 et 2017. La sensibilité de l'Amoxicilline, qui était de 60,7% en 2004, était de 57,9% en 2017. La sensibilité de la Céfixime est légèrement en baisse elle aussi si l'on compare la sensibilité de 2004 (96,8%) à celle de 2017 (95,3%). L'association Amoxicilline et Acide Clavulanique est la seule dont la sensibilité était plus importante en 2017 qu'en 2004 (83,7% versus 77,3%), mais plutôt logiquement car l'Acide Clavulanique est un inhibiteur de bêta-lactamase. Le constat est le même avec des souches issues du réseau Réussir entre 2000 et 2017. La sensibilité de l'Amoxicilline est passée de 55% à 50%, et celle de la Céfotaxime, autre céphalosporine de troisième génération, de 100% à 92%.

Le réseau Col-BVH s'est lui intéressé à la sensibilité de souches d'*E. coli* responsables de bactériémies. Entre 2000 et 2016 les sensibilités des antibiotiques cités précédemment ont toutes diminuées de la même manière. Celle de l'Amoxicilline est passée de 53% à 48%, et celle de la Céfotaxime de 98% à 88%. Pour tous ces antibiotiques, les sensibilités les plus basses ont été enregistrées entre 2010 et 2016.

Un autre réseau épidémiologique, mais de ville, ONERBA-Ville, inscrit dans le rapport d'activité de 2015²⁷, a analysé la sensibilité aux antibiotiques des souches d'*E. coli* isolées d'urines et responsables de bactériémies pour l'année 2013 (Figure 12). Il donne des résultats très similaires de ceux du réseau MedQual pour la même année. De plus, sur les 51 463 souches prélevées dans les différentes régions de France en 2013, ce réseau évalue à 3,3% le pourcentage de souches productrices de bêta-lactamines à spectre étendu.

Un autre rapport, en collaboration entre Santé publique France, l'Onerba et l'EARS-Net, fait état lui, de l'évolution des souches résistances d'*E. coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération en ville et en établissement de santé^{13,28,29}.

En ville, la proportion de souches résistantes est passée de 1% en 2005 à 3,6% en 2017 tandis qu'en établissement de santé on est passé de moins de 1% en 2002 à 10,2% en 2017. Depuis 2012, ces proportions de souches résistantes semblent s'être stabilisées mais les valeurs

²⁷ Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport annuel, op.cit.

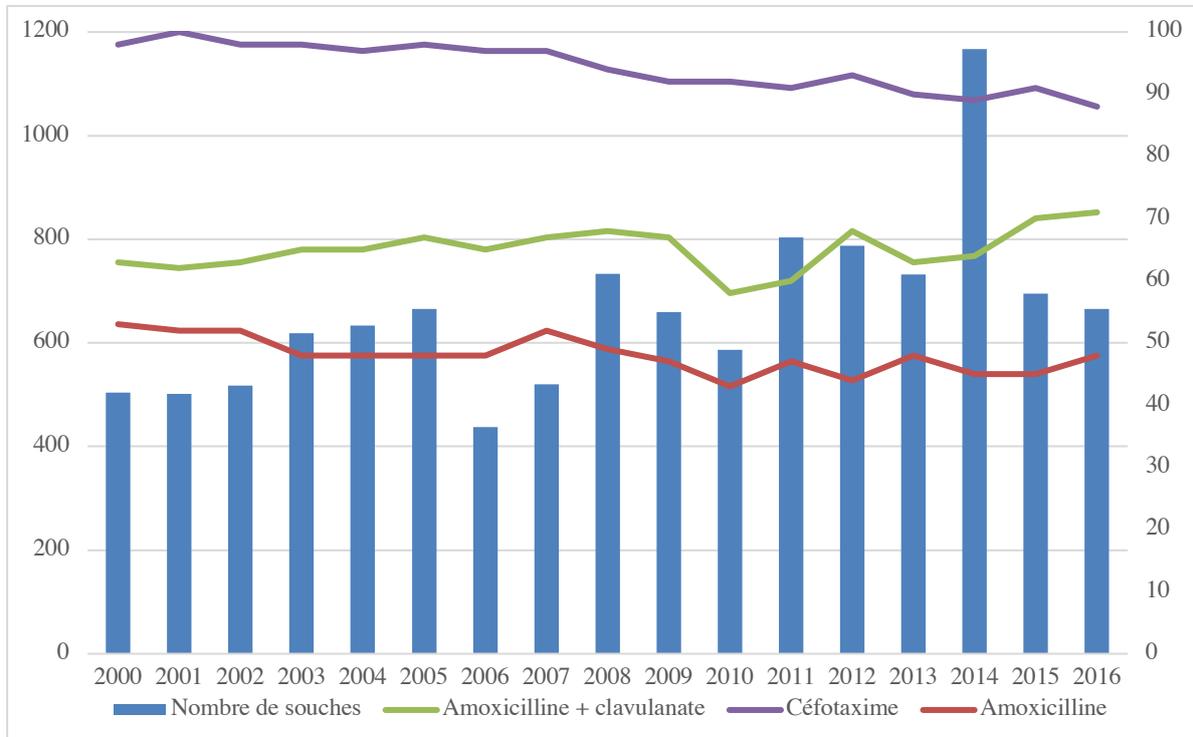
¹³ ANSES. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables!, op.cit.

²⁸ EARS-Net France, 2002-2015. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2016. Accessible à: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/141327/510970/version/7/file/Synthese_EARS-Net_France_2002-2015.pdf

²⁹ EARS-Net France, 2002-2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2018. Accessible à: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/98461/355365/version/9/file/Synthese_EARS_Net_France_2002-2017.pdf

les plus hautes enregistrées l'ont été ces dernières années (4,2% en 2016 en ville et 11,2% également en 2016 en établissement de santé).

Figure 12. Sensibilité aux antibiotiques des souches d'*E. coli* responsables de bactériémies²²



Echelle de gauche: nombre de souches, échelle de droite: sensibilité

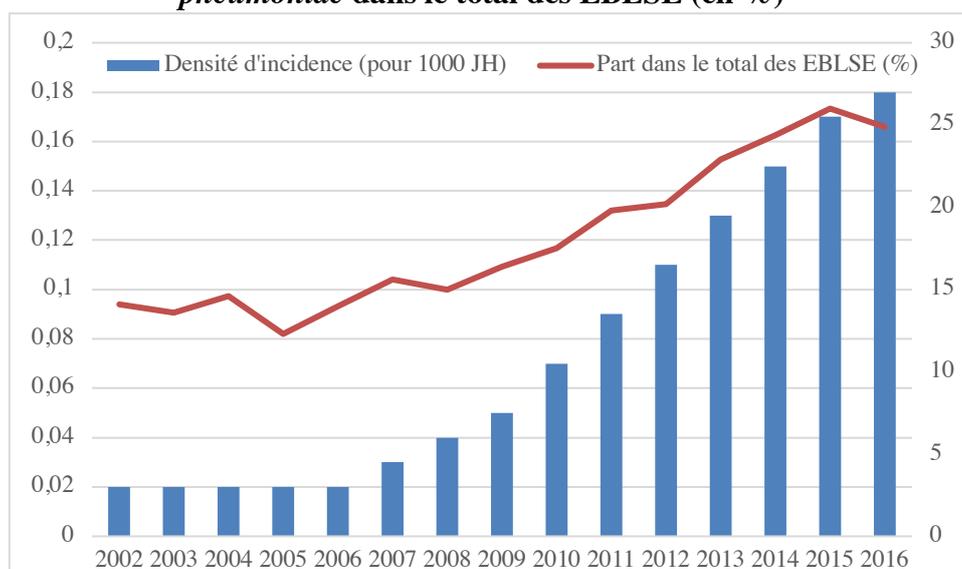
Depuis 2009, ces réseaux détaillent la proportion de souches de *E. coli* « productrices de BLSE » parmi celles résistant aux céphalosporines de troisième génération en établissement de santé. En 2009, 64,9% des souches produisaient des BLSE. En 2011, ce taux a augmenté jusqu'à 83,8%. Depuis, le pourcentage stagne autour de 75% (74,4% en 2017). Ces chiffres démontrent bien l'importance de ce mécanisme de résistance.

2.1.2.2. *Klebsiella pneumoniae*

L'autre entérobactérie prédominante dans la production de BLSE est *K. pneumoniae* (qui représente 24,9% des EBLSE, voir Figure 10). *K. pneumoniae* a pris une place de plus en plus importante au sein des EBLSE avec le temps. En 2002 elle représentait 14,1% des EBLSE contre 24,9 % en 2016 (Figure 13).

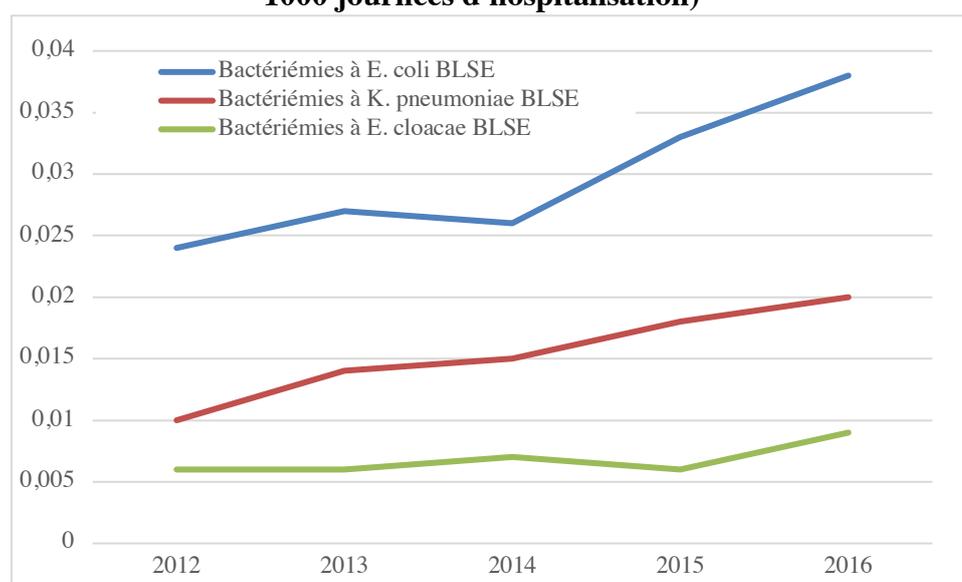
²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. op.cit.

Figure 13. Densité d'incidence (pour 1000 journées d'hospitalisation) et part de *K. pneumoniae* dans le total des EBLSE (en %) ²²



Echelle de gauche: densité d'incidence, échelle de droite: % dans le total des EBLSE

Figure 14. Densité d'incidence des bactériémies à principales espèces d'EBLSE (pour 1000 journées d'hospitalisation) ²²



Cohorte de 837 établissements sous surveillance de BMR-Raisin sur la totalité de la période

La densité d'incidence des bactéries *K. pneumoniae* productrices de BLSE a progressé de façon continue de 0,02 à 0,18 entre 2002 et 2016, de même que l'incidence des bactériémies de ces EBLSE qui entre 2012 et 2016 a augmenté de 94,1% (0,020 en 2016 pour 1000 JH) (Figure 14)³⁷.

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. op.cit.

L'entérobactérie *K. pneumoniae* a un statut de bactérie hospitalière, fréquemment diagnostiquée dans des infections nosocomiales³⁰. Cette entérobactérie colonise comme *E. coli* le tube digestif de l'homme et se retrouve très souvent incriminée pour des pathologies respiratoires opportunistes chez les patients hospitalisés. Elle est ubiquitaire tout comme *E. coli*³¹. Le fait de retrouver des EBLSE à la fois pour des infections communautaires avec *E. coli*, mais également pour des infections hospitalières avec *K. pneumoniae*, prouve l'étendue du risque sanitaire, qui concerne aussi bien le secteur de soins hospitaliers que de ville.

D'après le rapport BMR-Raisin, sur dix patients colonisés par une EBLSE, un peu plus de quatre le seront en milieu hospitalier et le reste le sera en ville. Cette proportion à peu près équivalente entre le secteur de ville et d'hôpital corrobore le lien étroit qui doit être établi entre les différents secteurs de soins. Il devient évident que la mobilisation et la coordination des différents acteurs de santé à travers les plans d'actions menés est nécessaire pour parvenir aux objectifs de santé publique. De plus la capacité de diffusion de ces deux EBLSE, mais aussi leur profil de résistance, ont contribué à en faire un problème sanitaire mondial. Vers les années 1980-1990, les EBLSE représentaient majoritairement des épisodes nosocomiaux et concernaient très peu l'entérobactérie *E. coli*. Mais dans les années 2000 a commencé à apparaître au sein d'*E. coli* puis *K. pneumoniae* une nouvelle enzyme de BLSE, nommée CTX-M. C'est la BLSE la plus exprimée par les EBLSE aujourd'hui²⁵.

Avec les anciennes enzymes de BLSE, la dissémination était plutôt clonale, se faisant d'un patient à un autre. Mais pour la BLSE de type CTX-M, le gène de résistance possède une grande mobilité génétique. La diffusion n'est plus seulement clonale, mais également plasmidique, d'une souche à une autre, favorisant considérablement la dissémination de ce facteur de résistance au sein des entérobactéries

Le fait de voir ce type de BLSE se répandre au sein de deux entérobactéries colonisant fortement le microbiote intestinal humain, la diffusion de ces BLSE est devenue mondiale. Au début des années 2000, ces BLSE n'étaient endémiques que dans de rares pays, la majorité n'ayant connu aucun épisode sporadique. En 2018, on estime que toute la surface du globe est

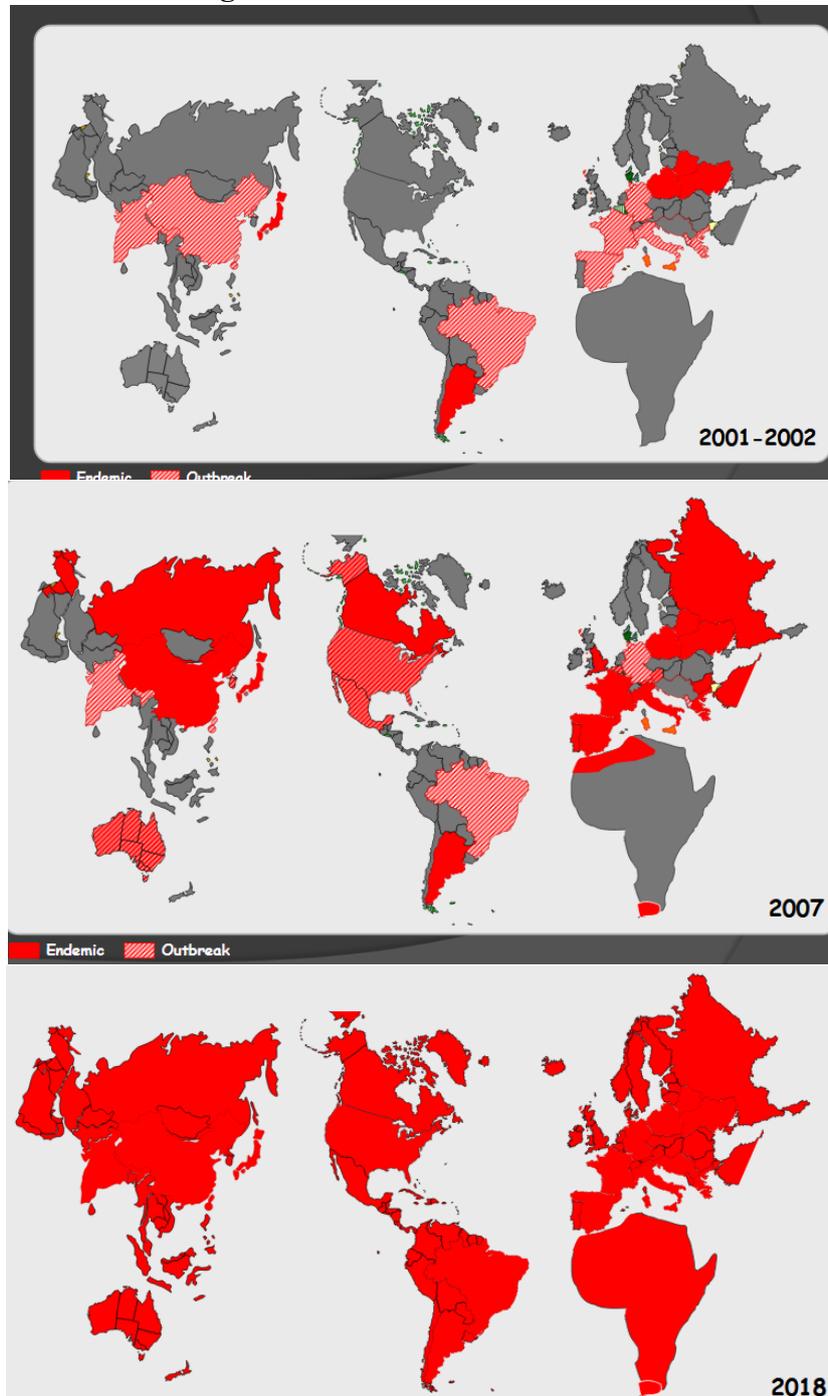
³⁰ Elhani D, Bakir L, Aouni M. Changement de l'épidémiologie de *Klebsiella pneumoniae* productrice de β -lactamases à spectre élargi. Annales de Biologie Clinique. 1 oct 2011;69(5):523-9.

³¹ Gouriet F. Bactériologie générale. Faculté de Médecine, Université d'Aix-Marseille. Accessible à: https://medecine.univ-amu.fr/sites/medecine.univ-amu.fr/files/diplome/bacteries_dr_gouriet.pdf

²⁵ Péan Y, Berthelot P. Entérobactéries et BLSE en 2009 : épidémiologie et conséquences thérapeutiques, op.cit.

en situation d'endémie, ce qui revient à parler de situation pandémique pour les épidémiologistes (Figure 15). Pour ne rien arranger, le gène produisant ce type de BLSE est souvent associé à d'autres gènes de résistance, ce qui complexifie les solutions thérapeutiques.

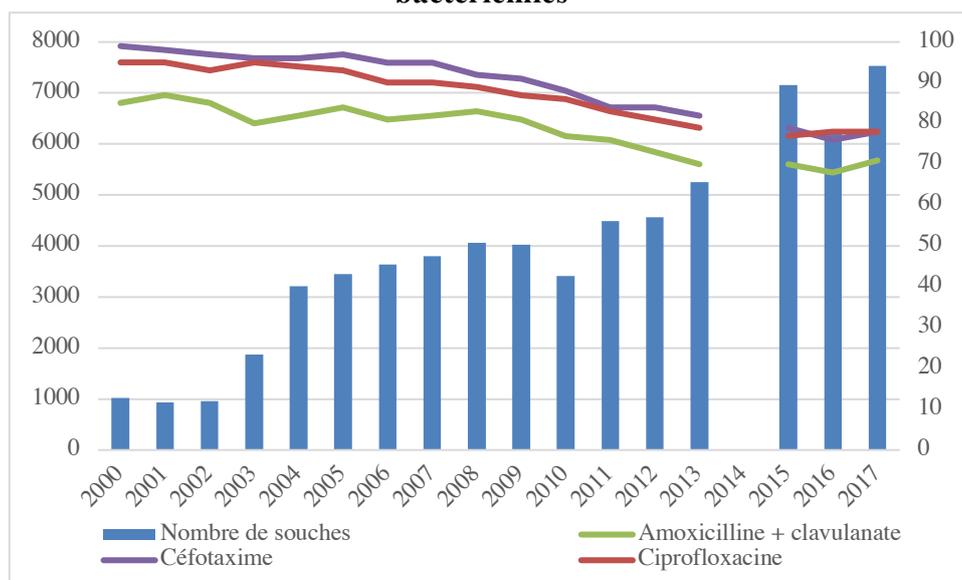
Figure 15. Diffusion des CTX-M³²



³² Cattoir V. Epidémiologie et mécanisme de la résistance des principales BMR en 2019. 2019 avr; CHU Rennes. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2019/seminaire-avril-2019/mercredi-03-04-2019/conf-3-mercredi-03-pr-cattoire.pdf>

De surcroît, cette diffusion d'EBLSE est doublée de l'apparition de souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE d'origine communautaire³³. D'après le réseau REUSSIR de l'ONERBA, sur les 3000 à 7000 souches de *K. pneumoniae* étudiées chaque année, en 2002, seulement 2,9% produisaient des BLSE. En 2017, ce taux s'élevait à 19,6%, le plus haut jamais atteint. Un autre réseau a également mesuré cette évolution : le réseau C-CLIN Sud-Ouest. Les relevés montrent une augmentation de la proportion d'EBLSE parmi les souches isolées de *K. pneumoniae*, de 2,2% en 1999 à 20,5% en 2016, le taux le plus haut enregistré sur la période. La sensibilité aux antibiotiques pour *K. pneumoniae* est moins détaillée que pour *E. coli* mais les tendances d'évolution sont les mêmes avec une baisse quasi-continue. Le réseau REUSSIR a évalué entre 2000 et 2017 la sensibilité à la Céfotaxime (céphalosporine de troisième génération), à la Ciprofloxacine (fluoroquinolone) et à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique (Figure 16)³⁴.

Figure 16. Sensibilité aux antibiotiques des souches de *K. pneumoniae* responsables de bactériémies³³



Pour chacun de ces antibiotiques, les taux de sensibilité les plus bas ont été enregistrés en 2015 ou 2016. Pour la Céfotaxime, on est passé d'une sensibilité de 99% en 2000 à 78% en

³³ Cattoir V. Les nouvelles bêta-lactamases à spectre étendu. In: MAPAR 2008. Paris: Unithèque; 2008. p. 203-9. (Mise au point en anesthésie-réanimation); Caspar Y. Les résistances des bacilles Gram négatif. DU Thérapeutiques anti-infectieuses; 2018; Grenoble. Accessible à: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/dutai-grenoble-2019-2020-ycaspar-resistance-bgn.pdf>

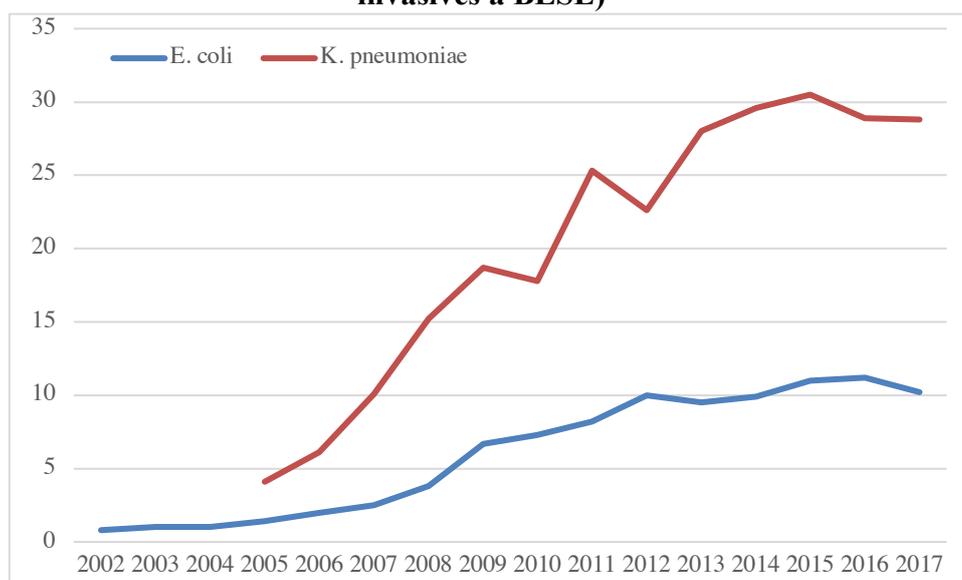
³⁴ Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport annuel. 2017. Accessible à: <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>

³³ Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques, Rapport annuel, op.cit.

2017. Pour la Ciprofloxacine cette baisse est similaire, passant d'une sensibilité de 95% à 78% sur la même période. Enfin pour l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique, la sensibilité a diminué de 85% en 2000 à 71% en 2017. Pour la Céfotaxime, le réseau Ile-de-France a évalué parmi les souches non sensibles, le pourcentage produisant des bêta-lactamines à spectre étendue : excepté l'année 2005, à chaque fois que ce pourcentage augmente d'une année sur l'autre, la sensibilité est diminuée et inversement si ce pourcentage diminue. Ce pourcentage était le plus important en 2014 (31,5% des 165 souches prélevés) coïncidant avec la sensibilité la plus basse relevée depuis 2001 (66,7% versus 100% en 2002).

Le rapport en collaboration entre Santé publique France, l'Onerba et l'EARS-Net, qui a mesuré l'évolution des résistances aux céphalosporines de troisième génération dans les souches *E. coli* lors d'infections invasives, l'a également fait pour les souches *K. pneumoniae*²⁹. En 2005, 4,1% des souches prélevées étaient résistantes ; en 2017, c'est plus d'une souche sur quatre (28,8%) (Figure 17).

Figure 17. Résistances aux céphalosporines de troisième génération (en % des infections invasives à BLSE)²⁹



Ces taux de résistance se maintiennent aux alentours de cette valeur depuis 2013. Surtout, en 2011, la quasi-totalité (98,2%) des souches résistantes de *K. pneumoniae* produisait des BLSE. Depuis, la proportion de *K. pneumoniae* résistantes produisant des EBLSE a diminué, se stabilisant autour des 70%, mais ces relevés restent tout de même inquiétants.

Pour les antibiotiques déjà cités, le réseau REUSSIR indiquait quant à lui en 2017 19,3% de

²⁹ EARS-Net France, 2002-2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, op.cit.

résistance à la Ciprofloxacine, 21,2% pour la Céfotaxime et 29,1% pour l'association Amoxicilline/acide clavulanique.

D'une manière générale, ces résistances émergentes ont eu pour conséquence une diminution de la sensibilité des souches bactériennes à ces antibiotiques, qui sont moins sensibles aujourd'hui que dans les années 2000. Ces baisses de sensibilité sont d'évolution lente et discontinue, mais les taux de sensibilité les plus bas ont été enregistrés de manière inquiétante ces dernières années. Même si à travers certains réseaux, des évolutions à la hausse sont décrites, elles sont souvent fragiles et suivies de nouvelles diminutions. Lorsque l'on compare la sensibilité de souches d'*E. coli* exclusivement productrices de BLSE à celle de toutes les souches, productrices ou non de BLSE, la conclusion est faite encore plus rapidement. Le réseau C-Clin Paris-Nord a ainsi évalué la sensibilité des souches productrices de BLSE pour la Ciprofloxacine. En 2016, le pourcentage de souches sensibles était de 36,4% parmi un peu plus de 2 000 souches testées, alors que si l'on mesure cette sensibilité pour toutes les souches réunies, les valeurs citées précédemment sont de l'ordre de 90%²².

2.1.3. Milieu hospitalier et communautaire

La comparaison des degrés de sensibilité aux antibiotiques entre des souches d'origine hospitalière et de souches d'origines communautaires révèle que les souches systématiquement plus sensibles sont celles d'origines communautaires, que ce soit pour *E. coli* ou *K. pneumoniae*. On peut trouver une part d'explication au niveau des proportions de souches productrices BLSE supérieure en secteur hospitalier pour *E. coli* par exemple (10% environ si l'on additionne les données des réseaux Ile-de-France et Col-BVH versus 3,3% du réseau ONERBA-Ville), même s'il est délicat de comparer des données issues de réseaux épidémiologiques différents. Cependant la cohorte du réseau des Hygiénistes du Centre montre également une hausse bien plus importante de l'incidence des bactériémies causées par des souches d'*E. coli* productrices de BLSE nosocomiales que communautaires. En 2007, cette incidence était respectivement de 0,002 pour les souches nosocomiales pour 1 000 jours d'hospitalisation et de 0,001 pour les souches communautaires pour 100 admissions. En 2014, elle était de 0,034 pour les souches nosocomiales et de 0,012 pour les souches communautaires. Le constat établi auprès des données affichées pour la situation épidémiologique des EBLSE est contrastée. Alors que, depuis 2000, des missions ont été déployées pour lutter contre ces phénomènes de résistance, l'incidence des EBLSE continuent de progresser. Le profil bactériologique des bactéries

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016, op.cit.

développant majoritairement ce mécanisme de résistance favorise d'autant plus sa diffusion. Même si la diminution de la sensibilité aux antibiotiques se fait de façon lente et que cette sensibilité peut paraître encore satisfaisante, les taux les plus bas l'ont été lors des cinq dernières années et la situation est paradoxalement moins bonne qu'au début des années 2000. Selon les réseaux de surveillance et selon les antibiotiques, des tendances de stagnation ou d'amélioration s'observent depuis peu, mais ces résultats sont encore trop fragiles et insuffisants.

2.2. Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)

Une autre situation de résistance bactérienne se fait de plus en plus menaçante et concerne également des entérobactéries productrices de carbapénèmases : les EPC. Les carbapénèmases sont des bêta-lactamases que l'on retrouve parmi trois classes d'Ambler (A, B et D). La différence de ces enzymes avec les BLSE, est leur capacité à inactiver également les antibiotiques carbapénèmes et donc conférer aux entérobactéries une capacité de résistance à toutes les bêta-lactamines ou presque³⁵. Les EPC sont classifiées non pas comme des bactéries multi-résistantes (BMR, comme les EBLSE) mais comme des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE). En d'autres termes, elles ne sont sensibles qu'à très peu d'antibiotiques et représentent un risque majeur d'impasse thérapeutique.³⁶ En effet, les EPC cumulent souvent d'autres mécanismes de résistances enzymatiques (BLSE) et non enzymatiques (surproduction du système d'efflux, altération des porines transmembranaires), leur conférant une résistance à la quasi-totalité des antibiotiques pour lesquels elles sont sensibles à l'origine³². L'émergence de ces EPC est inquiétante car les carbapénèmes est l'une des rares classes antibiotiques encore active sur les EBLSE⁹. C'est aussi en partie ce qui explique l'émergence des EPC. Face à ces résistances répétées aux bêtas-lactamines des EBLSE, mais également avec la baisse de sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones (classe antibiotique pour laquelle elles sont sensibles à l'origine : de 2000 à 2017 le réseau Réussir observait respectivement une baisse de sensibilité de 95% à 88% pour des souches d'*E. coli* et de 95% à 78% pour des souches de *K. pneumoniae*), les praticiens se tournent vers les antibiotiques encore efficaces, et ont de plus en plus recours aux carbapénèmes. Entre 2000 et 2015, la dose définie journalière pour mille

³⁵ Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci. 16 mai 1980;289(1036):321-3 ; Bru J. Bêta-lactamines 2018. CH d'Annecy. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/beta-lactamines-dutai-grenoble-2017-18-jpbbru.pdf> ; Ferry T. Antibiothérapie des infections à BLSE et EPC. 2015; Hospices Civils de Lyon. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-tt-blse-epc-ferry.pdf>

³⁶ Gerbier-Colomban S. Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRE). Recommandations pour la prévention de la transmission croisée. 2017 mars; Hospices Civils de Lyon. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/gerbier-colomban-bhre-duciv-2017.pdf>

³² Caspar Y. Les résistances des bacilles Gram négatif, op.cit.

⁹ Meunier O, Exinger J, Kara F. ARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC. Des BMR à l'émergence des BHRE, op.cit.

habitants et par jour (DDJ/1000H/J) de carbapénèmes en France, qui représente la posologie de référence pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale de la molécule, est passée de 0,013 à 0,039³⁷.

Les carbapénèmes sont des médicaments soumis à prescription hospitalière, d'administration parentérale, réservés pour des infections sévères du type choc septique ou sepsis, avec des facteurs de risques ou des antécédents définis à des BLSE. Les protocoles d'utilisation sont très précis, encadrés par des mesures de réévaluation obligatoire, avec des désescalades thérapeutique et la mise en place d'alternatives thérapeutiques dès que possible³⁸. Les carbapénèmes ont un spectre très large d'activité, incluant de nombreuses espèces bactériennes, avec une grande stabilité envers les bêta-lactamases et avec des bonnes propriétés pharmacocinétiques (diffusion correcte dans tous les sites du corps et effet bactéricide rapide)³⁹. Ces antibiotiques font partie de la liste des antibiotiques critiques, et plus précisément ceux dits de réserve ou dernier recours⁴⁰, à utiliser lorsqu'il n'y a plus d'autres alternatives thérapeutiques possibles, d'où des protocoles hospitaliers très précis d'utilisation et de suivi. Il est donc primordial d'épargner au mieux cette classe d'antibiotique afin de préserver son efficacité car l'utilisation des carbapénèmes n'est pas non plus sans risque : leur utilisation croissante exerce une pression de sélection importante favorisant l'émergence et la diffusion de ces EPC. On l'a dit, la consommation des carbapénèmes augmente de manière continue (+155,7 % en 15 ans). Les carbapénèmes, initialement inscrits dans les antibiotiques critiques pour leur indication de derniers recours, le sont maintenant également pour leur caractère « particulièrement générateurs de résistances bactériennes » depuis 2015⁴¹. L'utilisation de plus en plus importante d'antibiotiques de dernier recours présage la situation périlleuse d'impasse thérapeutique vers

³⁷ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015, janvier 2017, https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf.

³⁸ Alfandari S. Mise au point sur les Fluoroquinolones. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2015 oct. (Info-antibio). Report No.: 55. Accessible à: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/ATB/info-antibio/info-antibio-2015-10.pdf; Alfandari S. Quelles indications pour les carbapénèmes?. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2016 avr. (Info-antibio). Report No.: 66. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2016-04.pdf>; Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Circulaire DGS/RI/DGOS/PF n°2010-413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). déc 6, 2010 p. 307-11. Accessible à: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-01/ste_20110001_0100_0127.pdf

³⁹ Dantan C. Les carbapénèmes. 2016 janv.

⁴⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques». 2013 nov p. 16.

⁴¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. 2016 févr, p. 14. Accessible à: <https://www.ansm.sante.fr/content/download/85395/1077521/version/1/file/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>

laquelle nous nous dirigeons insidieusement.

2.2.1. Espèces bactériennes

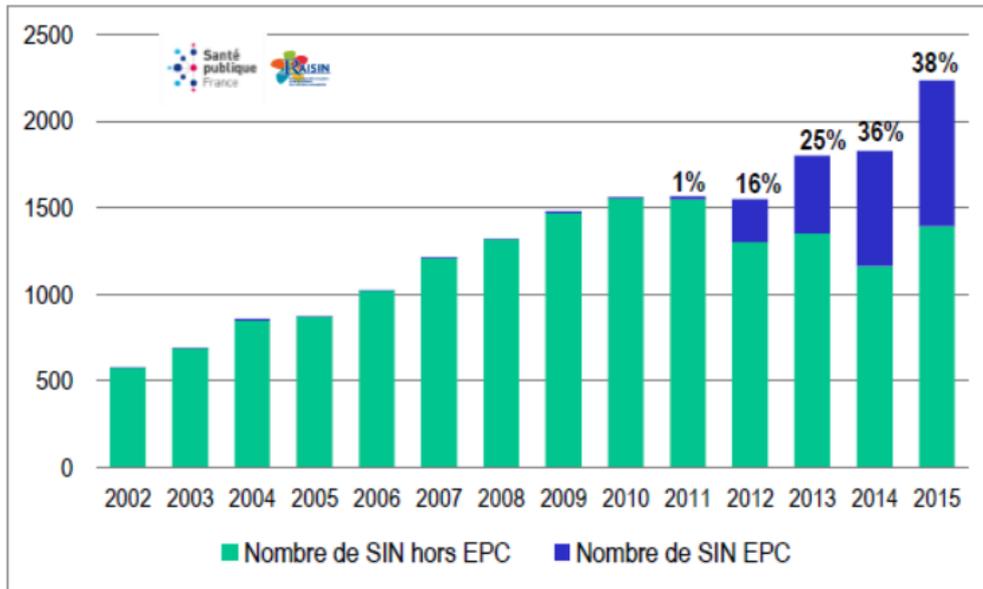
Les deux bactéries les plus impliquées dans ces épisodes sont, comme pour les infections à EBLSE, *E. coli* et *K. pneumoniae*. *K. pneumoniae* est la bactérie retrouvée le plus fréquemment dans des épisodes d'EPC (54%) devant *E. coli* (38%) entre 2004 et 2016. Cependant il semble qu'*E. coli* soit de plus en plus impliquée dans ces épisodes (augmentation continue de 24% en 2012 à 42% en 2015)⁴². Les carbapénèmes étant des antibiotiques d'utilisation hospitalière, il est logique de voir la majorité des épisodes à EPC être d'origine hospitalière (jusqu'en 2015, 11% seulement ont été signalés par des laboratoires d'analyses médicales de ville sans pouvoir éliminer l'hypothèse que ces analyses étaient pour certaines celles de patients sortant d'hospitalisation). Mais l'implication de plus en plus fréquente d'*E. coli* dans ces épisodes d'EPC risque d'accélérer la transmission croisée de ce mécanisme de résistance et son expansion en dehors des hôpitaux.

2.2.2. Evolution et diffusion

Depuis 2004 et la mise en place des signalements des cas d'infections et de colonisations à EPC, Santé Publique France constitue chaque année un bilan national des épisodes impliquant des EPC *via* les déclarations d'infections nosocomiales des établissements de santé et *via* les déclarations des agences régionales de santé et du CNR de la résistance aux antibiotiques⁴². Le premier épisode déclaré l'a été en 2004 et, jusqu'en 2009, seulement 9 épisodes ont été déclarés, les infections à EPC (lorsqu'il y en avait) représentant chaque année moins de 1% des infections nosocomiales signalées. Depuis 2009 jusqu'à 2016, 3 595 épisodes de plus ont été déclarés, portant à 3 604 le nombre d'épisodes déclarés impliquant des EPC (Figure 18). Ces 3 604 épisodes concernent 5 541 patients (les épisodes regroupant plusieurs patients lorsqu'un lien épidémiologique est établi entre eux). Par année à partir de 2009, ce sont dix épisodes déclarés en 2009, 28 en 2010, 113 en 2011, 233 en 2012, 400 en 2013, 650 en 2014, 938 en 2015 et 1 223 en 2016. Le nombre d'épisodes augmente chaque année et les infections nosocomiales impliquant une EPC sont de plus en plus nombreuses. En 2011, les infections nosocomiales impliquant une EPC ne représentaient seulement que 1% de la totalité des infections nosocomiales signalées.

⁴² Pontiers V, Soing-Altrach S, Savitch Y, Dortet L, Naas T, Bernet C, et al. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en France, de 2004 à 2015. EPC-InVS-Santé Publique France; 2015 déc. Accessible à: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/135415/486698/version/1/file/Bilan_EPC_2015.pdf

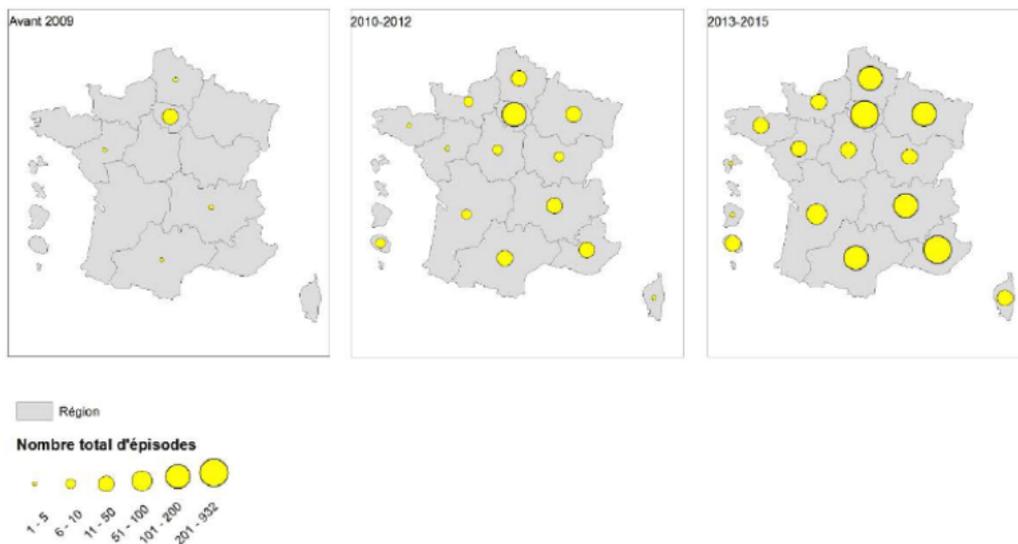
Figure 18. Signalements d'infections nosocomiales et d'entérobactérie productrice de Carbapénémase⁴²



SIN : Signalement d'infection nosocomiale, EPC : Entérobactérie productrice de Carbapénémase

Ce pourcentage est passé progressivement à 16% en 2012, 25% en 2013 puis 36% en 2014 et cette progression semble avoir ralenti en 2015 (38%). Lorsque l'on regarde géographiquement la répartition des épisodes, il semble que la diffusion des EPC ait débuté car fin 2012, toutes les régions étaient touchées de façon plus ou moins importante, ce qui n'était pas le cas avant 2009 (Figure 19).

Figure 19. Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases, 2004-2015⁴²



⁴² Pontiers V, Soing-Altrach S, Savitch Y, Dortet L, Naas T, Bernet C, et al. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en France, de 2004 à 2015, op.cit.

La courbe d'évolution ascendante des épisodes est observée pour toutes les régions sans exception. Cette diffusion est difficile à stopper, en témoignent huit épisodes de taille importante (à l'origine de plus de 15 cas), ayant débuté entre 2011 et 2014 et qui étaient toujours responsables de nouveaux signalement de cas en 2015.

Un autre critère du bilan national de Santé Publique France qui démontre cette diffusion est l'origine des épisodes d'EPC. Avant 2009, un lien étroit avec l'étranger était rapporté pour la majorité des épisodes d'EPC : les épisodes concernaient majoritairement des cas de rapatriement sanitaire entre un hôpital étranger et un hôpital français, des cas de personnes hospitalisées en France et ayant eu une hospitalisation à l'étranger l'année d'avant, ou encore des cas de personnes ayant voyagé à l'étranger dans les semaines précédant leur hospitalisation. En 2009, là où les épisodes d'EPC avec un lien étranger représentaient 80% des épisodes d'EPC, ils ne représentaient en 2016 plus que 44% des épisodes totaux. Il convient de dire que la proportion d'épisodes sans lien avec l'étranger est légèrement surestimée, car les cas souffrant d'un manque de données ou d'investigations pour établir ce lien sont considérés à tort ou à raison comme des cas sans lien avec l'étranger, cependant cela ne justifie pas une variation si importante.

La diffusion des EPC ne peut plus être rapportée seulement à un problème de contamination étrangère mais bien à un problème plus complexe de diffusion intra-territoriale. D'après une étude européenne menée autour de la surveillance des EPC par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies^{42,43}, la France, qui était en 2013 à un stade de diffusion régionale, est passée en 2015 à un stade de diffusion inter-régionale, le dernier stade après celui-ci étant une situation de diffusion endémique. Mais ce phénomène de diffusion de plus en plus important ne concerne pas seulement la France, il est mondial. On observe une augmentation constante du nombre de pays listés avec des épisodes d'EPC⁴⁴.

La facilité de diffusion de ces mécanismes de résistances réside comme pour les BLSE de type CTX-M, au niveau de la localisation de ces gènes de résistances, situés sur les plasmides des bactéries, permettant un transfert horizontal très important. Le mécanisme de résistance NDM par exemple, situé sur le plasmide blaNDM-1, connaît une dissémination très importante

⁴² Pontiers V, Soing-Altrach S, Savitch Y, Dortet L, Naas T, Bernet C, et al. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en France, de 2004 à 2015, op.cit.

⁴³ Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill. 18 nov 2010;15(46).

⁴⁴ Rasigade J-P. Bacilles Gram négatif: état actuel de la résistance et mécanismes. Université Lyon 1. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/rasigade-bgn-duciv-sept-2016.pdf>.

dans les hôpitaux asiatiques, favorisé par la pression de sélection des antibiotiques utilisés à l'hôpital. Ce plasmide est redoutable dans sa diffusion, car il se propage parmi divers espèces d'entérobactéries⁴⁵. Les différents types d'EPC retrouvées en France et dans d'autres pays européens, sont originaires des continents d'Asie, d'Afrique et d'Amérique. Les EPC de type OXA-48 (qui font partie de la classe D d'Ambler) sont les plus répandues en France (impliquées dans 78% des épisodes). Le premier cas en France provenait de Tunisie et ce type d'EPC s'est diffusé sur tout le pourtour méditerranéen, en Inde et sur le continent américain. Ce type d'EPC est celui qui hydrolyse le plus les carbapénèmes mais pas les céphalosporines de troisième et quatrième générations. Cependant dans environ 80% des cas observés, ces EPC produisent également des BLSE³².

Le second type d'EPC le plus impliqué est le type NDM impliqué dans 14% des épisodes (faisant partie de la classe B d'Ambler). Ce type d'EPC est le plus récent, le premier cas français datant de 2010 en provenance d'Inde. Ces EPC de type NDM hydrolysent toutes les bêta-lactamines sauf l'Aztreonam.

Le troisième type d'EPC le plus souvent impliqué (dans 6% des épisodes) se nomme KPC (faisant partie de la classe A d'Ambler). C'est le type d'EPC le plus retrouvé au niveau mondial. Le premier cas Français provenait des Etats-Unis. Ces EPC hydrolysent toutes les bêta-lactamines excepté la Cefoxitine mais peuvent également exprimer d'autres bêta-lactamases dont notamment des BLSE.

Au moins sept types de mécanismes de résistances d'EPC ont été mis en évidence au total parmi tous les épisodes, avec parfois deux types pouvant être retrouvés dans un même épisode (3% des épisodes) (Figure 20).

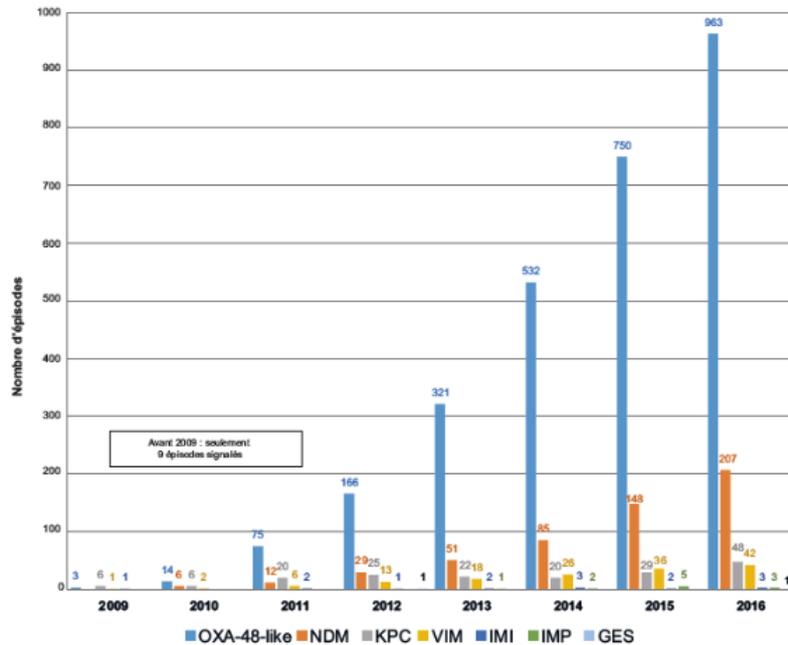
Il a également été observé le fait dans certains épisodes (17%) de retrouver différentes espèces d'EPC impliquées (jusqu'à cinq espèces différentes). La situation n'est pas critique à l'heure actuelle au sujet des EPC, comparée à la situation de pays européens comme la Grèce ou l'Italie, où cette augmentation du nombre d'EPC se répercute de façon bien plus directe sur le plan clinique au niveau des infections invasives par exemple (moins de 1% de résistance à des souches de *K. pneumoniae* pour les carbapénèmes en France contre 25% à 75% dans ces deux pays en 2015). Pour autant, les EPC sont décrites aujourd'hui comme des BHRE et les

⁴⁵ Wang X, Chen G, Wu X, Wang L, Cai J, Chan EW, et al. Increased prevalence of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in hospital setting due to cross-species transmission of the blaNDM-1 element and clonal spread of progenitor resistant strains. *Front Microbiol.* 16 juin 2015;6. Accessible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468908/>

³² Caspar Y. Les résistances des bacilles Gram négatif, op.cit.

autorités de surveillance sanitaires reconnaissent comme crucial l'enjeu de limiter leur diffusion et leur implantation dans les établissements de santé ⁴⁶.

Figure 20. Episodes impliquant des EPC en fonction des mécanismes de résistance impliqués, France, 2009-2016²²



Lorsque l'on connaît l'émergence de ces carbapénèmes, majoritairement au sein d'entérobactéries comme *E. coli* et *K. pneumoniae*, qui expriment également de manière importante des BLSE, le profil de résistance de ces bactéries pourrait être très menaçant. Leur place au sein du microbiote et de l'environnement, ainsi que le mode de diffusion de ces résistances, laissent entrevoir le risque de dissémination de ces bactéries multi-résistantes. Une solution devra être trouvée pour limiter l'utilisation des carbapénèmes face à la recrudescence des EBLSE qui prédispose ainsi à l'émergence des EPC. Des évaluations des prescriptions et de l'utilisation des carbapénèmes ont été mises en place, afin de fournir des recommandations pouvant améliorer la qualité des prescriptions et rendre plus rigoureuses les pratiques. La prescription de carbapénèmes nécessite des critères d'indications très précis, avec un diagnostic clinique et une documentation microbiologique détaillée (type d'infection et de bactéries, antibiogramme, facteurs de risques). Une alternative thérapeutique doit toujours être recherchée avant d'initier ces traitements et si les carbapénèmes sont prescrits, une réévaluation

⁴⁶ Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRE). 2013 juill ; p. 79. Accessible à : https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130710_recoprevtransxbhre.pdf

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016, op.cit.

systematique du traitement est effectué par l'équipe mobile d'infectiologie et la pharmacie hospitalière à 48h ou 72h, afin d'adapter au mieux les durées d'utilisation et réduire leur consommation⁴⁷.

En 2016, les objectifs nationaux du PROPIAS (Programme national d'actions de préventions des infections associées aux soins) pour la maîtrise de la diffusion des EPC en établissement de santé étaient respectés. Le taux d'EPC parmi les bactériémies à *K. pneumoniae* représentait toujours moins de 1 % et la proportion d'épisodes avec des cas secondaires était inférieure à 10 % (9 %). La proportion de cas secondaires sur l'ensemble des cas d'EPC était de 19 %, soit inférieur aux 20% fixés. En 2015, ce dernier objectif n'était pas rempli (21 %), ce qui dénote d'une légère amélioration.

2.3. *Streptococcus pneumoniae*

Dans le même temps, l'évolution épidémiologique de certaines bactéries multi-résistantes est plus favorable et laisse entrevoir des résultats encourageants au vu des actions fournies. C'est le cas par exemple pour le streptocoque *S. pneumoniae*. Cette bactérie commensale du rhinopharynx est la première cause en France de pneumopathie communautaire et de méningite chez l'adulte et l'une des premières causes d'otite et de pneumonie chez l'enfant⁴⁸. Selon l'OMS, elle est responsable chaque année du décès de plus de 800 000 enfants âgés de moins de 5 ans. Avec la création en 2001 des premiers vaccins anti-pneumococciques, accompagnée de campagnes d'élargissement des couvertures vaccinales, et la mise en place précoce de la surveillance des résistances de pneumocoques dès les premiers plans nationaux d'antibiotiques, le centre national de recherche des pneumocoques s'accorde à dire que pour la première fois, une « diminution significative » est observée pour les souches de pneumocoques « résistantes »⁴⁹. Entre 2001 et 2016, ce centre a observé l'évolution des résistances des souches

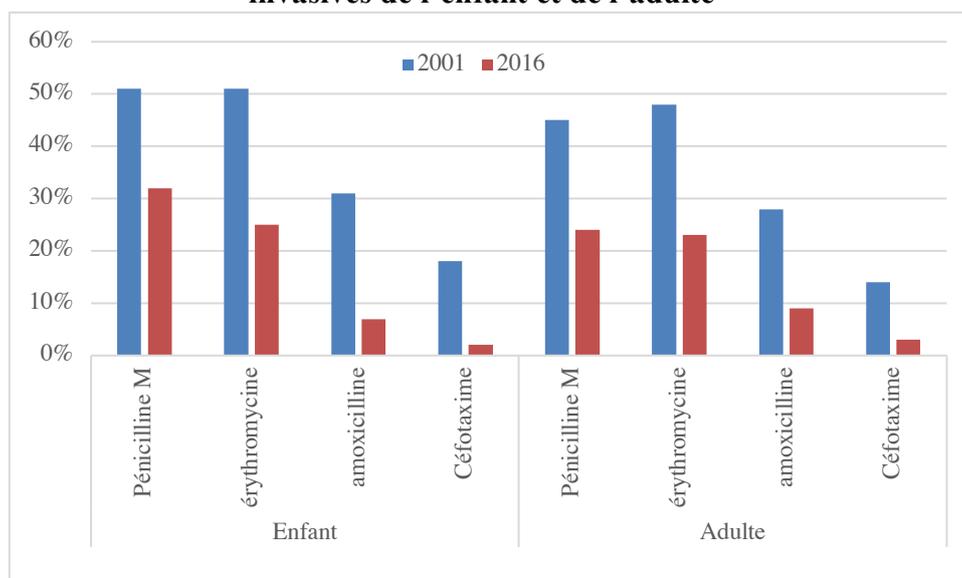
⁴⁷ Alfandari, S, Bervas, C, Calas, C, Castan, B, Dumartin, C, Gauzit, R, et al. Evaluation des prescriptions de Carbapénèmes. Guide méthodologique. 2014 juin. Accessible à: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/EPP/EvalCBP_methoVersion1_Juin2014.pdf; Canoui, Etienne, Gauzit, Rémy, Alviset, Sophie, Bruneau, Antoine, Hays, Constantin, Launay, Odile, et al. La réévaluation des carbapénèmes dans la vraie vie : la conformité est-elle médecin-dépendante?. 18èmes Journées Nationales d'Infectiologie; 2017 juin; Saint-Malo. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2017/com/jni2017-carbapolic-canoui.pdf>; Gauzit, Rémy, Péan, Yves, Alfandari, Serge, Bru, Jean-Pierre, Bedos, Jean-Pierre, Rabaud, Christian, et al. Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011. Journées Nationales d'Infectiologie; 2012 juin; Tours. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI12/2012-JNI-SPACarb-gauzit.pdf>

⁴⁸ InVS et Santé Publique France. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France / 2018 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil. Accessible à: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>.

⁴⁹ Varon E, Janoir C. Rapport d'activité 2016. Laboratoire de Microbiologie Hôpital Européen Georges-Pompidou: Centre National de Référence des Pneumocoques; p. 98. Accessible à: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2016.pdf>

pneumococques pour plusieurs antibiotiques (Figure 21). Les souches pneumococques évaluées sont celles d'infections invasives (méningites et bactériémies) et la distinction est faite entre celles d'adultes et d'enfants. Parmi les souches d'enfants, entre 2001 et 2016⁵⁰, la proportion de souches résistantes pour les pénicillines M est passée de 51% à 32%. La même évolution est observée pour l'érythromycine, avec 51% de souches résistantes en 2001 contre 25% en 2016. Une très nette amélioration s'observe également pour l'amoxicilline et le céfotaxime, pour lesquels la proportion de souches résistante est passée respectivement de 31% et 18% en 2001, à seulement 7% et 2% en 2016. La courbe d'évolution est identique chez les souches adultes, avec des taux de résistances en 2016 qui sont quasiment les plus bas depuis le début de leur mesure en 2001 : le pourcentage de souches résistantes est de 24% pour les pénicillines M, 23% pour l'érythromycine, 9% pour l'amoxicilline et 3% pour le céfotaxime.

Figure 21. Résistance aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte⁴⁹



Tous âges confondus, cela se traduit par une nette amélioration de la sensibilité des antibiotiques. Pour les Pénicillines, alors qu'en 2001 moins d'une souche sur deux était sensible (47,7%), en 2016 près de trois sur quatre l'étaient (74%). La sensibilité à l'érythromycine a connu une évolution similaire, passant de 49,2% à 76,3%. La sensibilité à l'amoxicilline est passée de 67,3% en 2001 à 91,3% en 2016 et celle de la céfotaxime est passée de 80,9% à 97,2%. Cette diminution importante des résistances pneumococques est très encourageante

⁵⁰ Batah J, Varon E. Rapport d'activité 2017. Laboratoire de Microbiologie Hôpital Européen Georges-Pompidou: Centre National de Référence des Pneumocoques; p. 80. Accessible à: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2017.pdf>

⁴⁹ Varon E, Janoir C. Rapport d'activité 2016, op.cit.

mais doit être consolidée. En 2014, la sensibilité enregistrée pour tous les antibiotiques cités était plus importante qu'en 2001. Depuis 2014, elle a légèrement diminué et fluctue depuis deux ans.

De plus, les taux de souches pneumococciques résistantes aux Macrolides et aux Pénicillines restent élevés si on les compare aux autres pays européens. Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies rend chaque année un rapport de surveillance des résistances antimicrobiennes en Europe⁵¹. En 2017, il évaluait à 25,9 % le pourcentage de souches pneumococciques résistantes à la Pénicilline (la moyenne européenne est évaluée à 8%). Sur les 29 pays européens évalués, seulement quatre pays ont un pourcentage de résistance supérieure vis-à-vis des Pénicillines (Bulgarie, Roumanie, Malte et Chypre). La France reste bien loin des taux de résistances de pays voisins modèles comme la Belgique, l'Allemagne ou l'Italie (respectivement 0,6%, 4,8% et 10,5% de souches résistantes aux Pénicillines). Elle se classe 21ème sur 29 pays concernant les macrolides, avec 23,3% de souches résistantes aux macrolides selon ce rapport, la moyenne européenne calculée étant de 11% environ.

Dans l'ensemble, la situation épidémiologique des souches pneumococciques reste très positive, comme le montre l'évolution des taux de résistances et la baisse de l'incidence des pneumocoques de sensibilités diminués aux bêta-lactamines isolés de méningites ou de bactériémies (l'incidence n'avait jamais été aussi basse en 2014 depuis le début du programme de surveillance en 2001). Ces résultats ne doivent pas paraître suffisants dans la conscience collective, et les efforts doivent être poursuivis car cette même incidence a suivi une nouvelle tendance à la hausse en 2015 et 2016.

2.4. *Pseudomonas aeruginosa*

La situation épidémiologique de la bactérie *P. aeruginosa* laisse elle aussi entrevoir des améliorations. *P. aeruginosa* est une bactérie multi-résistante responsable essentiellement d'infections opportunistes nosocomiales. Cette bactérie ubiquitaire ne fait initialement pas partie de la flore commensale humaine et ne sera pas pathogène chez un sujet sain. Elle se développe principalement dans les milieux hydriques comme les réseaux d'eau hospitalier, ce qui lui permet de se diffuser par exemple par les douches, les sanitaires, ou également de se transmettre par du personnel soignant ou *via* du matériel contaminé. Les patients les plus exposés sont ceux souffrant d'immunodépression ou possédant des portes d'entrées infectieuses

⁵¹ EARS-Net. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. 2017 nov p. 108. Accessible à: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>

comme des plaies ou des cathéters par exemple.

D'après l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales de 2017⁵² (couvrant la période d'étude allant de 2012 à 2017), *P. aeruginosa* est la quatrième bactérie la plus fréquemment responsable d'infections nosocomiales (6,28%) après *E. coli*, *S. aureus* et *E. faecalis*, avec une prévalence de patient infectés de 0,29 (Tableau 1).

Tableau 1. Proportion et prévalence des micro-organismes les plus fréquents⁵³

Micro-organisme	Nombre	Part	IC95 %		Prévalence	IC95 %	
<i>E. coli</i>	904	23,59	21,89	25,37	1,08	0,98	1,19
<i>S. aureus</i>	601	13,83	12,39	15,41	0,64	0,56	0,71
<i>E. faecalis</i>	288	6,5	5,61	7,52	0,3	0,24	0,35
<i>P. aeruginosa</i>	285	6,28	5,24	7,51	0,29	0,22	0,35
<i>K. pneumoniae</i>	266	5,6	4,8	6,52	0,26	0,21	0,30

Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux conduite auprès de 1 938 établissements de santé et 300 330 patients
IC95% : intervalle de confiance à 95%

Ces chiffres sont en baisse comparés à ceux de 2012 (calculés sur la période 2006-2012)⁵³, où *P. aeruginosa* était responsable de 8,4% de ces infections nosocomiales avec une prévalence de 0,4. Dans deux tiers des cas, elles sont responsables d'infection urinaire, de pneumonie ou d'infection du site opératoire. C'est d'ailleurs, d'après les chiffres de cette enquête, la bactérie responsable du plus grand nombre de pneumonies (18,1%) et d'infections de la peau et des tissus mous (presque une sur deux est due à *P. aeruginosa*) et la bactérie à l'origine du plus grand nombre d'infections nosocomiales en service de réanimation.

P. aeruginosa est elle aussi décrite comme une bactérie multi résistante. Elle fait preuve de nombreux mécanismes intrinsèques et de phénomènes d'acquisition d'ADN étranger. La production de BLSE, de carbapénèmases et céphalosporinases (un autre type de bêta-lactamase), lui permet de résister à une grande partie des antibiotiques bêta-lactamines. Via l'altération de la perméabilité membranaire par mutation de porines ou des mutations chromosomiques modifiant la membrane externe, elle a acquis d'autres résistances vis-à-vis des carbapénèmes ainsi qu'aux antibiotiques de la famille des polymyxines comme la colistine.

Elle est également résistante aux fluoroquinolones et aux aminosides par surproduction du

⁵² Daniau C, Léon L, Blanchard H, Bernet C, Caillet-Vallet E. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2017 mai p. 12.

⁵³ Thiolet J, Vaux S, Lamy M, Gautier A, Barret A, Léon L, et al. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; p. 181. Accessible à: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8953

système d'efflux ⁵⁴. *P. aeruginosa* peut donc résister aux cinq classes de molécules indiquées le plus souvent dans les traitements contre celle-ci (aminosides, carbapénèmes, céphalosporines, fluoroquinolones et pénicillines) ⁵⁵. Pour exemple, d'après le rapport d'activité de l'année 2017 du CNR de la résistance aux antibiotiques ⁵⁶, sur toutes les souches de *P. aeruginosa* analysées, 17,13% produisaient une carbapénémase (dont au moins 14 enzymes de carbapénémases différentes), 11,97 % produisaient des BLSE (dont au moins 16 enzymes de BLSE différentes) et 1,34% produisaient une carbapénémase et une BLSE.

Le réseau EARS-Net France²⁹ suit depuis 2005 l'évolution des souches multi-résistantes de *P. aeruginosa*. Même si la situation de multi-résistance des dernières années observées n'est pas aussi bonne que lors de la mise en place de cette surveillance, on observe une amélioration depuis 2010-2011. La France a connu un pic de résistance en 2011, avec 19% de souches résistant à au moins trois des cinq types d'antibiotiques cités précédemment, et 4,4% résistants aux cinq (en 2006 ces taux étaient de 9,6% et 1,7%). Depuis ce pic, les pourcentages de souches multi-résistantes ont diminué progressivement pour atteindre des valeurs qui sont les plus basses enregistrées depuis 2011 (10,6% de souches résistantes à au moins trois antibiotiques et 2,9% résistantes aux cinq antibiotiques testés).

Les évolutions présentées dans le rapport d'activité 2017, du CNR de la résistance aux antibiotiques semblent indiquer la même tendance. Depuis 2013, le pourcentage de souches produisant des carbapénémases, des BLSE, ou les deux à la fois, s'est stabilisé, voire même a légèrement diminué. Le pourcentage de souches produisant des carbapénémases est passé de 17,3% à 17,1%, celui des souches produisant des BLSE de 14,1% à 12% et enfin celui des souches produisant les deux bêta-lactamases de 2,6% à 1,3% (Figure 22). Cependant les pourcentages de souches produisant des carbapénémases ou des BLSE sont de nouveaux à la hausse sur la dernière année.

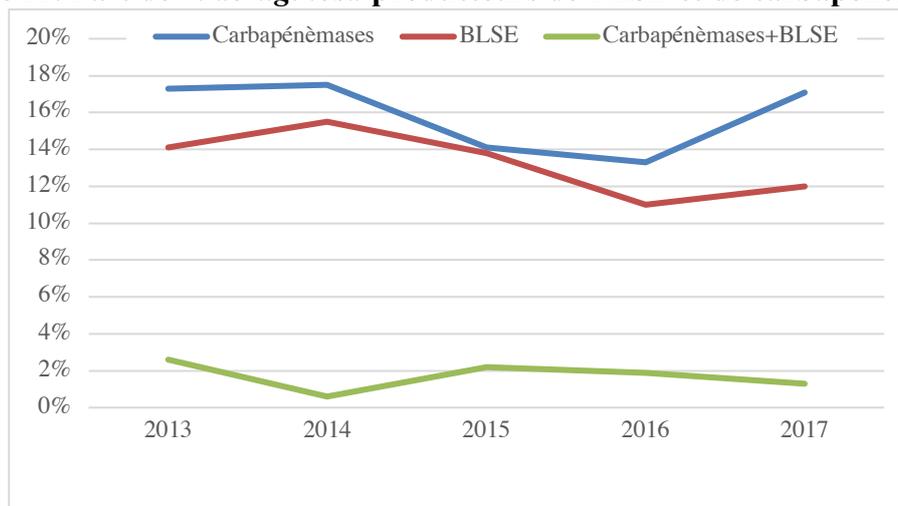
⁵⁴ Jeannot K. Actualités sur la résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* et stratégie d'utilisation des antibiotiques anti-*Pseudomonas*. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-merc.-11-oct/resist-chez-pseudomonas-aeruginosa-kjeannot.pdf>.

⁵⁵ Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* - Vers l'impasse thérapeutique ? *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2010;26(11):960-8.

⁵⁶ Plésiat P, Cattoir V, Bonnet R, Naas T. Rapport d'activité 2017. Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques; p. 17. Accessible à: http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/actualite/Rapport_CNR_2017_VF_2.pdf

²⁹ EARS-Net France, 2002-2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, op.cit.

Figure 22. Part de *P. aeruginosa* producteurs de BLSE et de carbapénèmases²⁹



D'après les données européennes⁵¹, la proportion française de souches résistantes à au moins trois antibiotiques est en dessous des moyennes européennes en 2017 (10,6% versus 13,3%). Cependant, ces évolutions restent encore une fois fragiles et à suivre continuellement. Les diminutions observées restent légères voire fluctuantes pour certaines. La colistine, antibiotique de la famille des polymyxines reste une alternative thérapeutique de dernier recours en cas de résistances des bactéries de *P. aeruginosa* à tous les autres antibiotiques. Pour autant, son usage est peu évident du fait de son efficacité variable et de sa toxicité secondaire. De plus l'utilisation de la colistine doit être évitée autant que possible : même si le taux de résistance pour cet antibiotique est rare (environ 1,5% en 2017), une résistance plasmidique (*mcr-1*) commence à apparaître sur le territoire français. Le Haut Conseil de la Santé Publique a demandé à être attentif et prendre en considération cette nouvelle émergence⁵⁷.

2.5. *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM)

La situation des infections à SARM peut être également un exemple de progression sanitaire. Celle-ci s'apparente plus à un problème de maîtrise du risque infectieux associé aux soins mais implique une antibiorésistance. Les infections à staphylocoques sont la plupart du

²⁹ EARS-Net France, 2002-2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, op.cit.

⁵¹ EARS-Net. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. 2019 janv p. 100. Accessible à: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>.

⁵⁷ Gauzit R. BGN non fermentant multirésistants : options thérapeutiques en 2019?. 20èmes Journées Nationales d'Infectiologie; 2019 juin; Lyon. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2019/com/jni2019-nonfermentant-xdr-gauzit.pdf>; Haut Conseil de la Santé Publique. Complément d'information aux mesures de maîtrise de la diffusion recommandées dans l'avis du HCSP du 27 septembre 2016 au regard de l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries. 2017 mai. Accessible à: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20170523_enterobactresistcolistine.pdf

temps rapportées pour des cas d'admissions à l'hôpital, la contamination de la bactérie étant facilitée par la présence de lésions cutanées (étant une bactérie commensale des tissus), ou par des actes de soins invasifs. On estime que la SARM est l'une des causes les plus importantes de résistance aux antibiotiques pour les infections nosocomiales dans le monde entier⁵⁸. Les mesures d'hygiène et de prévention des infections associées aux soins combinées à une promotion du bon usage des antibiotiques⁵⁹ ont permis de faire reculer cette résistance bactérienne. En 2012, d'après l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales⁵³, *S. aureus* était la bactérie responsable du plus grand nombre d'infections nosocomiales sur site opératoire (incriminée dans 29,2% des cas) et d'après celle de 2017⁵², la deuxième bactérie la plus fréquemment retrouvées lors d'infections nosocomiales (13,83%) après *E. coli*. Parmi les bactéries résistantes responsables d'infections nosocomiales, les SARM étaient toujours en 2012 à l'origine du plus grand nombre (environ 5,7%), devant les EBLSE résistantes aux céphalosporines de troisième génération (5,3% environ), sur les 12 581 infections nosocomiales étudiées sur la période. Point encourageant, la prévalence des infections à SARM s'est érodée de 0,4% à 0,2% entre 2006 (date de la précédente enquête) et 2012, et cette diminution s'est confirmée encore en 2017 (-7,5% entre 2012 et 2017). Un autre point encourageant est celui de la diminution de la proportion des souches de SARM, passait à 26,53% en 2017 contre 38,1% en 2012 (Figure 23).

Le réseau EARS-Net France, qui suit depuis 2001 la progression des SARM, semble démontrer lui aussi des évolutions satisfaisantes. De 2001 à 2017, le pourcentage de souches résistantes a diminué sans réelle interruption, passant de 33% à 13%.

Le réseau BMR-Raisin a également suivi l'évolution des SARM de 2002 à 2016 et a retrouvé la même tendance : le pourcentage est passé en quinze ans de 36,2% à 14,7%⁶⁰. Cette baisse est satisfaisante au vu des objectifs fixés par le Propias, demandant à l'approche de la période 2017-2018 d'atteindre des taux de SARM inférieurs à 20%, parmi les souches

⁵⁸ Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. p. 82. Accessible à : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf

⁵⁹ Ministère de la santé et des sports. Plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins. Paris; 2009 juill ; p. 39. Accessible à : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_strategique_national_2009-2013_de_prevention_des_infections_associees_aux_soins.pdf

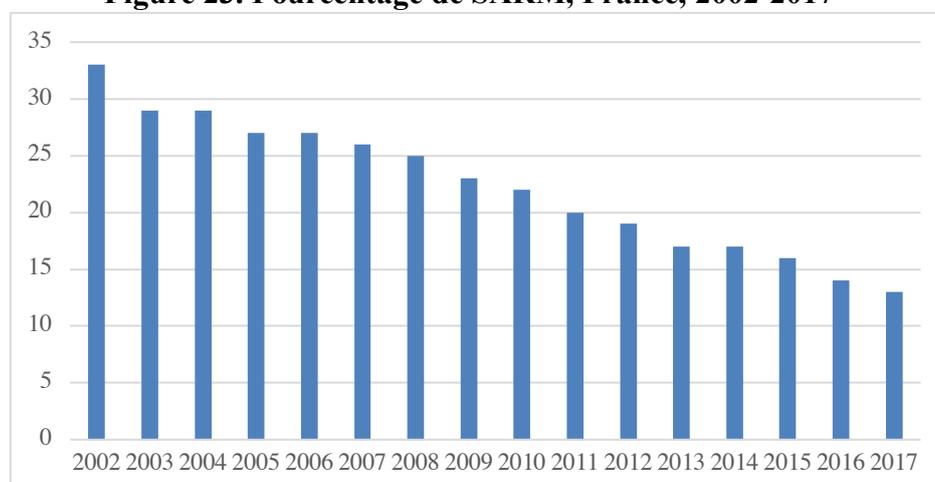
⁵³ Thiolet J, Vaux S, Lamy M, Gautier A, Barret A, Léon L, et al. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; p. 181. Accessible à : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8953

⁵² Daniau C, Léon L, Blanchard H, Bernet C, Caillet-Vallet E. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, op.cit.

⁶⁰ InVS et Santé Publique France. Résistance aux anti-infectieux. Accessible à : http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/23128/132404/version/8/file/2018_fiche_staphylococcus.pdf

nosocomiales de *S. aureus* diagnostiquées⁶¹. La densité d'incidence des bactériémies à SARM a également diminué de 14%, passant de 0,046 à 0,040²² pour 1 000 JH entre 2012 et 2016.

Figure 23. Pourcentage de SARM, France, 2002-2017²⁹



Cette diminution est encourageante mais devra être pérennisée pour atteindre l'autre objectif fixé par le Propias, souhaitant une diminution de 20% de la densité d'incidence en 2017-2018. Cette diminution d'incidence des SARM touche tous les services d'activité hospitaliers sans exception, preuve d'une action menée conjointement par toutes les équipes de soins.

Lorsque l'on compare les données des différents pays européens en 2017⁵¹ concernant la proportion de SARM parmi les souches de *S. aureus*, la France a un taux de SARM inférieur à la moyenne européenne (12,9% versus 16,9%). La France s'inscrit dans une tendance européenne à la baisse : sur les trente pays observés entre 2014 et 2017, seuls sept connaissent une augmentation du nombre de SARM (en excluant des pays comme les pays scandinaves dont la proportion très faible de SARM fluctue autour 1% depuis 2002). Néanmoins, la France, qui en 2002 était le 17^{ème} pays européens avec le taux le plus important de SARM, est toujours 16^{ème} en 2017. La France doit encore combler son retard mais semble être sur la bonne voie. On estime encore entre 23 000 et 33 000 par an, le nombre d'infections nosocomiales à SARM dont 3 400 à 5000 bactériémies⁸⁹.

Les souches de SARM parmi les souches de *S. aureus* communautaires fluctuaient autour

⁶¹ Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. PROPIAS. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins. 2015 juin ; p. 43. Accessible à: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/propiasjuin2015.pdf>

²² Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016, op.cit.

²⁹ EARS-Net France, 2002-2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, op.cit.

⁵¹ EARS-Net. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017, op.cit.

de 17% entre 2005 et 2013 selon les données du réseau MedQual²⁸. Mais entre 2008 et 2016, le réseau Oscar²⁹ a permis d'observer une diminution de celles-ci (7,6% en 2016 contre 8,9% en 2008). Ces valeurs sont assez proches des données hospitalières mais, d'après la littérature, les souches communautaires de SARM ont un mécanisme de résistance qui varie de celui des souches nosocomiales et leur diffusion serait à différencier de celle des hôpitaux²⁴. Des conditions d'hygiène strictes sont beaucoup plus complexes à mettre en place pour limiter leur diffusion comparée à l'environnement hospitalier, c'est pourquoi des recommandations précises ont été édictées pour limiter leur diffusion dans la communauté. Ces recommandations se fondent en partie sur l'amélioration du système de signalement et de surveillance des cas infectieux, avec la transmission systématique de prélèvements, la décontamination du sujet infecté et de son entourage, accompagnée de règles simples d'hygiène pour éviter une contamination et des conditions précises pour l'application des antibiothérapies. Cette dernière est primordiale pour éviter d'exercer une pression de sélection qui renforcerait leur émergence et augmenterait le risque de diffusion.

2.6. *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides

E. faecium est une bactérie entérocoque commensale du tube digestif également retrouvé dans l'environnement. Elle est résistante aux glycopeptides et est définie parmi les BHRé, comme les EPC. *E. faecium* est résistante naturellement à certaines pénicillines (G et M), aux monobactams, aux pénèmes, aux aminosides ou encore aux fluoroquinolones⁶². La résistance aux Glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) a été provoquée par l'utilisation répétée de ces molécules, souvent pour le traitement des diarrhées infectieuses à *Clostridium difficile* (en partie aux Etats-Unis)⁶³. Les bactéries *E. faecium* ont acquis des gènes de résistance

²⁸ EARS-Net France, 2002-2015. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, op.cit.

²⁹ EARS-Net France, 2002-2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, op.cit.

²⁴ Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination ; op.cit.

⁶² Subiros M, Bervas C, Venier AG, Colomb Cotinat M, Soing Altrach S, Pontiers V, et al. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001 - juin 2015. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. juill 2016;(24-25):419-27 ; Boibieux A. CAT devant des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français (mars 2010). Accessible à : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2013-DUCIV-Lyon-BOIBIEUX_ERG.pdf

⁶³ Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français. HCSP. Commission spécialisée « Sécurité des Patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques » ; 2010 mars. Accessible à : https://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20090219_ERG.pdf ; Andremont A. La résistance aux glycopeptides : un scénario d'impact écologique, une menace majeure pour l'antibiothérapie. Accessible à : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI07/Sympo/sympo_eco-Andremont.pdf.

plasmidiques nommés Van, créant des défauts d'affinité de la cible pour l'antibiotique (en particulier Van A)⁹. On retrouve essentiellement *E. faecium* dans des infections pulmonaires, urinaires et cutanées. Mais ces BHRe sont très peu virulentes, prises de manières isolées. Leur risque infectieux est faible. Elles ont un impact sur la morbimortalité lorsqu'elles sont associées à des terrains poly-pathologiques engageant déjà le pronostic vital ou des situations à risque comme des situations d'immunodépression ou d'hémodialyse par exemple. Le pronostic vital sera plus influencé par la nature de la pathologie, que par la résistance d'*E. faecium*. C'est d'ailleurs ce qui a permis à cette résistance de pouvoir se diffuser largement. Les bactéries *E. faecium* résistantes aux glycopeptides colonisant sans bruit le tube digestif, les recommandations afin de limiter leur diffusion ont été tardives. Elles sont essentiellement propagées à l'hôpital par des contacts indirects de personnes infectées à non infectées, via les équipes de soins ou du matériel contaminé. Mais elles peuvent très bien se retrouver colonisées chez des personnes n'ayant aucun antécédent de séjour hospitalier. Ces bactéries peuvent survivre dans les selles jusqu'à plusieurs mois, leur laissant l'opportunité d'être transmises à d'autres personnes après une sortie d'hospitalisation, ainsi que d'être disséminées dans l'environnement, où elles forment un réservoir de contamination (dans l'eau, les végétaux ou parmi les animaux). Le portage en collectivité est la plupart du temps asymptomatique, et ne génère aucune ou très peu d'infections. C'est ce risque écologique qui fait des bactéries *E. faecium* résistant aux glycopeptides des BHRe. Les autorités sanitaires redoutent un risque de transmission croisée du gène de résistance Van A, vers les souches de SARM, ce qui pourrait provoquer l'émergence de bactéries SARM toto-résistantes et créer de nombreuses impasses thérapeutiques⁹.

Pour le moment ce transfert de gènes de résistance reste exceptionnel. On dénombre à ce jour, environ une dizaine de cas dans le monde de souches de SARM ayant une résistance aux glycopeptides acquises grâce à des entérocoques résistant aux glycopeptides (ERG)⁶³. Il est donc essentiel de maîtriser la diffusion de ces BHRe ainsi que l'usage des glycopeptides pour diminuer la pression de sélection exercé sur ces bactéries entérocoques.

De nouvelles molécules ont été commercialisées afin de diminuer l'utilisation des glycopeptides comme par exemple l'association quinupristine-dalfopristine ou le linézolide,

⁹ Meunier O, Exinger J, Kara F. ARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC. Des BMR à l'émergence des BHRe ; op.cit.

⁶³ Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français ; op.cit. ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus--New York, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 23 avr 2004;53(15):322-3.

mais des résistances ont commencé à apparaître. Deux autres molécules sont venues ensuite : la tigécycline et la daptomycine. Ces dernières sont actives sur les souches résistantes aux deux précédents antibiotiques mais les retours d'expériences cliniques sont encore limités, rendant leur utilisation délicate⁹⁷.

E. faecium n'est pas le seul ERG mais représente la grande majorité des cas. A elle seule, elle représente 91,8% à 98,2% des cas parmi au moins neufs espèces d'ERG relevées par le CNR de la résistance aux antibiotiques entre 2006 et 2016⁵⁶.

L'évolution des souches résistantes à la Vancomycine d'*E. faecium* observée via le réseau EARS-Net France est très satisfaisante²⁹. Après un pic en 2004 de 5%, la proportion de souches résistantes a diminué de façon croissante pour varier entre 0,8% et 0,6% depuis maintenant 2012. En 2017, la France était le 7ème pays avec le plus faible pourcentage de souches d'*E. Faecium* résistantes à la Vancomycine (0,8%), bien inférieur à la moyenne européenne (14,9%)²⁷. Une évolution à la baisse est aussi enregistrée via les données des enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales entre 2006 et 2012. Le pourcentage de souches résistantes a quasiment diminué de moitié, passant de 8,6% à 4,4%. Cependant sur la période d'analyse qui a suivi de 2012 à 2017, ce pourcentage a légèrement augmenté (5,07% en 2017)^{52,53}. Un rapport de Santé Publique France a estimé de 2001 à 2015 l'évolution des infections nosocomiales à ERG via le SIN, qui reçoit et collecte tout au long de l'année les signalements d'infections nosocomiales des établissements de santé⁶². Au total, parmi tous les signalements d'infections nosocomiales concernant une ERG entre 2012 et 2015 (avant 2012, le statut du signalement, infecté et/ou colonisé, n'était pas renseigné), 84% représentaient une colonisation pour seulement 8% d'infections, et 3% des cas représentaient une colonisation liée à une infection. Ces chiffres viennent confirmer le caractère peu virulent de ces ERG.

Le nombre de signalements d'ERG, a connu une hausse importante à partir de 2007, avant de se stabiliser à des valeurs qui restent supérieures aux premières années d'études. De 2001

⁵⁶ Plésiat P, Cattoir V, Bonnet R, Naas T. Rapport d'activité 2017. Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques ; op.cit.

²⁹ EARS-Net France, 2002-2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, op.cit.

²⁷ EARS-Net. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017, op.cit.

⁵² Daniau C, Léon L, Blanchard H, Bernet C, Caillet-Vallet E. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, op.cit

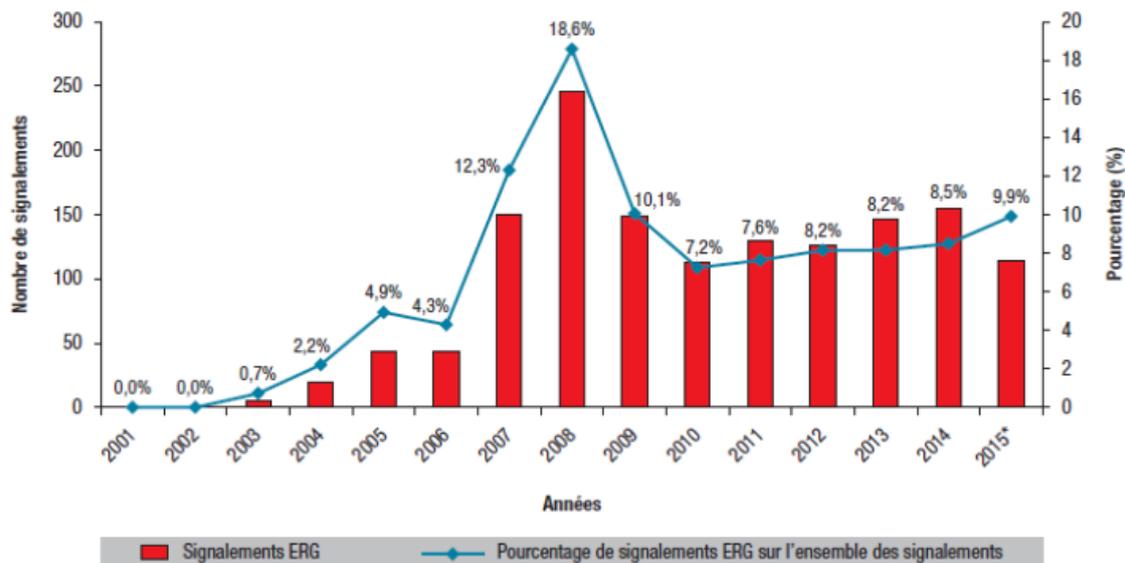
⁵³ Thiolet J, Vaux S, Lamy M, Gautier A, Barret A, Léon L, et al. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2012, op.cit.

⁶² Subiros M, Bervas C, Venier AG, Colomb Cotinat M, Soing Altrach S, Pontiers V, et al. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, op.cit.

jusqu'à 2006, le nombre de signalements restait inférieur à 50 par année. En 2007 et 2008, ce sont près de 150 et 245 signalements qui ont été transmis. Cette augmentation rapide s'explique en partie par une succession d'épisodes épidémiques régionaux. Depuis 2009, le nombre de signalements oscille entre 110 et 155 par année, et sur les six premiers mois de l'année 2015, 114 cas avaient été déclarés. De plus, même si le nombre de signalements d'ERG a diminué depuis 2009 après un pic observé entre 2007 et 2009, on observe à nouveau une augmentation lente et continue de la proportion d'infections associées aux soins dues à des ERG vis-à-vis des autres infections associées aux soins signalées: exceptée la période épidémique de 2008, entre 2010 et 2015, la proportion est passée de 7,2% à 9,9%, soit plus de 10 fois plus que les 0,7% de 2003.

Si la proportion de souches résistantes d'ERG diminue depuis maintenant une dizaine d'années, le nombre d'infections survenant au cours d'une hospitalisation concernant ces bactéries résistantes paraît quant à lui avoir augmenté, ce qui démontre une diffusion encore présente de ces BHRe (Figure 24).

Figure 24. Nombre d'ERG et part des ERG dans le total des signalements d'infections associées aux soins reçus via le dispositif de signalement d'infections nosocomiales (SIN), France, 2001-2015⁶²



* Les six premiers mois de l'année 2015.

Selon le rapport de Santé Publique France, la diffusion semble « contenue » pour le moment, en partie grâce à des recommandations pour la prévention de la transmission croisée

⁶² Subiros M, Bervas C, Venier AG, Colomb Cotinat M, Soing Altrach S, Pontiers V, et al. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, op.cit.

des BHRé (isolement sanitaire, protocoles de dépistages et diagnostics, détection des patients à risque, gestion des excréments hospitaliers, etc.). Comme pour les EPC, la capacité de résister à beaucoup d'antibiotiques, et leur place au sein de la flore commensale digestive, exposent à un risque important de pression de sélection, surtout en ville, où la consommation globale d'antibiotiques est à la hausse sur les dernières années. De fortes concentrations d'antibiotiques répétées pourraient faciliter l'implantation de ces souches bactériennes résistantes dans la collectivité⁴⁶. Aux Etats-Unis notamment, à force de voir cette dissémination prendre de l'ampleur, on en vient à observer une prévalence de plus en plus importante de bactériémie d'ERG, ayant un impact direct sur l'augmentation de la mortalité à l'hôpital²⁵.

2.7. *Neisseria gonorrhoeae*: exemple de diminution de l'arsenal thérapeutique

Les infections à gonocoques sont un cas qui illustre bien la conséquence des résistances bactériennes sur les ressources thérapeutiques disponibles. La bactérie *N. gonorrhoeae* est une bactérie responsable d'infections sexuellement transmissibles, se traduisant par des symptômes au niveau des voies urinaires et de l'appareil génital, pouvant aller jusqu'à l'infertilité dans les cas extrêmes de complication. Ces infections sexuellement transmissibles à gonocoques sont chaque année plus nombreuses comme en attestent les données de l'OMS : 62 millions en 1999, contre 106 millions en 2010⁶⁴. *N. gonorrhoeae* est une bactérie gonocoque qui a acquis au fil du temps des mécanismes de résistances, face aux différentes lignes thérapeutiques employées, restreignant considérablement le nombre de possibilités thérapeutiques. Avec un mode de transmission par rapport sexuel toujours aussi délicat à contrôler, et une prise de conscience difficile chez les personnes jeunes, la prévention de ces infections reste compliquée et insuffisante pour diminuer l'exposition de cette bactérie aux antibiotiques, et oblige à des protocoles thérapeutiques précis pour limiter l'évolution de ces résistances bactériennes.

Le Centre National de Référence des gonocoques, permet de suivre l'évolution des sensibilités des différentes classes d'antibiotiques pour *N. Gonorrhoeae*. En 2013, parmi les 1 089 souches prélevées, seules 12,5% restaient sensibles aux différents antibiotiques testés (tétracycline, céfixime, ceftriaxone, ciprofloxacine, spectinomycine et pénicilline ou azithromycine)¹⁰⁷. Les deux premiers antibiotiques à avoir été utilisés pour lutter contre ces infections gonococciques étaient la Pénicilline et les Tétracyclines. Aujourd'hui, ces

⁴⁶ Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé), op.cit.

²⁵ Péan Y, Berthelot P. Entérobactéries et BLSE en 2009 : épidémiologie et conséquences thérapeutiques, op.cit.

⁶⁴ Centre National de Référence des Gonocoques. Rapport d'activité 2013. 2014 avr ; p. 86. Accessible à : http://www.institutfournier.org/attachments/article/57/Rapport%20d%27activité_CNR%20gonocoques_2013.pdf

antibiotiques sont devenus quasi-inefficaces et ne font plus partie des recommandations thérapeutiques. En 2013, seulement 11,4% des souches testées étaient sensibles aux Tétracyclines contre 40% en 2001. Pour la Pénicilline, 20,9% des souches étaient sensibles versus 37,3% en 2001.

Le traitement de première intention probabiliste s'est alors porté sur la ciprofloxacine à partir du milieu des années 1980, mais là encore, l'efficacité de cette ligne thérapeutique s'est peu à peu essoufflée, jusqu'à l'éviction de cette molécule dans la stratégie de prise en charge thérapeutique en 2008⁶⁵.

Depuis 2005, les traitements antibiotiques de première intention recommandés par l'ANSM pour le traitement probabiliste des infections basses non compliquées, des cervicites et urétrites gonococciques, sont les céphalosporines de troisième génération avec la Céfixime et la Ceftriaxone. Exceptés deux cas de souches résistantes en 2010, aucune souche résistante n'a été depuis rencontrée pour la Ceftriaxone, ce qui en fait le traitement de première intention par voie intraveineuse ou intramusculaire. La sensibilité des souches bactériennes à la Céfixime est également très satisfaisante (1,68% de souches résistantes en 2013) mais doit être suivie attentivement. En effet, de 2008 à 2012, le pourcentage de souches résistantes était passé de 0,12% à 3%⁶⁴. Pour cette raison, la Céfixime est considérée comme un traitement de seconde intention par voie orale, après la Ceftriaxone, en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer cette dernière par voie injectable⁶⁵. Le meilleur suivi des recommandations par les prescripteurs ces dernières années a, semble-t-il, permis de restaurer une meilleure sensibilité de la Céfixime (l'administration par voie orale plus pratique et mieux acceptée par le patient, pouvant expliquer sa prescription alors qu'elle a un pouvoir bactéricide moins grand que la Ceftriaxone). Les échecs thérapeutiques dans les infections à *Neisseria Gonorrhoeae* seraient dangereux lorsque l'on sait qu'elles sont un facteur de risque dans la transmission et la réception du VIH.

3. Mobilisation sanitaire mise en place

La France et le Ministère de la santé prenant conscience de ce risque sanitaire grandissant, a commencé à se mobiliser dans le début des années 2000. Trois plans nationaux d'alerte sur les antibiotiques ont été mis en places lors des 15 dernières années (plans 2001-2005, 2007-2010 et 2011-2016), en collaboration avec les différentes instances sanitaires comme la Haute

⁶⁵ Haute Autorité de Santé. Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : état des lieux et propositions. 2010 déc ; p. 144. Accessible à: https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/argumentaire_gonocoque_vf.pdf

⁶⁴ Centre National de Référence des Gonocoques. Rapport d'activité 2013, op.cit.

autorité de santé (HAS), l'Institut national de veille sanitaire (INVS), la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), ou encore l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), afin de réguler et rationaliser la prescription d'antibiotiques et diminuer leur consommation, et parvenir à leur bon usage et la restauration de leur efficacité. Ces différents plans ont pour but de mobiliser tous les acteurs et organismes pouvant à un moment donné s'inscrire dans le circuit du médicament antibiotique, autant au niveau de la santé humaine qu'animale, en atteste la présence au sein de ces deux milieux de santé, de résistances bactériennes identiques. Cet environnement bactérien menaçant et problématique, est présent dans tous les secteurs d'activité médicale ⁶⁶.

3.1. Sensibilisation des patients et bon usage du médicament

Les patients sont les derniers acteurs dans le circuit d'utilisation de l'antibiotique. Leur adhésion est capitale car c'est d'eux que dépendra le respect et la réussite de toutes les mesures mises en place en amont. La sensibilisation et l'éducation au bon usage des antibiotiques est donc une mission primordiale. La transmission de l'information peut se faire à deux niveaux, *via* internet, la presse, des émissions et des publicités télévisées, ou sur le terrain *via* les différents professionnels de santé, l'assurance maladie, ou encore les autorités sanitaires. Au début des années 2000 est apparu le premier slogan publicitaire à la télévision : « les antibiotiques, c'est pas automatique » ou encore quelques années plus tard « les antibiotiques si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts ». Il a fallu lutter d'abord contre l'idée reçue dans l'esprit des gens que les antibiotiques pouvaient soigner n'importe quelle pathologie. Encore aujourd'hui, le simple message expliquant que les antibiotiques ne seront efficaces que contre des infections impliquant des bactéries tient un rôle central dans les stratégies de communication du grand public.

L'Assurance-Maladie en association avec le CPias par exemple, développe des campagnes d'informations : chaque année est organisée depuis environ dix ans la journée européenne d'informations sur les antibiotiques ⁶⁷. Des affiches, des dépliants informatifs, ou des films sont distribués dans les caisses d'assurances maladie, dans les cabinets médicaux, les hôpitaux, les pharmacies, afin de toucher le plus grand nombre de personnes. Des messages simples comme

⁶⁶ ANSES. Résapath. Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. Bilan 2015. Paris: ANSES; 2016 nov. Accessible à: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2015.pdf>.

⁶⁷ CPias. Bon usage des antibiotiques. Accessible à: <http://www.cpias.fr/campagnes/antibiotiques/bon-usage-antibiotiques.html>

« les antibiotiques juste ce qu'il faut » ou « la bonne molécule, le bon dosage, la bonne durée » doivent permettre de renseigner les patients et apporter une nouvelle prise de conscience concernant ces médicaments ⁶⁸. Des fiches thématiques pratiques sur les principales infections (angine, bronchite, cystite, grippe, etc.) et sur tous les antibiotiques pouvant être prescrits en ville sont partagées sur internet, avec des conseils simples pour respecter la bonne observance des traitements et limiter le risque infectieux ⁶⁹.

Il est important que les professionnels de santé relaient ce message sur le terrain auprès des patients, afin de pouvoir modifier efficacement les comportements. Les patients n'ont pas tous accès aux mêmes types d'informations, et ils n'ont pas tous les mêmes connaissances scientifiques permettant de comprendre pleinement les risques et les enjeux de ce problème de santé publique. Il est facile pour un patient de relativiser l'importance de ces traitements et leur impact environnemental. Dans près de sept cas sur dix, ces traitements sont prescrits par des médecins généralistes, environ 87% ont une durée de prescription courte entre un et huit jours, et la plupart du temps les patients ont des traitements antibiotiques peu répétés dans l'année. L'amélioration des symptômes est souvent rapide et le rétablissement complet. Les patients peuvent avoir l'impression de prendre un traitement anodin, dans des situations ne laissant pas apparaître des facteurs de gravités⁷⁰. Pour preuve, l'automédication qui peut être encore faite aujourd'hui avec ce type de médicament, qui reste un des obstacles important au bon usage des antibiotiques et une des causes de résistance bactérienne ⁷¹.

L'automédication est dangereuse pour n'importe quel type de médicament, sans avis du médecin ou du pharmacien, qu'elle concerne des produits délivrables avec ou sans ordonnance. Pourtant en France beaucoup de patients y ont recours : une recherche récente réalisée dans le grand Paris révélait ainsi que plus de 53% des individus ont eu recours à une automédication au cours du mois écoulé⁷². L'exemple simple du paracétamol, d'apparence sûre et sans risque, pour lequel la consommation française est certainement l'une des plus fortes en Europe, n'est

⁶⁸ CPias. Les antibiotiques juste ce qu'il faut. Accessible à : <http://www.cpias.fr/campagnes/antibiotiques/les-antibios-juste-ce-qu-il-faut.html>

⁶⁹ Ministère des Solidarités et de la Santé. Antibio'Malin - Les antibiotiques : soyons malins, utilisons-les mieux. Accessible à : <https://sante.fr/antibiomaline#q=recherche/s-informer/antibio&nid=1281894>

⁷⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017 janv. Accessible à : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf

⁷¹ Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 août 2005;26(2):106-13; Grigoryan L, Burgerhof JGM, Haaijer-Ruskamp FM, Degener JE, Deschepper R, Monnet DL, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2007;59(1):152-6.

⁷² Vanhaesebrouck A, Vuillermoz C, Robert S, Parizot I, Chauvin P. Who self-medicates? Results from structural equation modeling in the Greater Paris area, France. *PLoS One*. 17 déc 2018;13(12).

pourtant pas sans danger, constituant la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse comme rappelé récemment par l'ANSM ⁷³.

Cette automédication est d'autant plus risquée lorsqu'elle intervient pour des médicaments concernant d'anciennes prescriptions, où aucun conseil et aucun suivi ne sera établi par un professionnel de santé (contrairement à une vente en pharmacie où le patient aura eu le conseil associé à son traitement). C'est le cas pour l'automédication concernant les antibiotiques, qui peut être encore de plus lourde conséquence avec le risque de résistances bactériennes. Le piège réside dans le caractère silencieux des conséquences de cette automédication antibiotique. Les patients mésestiment, sous-estiment ou ignorent les conséquences notoires d'un mauvais usage des antibiotiques et du risque de résistance bactérienne, excepté celui des effets secondaires, au sujet desquels ils ne sont pas toujours réellement bien informés qui plus est ⁷⁴. Les patients prennent le médicament dans le but d'aller mieux ou non. Le seul point pouvant les préoccuper est celui d'aller mieux sans avoir de désagréments, c'est à dire de ne pas avoir d'effets indésirables, digestifs du type épisode diarrhéique ou de candidoses. Et encore certains patients se disent « résistants » et ne pas craindre de prendre des antibiotiques sans ordonnance. Cela peut paraître caricatural, mais c'est ce qui est souvent perçu au comptoir lors d'échanges avec les patients, concernant les traitements antibiotiques. Le cas d'automédication classique est celui du patient qui déclare avoir eu des symptômes semblables à ceux qu'ils avaient pu contracter lors d'une infection par le passé. Il a donc pris le même traitement qu'il avait eu par prescription de son médecin, a fini la boîte qu'il lui restait et prétend aller mieux. Si l'état de santé ressenti est meilleur, cela confortera le patient dans sa conviction d'avoir pris la bonne décision et cela le motivera d'autant plus à se soigner seul dans le futur, dans des situations d'infections similaires ou pas, ce qui est encore plus dramatique.

L'automédication antibiotique par mimétisme de situations analogues est l'une des

⁷³ Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1324-34; McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2218-30; Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué. 2019. Accessible à: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-d-alerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-Communique>

⁷⁴ Brooks L, Shaw A, Sharp D, Hay AD. Towards a better understanding of patients' perspectives of antibiotic resistance and MRSA: a qualitative study. *Fam Pract*. 1 oct 2008;25(5):341-8 ; Edgar T, Boyd SD, Palamé MJ. Sustainability for behaviour change in the fight against antibiotic resistance: a social marketing framework. *J Antimicrob Chemother*. 1 févr 2009;63(2):230-7.

automédications la plus souvent retrouvée^{71, 75}. Mais aujourd'hui, au vu de la marge thérapeutique de moins en moins importante que laisse le phénomène de résistance bactérienne, il ne suffit plus de réussir à éliminer l'infection. Les traitements prescrits se doivent de l'éliminer en provoquant le moins de pression de sélection et de résistance bactérienne possible. Cela veut dire choisir l'antibiotique ayant le spectre d'activité antibactérien le plus pertinent possible, même si plusieurs peuvent être efficaces, avec une durée de traitement et une posologie les plus courtes et efficaces possible, avec une voie d'administration adaptée et une réévaluation clinique organisée dans la mesure du possible.

En partant du principe que, par chance, le patient a pris par lui-même le bon antibiotique, même si le patient se sent mieux, l'infection n'est peut-être pas entièrement traitée. Lorsque le patient prétend avoir repris un traitement antibiotique, on ne sait rien, ou très peu, des posologies et des durées de traitement. Le patient ne se rend pas compte qu'une posologie ou une durée de traitement trop faible ou trop importante, sont toutes autant susceptibles de provoquer des résistances bactériennes, qu'un mauvais choix de molécule antibiotique⁷⁶. Si la durée de traitement, la dose ou la posologie étaient insuffisantes, l'infection risque même de revenir rapidement, nécessitant de nouveau un traitement antibiotique, et donc engendrant une exposition antibiotique encore plus longue et un impact sur son écosystème bactérien encore plus dommageable⁷⁷. De plus, le patient pourrait s'exposer à un retard sur son temps de guérison et un risque de complications infectieuses, pouvant la aussi provoquer une utilisation plus importante d'antibiotiques, avec bien sur des frais de santé supplémentaires et une augmentation du risque d'effets secondaires.

Dans un cas hypothétique où le patient se serait automédiqué avec un antibiotique, et n'allant pas mieux se déciderait par la suite à consulter un médecin, il est possible qu'il n'avouerait pas toujours au médecin son automédication. En effet il arrive de se rendre compte au comptoir avec certains patients, que ceux-ci poursuivent où répètent des traitements prescrits antérieurement, et viennent faire la demande de nouvelles boîtes, en avouant ne pas le communiquer à leur médecin. Le médecin pourrait alors prescrire un traitement redondant, qui

⁷¹ Grigoryan L, Burgerhof JGM, Haaijer-Ruskamp FM, Degener JE, Deschepper R, Monnet DL, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use?, op.cit.

⁷⁵ Lescure D, Paget J, Schellevis F, van Dijk L. Determinants of Self-Medication With Antibiotics in European and Anglo-Saxon Countries: A Systematic Review of the Literature. *Front Public Health*. 2018;6:370

⁷⁶ Gyssens IC, van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster Y, van der Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother*. nov 1992;30(5):724-7.

⁷⁷ Woerther P. Impact écologique des antibiotiques sur le microbiote et conséquences sur la résistance. Accessible à: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2017/sem-buatb-2017-microbiote-woerther.pdf>

s'avèrerait inefficace et accentuerait là aussi le phénomène de résistance bactérienne. Dans le cas où le médecin prescrirait un traitement de deuxième ligne, car le premier n'est plus efficace, on exposerait petit à petit les bactéries aux antibiotiques de réserve, avec les risques qui s'en suivent, que l'on connaît à long terme.

Les patients ne prennent pas parfois conscience qu'il leur semble aller mieux après avoir pris un antibiotique sans avis médical, parce qu'il n'y avait peut-être pas d'infection et que sans antibiotique, la pathologie, comme une angine virale par exemple, se serait dissipée au bout de quelques jours. On peut espérer que les patients détiennent raisonnablement un nombre limité d'antibiotiques chez eux, mais l'expérience des années passées au comptoir d'officine laisse croire le contraire par moments.

Il est surprenant de voir à quel point les patients peuvent stocker des médicaments entamés ou non chez eux, lorsque par exemple, ils ramènent des sacs entiers de produits périmés ou dont ils ne veulent plus dans le cadre de la collecte Cyclamed, qui récolte auprès des pharmacies les médicaments périmés ou entamés. Il est alors simple de se dire que les patients ont, pour certains, un profond stock de réserve de médicaments direct ou indirect, avec lesquels ils peuvent s'automédiquer. Il est encore plus surprenant de voir, lorsque les patients ramènent des cartons ou des sacs entiers de médicaments, que beaucoup de boîtes ne sont pas même entamées, parfois par dizaines, alors que ces patients demandent à se les faire délivrer chaque mois lorsqu'ils le peuvent. Cette observation se fait la plupart du temps chez des personnes âgées, mais pas exclusivement. La constitution d'une réserve conséquente de médicaments, à disposition peut rassurer les patients, même si les quantités stockées sont disproportionnées. Les médicaments ramenés en quantité sont aussi bien des médicaments de pathologies chroniques qu'aiguës, amenant à se demander si les patients n'ont pas des connaissances cachées, médicales et pharmaceutiques.

Les patients ont une aptitude également non soupçonnée à se procurer des médicaments par de la famille, des amis, des proches ou des voisins. Un cas parfois rencontré est celui des enfants qui nous avouent avoir puisé dans les médicaments de leurs parents d'un âge avancé, plus susceptible d'avoir des traitements antibiotiques prescrits durant l'année, chez qui des boîtes entamées restent stockées. Il est arrivé également de voir le même phénomène se produire entre conjoints. Il arrive souvent par exemple, pour la délivrance de boîtes de paracétamol que le médecin prescrive un comprimé d'un gramme trois fois par jour pour vingt-huit jours, ce qui correspond à une délivrance de onze boîtes. Lorsque nous posons la question au patient afin de savoir s'il souhaite la délivrance effective des onze boîtes, des patients ont pour habitude de

nous répondre de manière positive afin d'en distribuer à leur entourage.

Les professionnels de santé n'ont pas toujours conscience du rôle central qu'ils peuvent avoir dans ce genre de situations, dans la prévention et la diffusion de l'information, et n'y sont pas toujours formés. Pourtant ils ont la chance d'avoir un contact direct rapproché et parfois répété avec les patients, et peuvent avoir un impact encore plus important pour sensibiliser et éduquer les patients, et ainsi acquérir une adhésion complète.

Les pharmaciens ont peut-être un des rôles les plus importants dans cette éducation et cette adhésion. Par leur proximité, leur disponibilité, leur contact régulier avec les patients (chaque jour, près de quatre millions de personnes rentrent dans une pharmacie d'officine ⁷⁸ et la relation de confiance instaurée au fil du temps à travers leur pratique professionnelles de conseil et d'écoute, les pharmaciens ont une crédibilité renforcée. Le message prodigué prend peut être une importance tout autre s'il vient d'une personne de confiance telle que le pharmacien. Dans un sondage réalisé en mars 2019, 91% des répondants déclaraient faire tout à fait ou plutôt confiance à leur pharmacien ⁷⁹. Les médecins sont également un des meilleurs moyens de sensibiliser les patients. D'après ce même sondage 95% ont également répondu positivement à la confiance apportée à leur médecin généraliste. Les médecins et les pharmaciens sont de véritables acteurs de santé publique. Leur participation est indispensable afin d'expliquer aux patients les phénomènes conduisant à cette situation périlleuse et les conséquences que cela peut engendrer.

Les pharmaciens ont déjà prouvé leur capacité à recruter et éduquer les patients à travers d'autres actions de santé publique, par exemple dans l'accompagnement du mois sans tabac et du sevrage tabagique (en 2016, 180 000 personnes ont participé), dans la création des dossiers médicaux partagés pour les patients, ou encore plus récemment avec la possibilité de vacciner contre la grippe et délivrer des bons de prises en charge du vaccin pour les patients rentrant dans les recommandations indépendamment de l'acte de vaccination. Les pharmaciens ont également initié depuis plusieurs années des actions d'éducation thérapeutique sur les traitements chroniques des patients afin d'améliorer l'adhésion et l'observance au traitement, la qualité de vie des patients et réduire la iatrogénie médicamenteuse. Au travers des bilans de médication partagée, des entretiens thérapeutiques sur les traitements anti coagulants, ou

⁷⁸ Le Quotidien du Médecin. Officines : 4 millions de personnes par jour | Le Quotidien du Pharmacien.fr. Accessible à : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/officines-4-millions-de-personnes-par-jour>

⁷⁹ Harris Interactive. Les Français et leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens. France. 2019. Accessible à : https://harris-interactive.fr/opinion_polls/les-francais-et-leurs-attentes-vis-a-vis-des-pharmaciens/

concernant les pathologies respiratoires chroniques, dans l'accompagnement dans les chimiothérapies par voie orale, le pharmacien a su capter l'attention de ses patients et lui faire acquérir un comportement adéquat et sur vis-à-vis de ses traitements.

A travers la délivrance de chaque traitement antibiotique, l'objectif pour le pharmacien est de pouvoir influencer la même éducation thérapeutique grâce à des conseils simples de bon usage du médicament et le partage d'informations leur permettant de comprendre les risques et les conséquences du mésusage de cette classe thérapeutique. Parmi les nouvelles mesures proposées afin de sensibiliser les patients sur l'usage des antibiotiques, la délivrance d'ordonnances de non prescription d'antibiotique en cas d'infection ne nécessitant pas d'antibiotiques. Elle prend l'apparence d'une fiche d'information expliquant au patient les raisons amenant le médecin à ne pas prescrire d'antibiotique et informant des dangers de leur mésusage. A l'inverse, il a été proposé lors de prescription d'antibiotiques, la création d'ordonnances spécifiques qui seraient programmées dans les logiciels-métier, afin de pourvoir un statut de médicament particulier aux antibiotiques. Les ordonnances comporteraient des messages éducatifs sur la bonne observance du traitement et le recyclage des comprimés non utilisés par exemple. Une prise de conscience générale de la population pourrait déjà permettre de réduire la consommation d'antibiotiques et la pression de sélection qui y est associée³⁸.

3.2. Amélioration des pratiques professionnels

Tous les acteurs doivent être convaincus des enjeux de ce problème de santé publique afin de parvenir à une participation collective efficace et durable. Les plans nationaux ont montré une amélioration de la consommation antibiotique (la consommation ayant baissé de 11,4% entre 2000 et 2015) mais une tendance de retour à la hausse s'est installée depuis 2010 (une nouvelle augmentation de 5,4% a été calculée). L'objectif national de réduire d'au moins 25% la consommation antibiotique en 5 ans entre 2011 et 2016, secteur de ville et d'hôpital confondu, n'a pas été respecté⁸⁰.

Les actions mises en place se doivent de changer de manière permanente le comportement de chacun vis-à-vis des antibiotiques afin de ne jamais se rapprocher d'une situation sanitaire qui ne serait plus maîtrisable voire même irréversible. Pour que les patients fassent bon usage des médicaments antibiotiques, l'harmonisation des pratiques professionnelles est indispensable. L'explication et l'accompagnement de la non-prescription d'un antibiotique le

³⁸ Alfandari S. Mise au point sur les Fluoroquinolones, op.cit.

⁸⁰ Réseau ATB Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques en 2017. 2017 déc. Accessible à : <https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2018/01/protocole-atb-nal2018.pdf>

sont tout autant (Figure 25).

Figure 25. Fiche de non-prescription d'antibiotique ⁸¹

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

DATE : / /

NOM DU PATIENT :

CACHET MÉDECIN

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

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

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

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

CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE POUR SOULAGER VOS SYMPTÔMES

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

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

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

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

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

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

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



⁸¹ Assurance-Maladie. Fiche de non-prescription d'antibiotique. Accessible à : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/972015_ANTIBIOTIQUES_bdef_stc.pdf

Du bon usage des antibiotiques dépendra le respect des recommandations d'antibiothérapie et des stratégies thérapeutiques, avec des prescriptions respectant le choix de la bonne molécule, à la bonne posologie et avec la bonne durée selon le type d'infection et le type de patient.

3.2.1. Recommandations de bonnes pratiques et variabilité des pratiques de prescription

Des divergences apparaissent encore bien souvent dans les prescriptions d'antibiotiques. Une étude comparait en 2013 et 2014 les prescriptions à destination d'enfants de pédiatres de villes appartenant à un groupe de recherche en pathologies infectieuses (groupe ACTIV), dont les prescriptions étaient conformes aux dernières recommandations, à celles de pédiatres classiques et de médecins généralistes pendant cinq mois ⁸². Il était tout d'abord observé une importante variabilité au niveau de l'indication principale occasionnant une prescription d'antibiotique : pour les trois types de prescripteurs l'otite moyenne aiguë était la première indication mais dans 72,6% des cas pour les pédiatres du groupe ACTIV, 33% des cas pour les pédiatres classiques, et dans 25% des cas pour les médecins généralistes. Mais surtout, des variations non négligeables étaient observées au niveau du choix des molécules antibiotiques. Ces prescripteurs prescrivaient tous le plus fréquemment l'amoxicilline (recommandé en première intention) mais là aussi de manière disparate : respectivement dans 71,7%, 49,9% et 28,2% de leurs cas. Les céphalosporines, traitement de seconde intention, étaient prescrites dans 6,4%, 19% et 19,9% des cas. De manière plus générale, 10,4% des consultations des pédiatres du groupe ACTIV avaient amené à une prescription d'antibiotiques, pour 12% pour les pédiatres. Pour réduire ces différences de prescription, la création et la diffusion de protocoles nationaux de prescriptions avec des arbres décisionnels et de guides référentiels régulièrement actualisés doivent permettre de guider les prescripteurs dans leur pratique. Un nombre important de recommandations existent mais peu de référentiels officiels sont validés par la HAS. Pour que ces protocoles soient respectés et pour encourager tous les professionnels de santé à les utiliser, leur accès et leur utilisation doivent être simples. Comme souvent, beaucoup de supports pédagogiques peuvent être transmis, et une centralisation de toute cette base de données doit être faite pour être vraiment prise en compte.

Par exemple, le référentiel AntibioVille disponible sur internet regroupe des fiches pratiques destinées aux prescripteurs de ville, avec pour la plupart des pathologies infectieuses des conseils pour émettre un diagnostic précis, pour gérer le risque infectieux et avec des

⁸² Sellam A, Chahwakilian P, Cohen R, Béchet S, Vie Le Sage F, Lévy C. Impact des recommandations sur la prescription en consultation de ville d'antibiotiques à l'enfant. Archives de Pédiatrie. 1 juin 2015;22(6):595-601.

protocoles de prescriptions (Figure 26)⁸³.

Figure 26. Fiche de prise en charge de la sinusite⁸⁴

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Spilf

RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES

FICHE Sinusite de l'adulte

Validée en novembre 2016
Mise à jour en juil. 2021

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de traiter efficacement les patients tout en diminuant les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques.

Le choix de l'antibiotique, la dose, la posologie, la modalité d'administration et la durée sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

En cas de sinusite maxillaire :

- ➔ **aiguë purulente avec suspicion d'infection bactérienne : traitement antibiotique si au moins 2 des 3 critères suivants :**
 - persistance ou augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomatique prescrit pendant au moins 48 heures,
 - caractère unilatéral de la douleur et/ou son augmentation quand la tête est penchée en avant, et/ou son caractère pulsatile et/ou son acmé en fin d'après-midi et la nuit,
 - augmentation de la rhinorrhée et caractère continu de la purulence. Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont unilatéraux,
 - amoxicilline : 3 g par jour en 3 prises par jour, pendant 7 jours.
- **En cas d'échec :**
 - amoxicilline-acide clavulanique : 3 g par jour en 3 prises par jour, pendant 7 jours.
- ➔ **unilatérale associée à une infection dentaire homolatérale supérieure :**
 - amoxicilline-acide clavulanique : 3 g par jour en 3 prises par jour, pendant 7 jours.
- **En cas d'allergie à la pénicilline (sans contre-indication aux céphalosporines) :**
 - cefpodoxime proxétil : 400 mg par jour en 2 prises par jour ou céfuroxime axétil, 500 mg en 2 prises par jour, pendant 5 jours.
- **En cas de contre-indication aux bêta-lactamines :**
 - pristinamycine : 2 g par jour pendant 4 jours.
- **En cas de situation clinique grave susceptible de complications :**
 - avis spécialisé ORL.

En cas de sinusite frontale, éthmoïdale, sphénoïdale :

- **Un avis ORL s'impose mais ne doit pas retarder le traitement antibiotique :**
 - amoxicilline-acide clavulanique : 3 g par jour en 3 prises par jour, pendant 7 jours.
- **En cas d'allergie à la pénicilline (sans contre-indication aux céphalosporines) :**
 - cefpodoxime proxétil : 400 mg par jour en 2 prises par jour ou céfuroxime axétil, 500 mg en 2 prises par jour, pendant 5 jours.
- **En cas de contre-indication aux bêta-lactamines :**
 - lévofloxacine 500 mg par jour en 1 prise par jour ou moxifloxacine : 400 mg par jour en 1 prise par jour, pendant 5 jours.

En cas de sinusite grave, à risque de complications :

- Des signes cliniques faisant suspecter une sinusite compliquée (syndrome méningé, exophtalmie, œdème palpébral, troubles de la mobilité oculaire, douleurs insomniantes) imposent une hospitalisation en urgence pour un avis spécialisé.

Sources :
- Haute Autorité de santé, Société de pathologie infectieuse de langue française. Sinusite de l'adulte. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_sinusite_adulte-171116.pdf
- Société de pathologie infectieuse de langue française, Société française de pédiatrie, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'enfant et de l'adulte. Recommandations. Paris: SPILF; 2011. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/media/Reco2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>
- Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru J-P, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. Infect Dis Now 2021;51(2):114-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2020.12.001>

Ce document présente les points essentiels de la publication : Sinusite de l'adulte - fiche mémo - novembre 2016
- Mise à jour juillet 2021 - Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ | Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

HAS • Sinusite de l'adulte - Mise à jour juillet 2021 | 1

Le développement et la diffusion d'outils d'aide à la décision et à la prescription sont encouragés, comme par exemple la création d'application pour Smartphones d'aide à la prescription par des services universitaires ou des cliniciens et enseignants³⁸.

La HAS partage également des fiches avec des recommandations de bon usage selon le type d'infection avec, indiquée en fonction de la pathologie, la molécule à prescrire en première intention, la durée, le dosage et, selon le type de personne, la thérapeutique de seconde intention en cas de contre-indication⁸⁵. L'utilisation de tous ces outils et logiciels d'aide à la prescription doit permettre également d'être plus vigilant notamment sur les durées de prescriptions des

⁸³ Antibiolor. AntibioVille. Référenciel lorrain d'antibiologie en pratique ambulatoire. 2018. Accessible à : [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)

⁸⁴ Haute Autorité de Santé, « Sinusite de l'adulte. », Recommander les bonnes pratiques. 2021 juill. Accessible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_sinusite_adulte_durees_antibiotherapies.pdf.

³⁸ Alfandari S. Mise au point sur les Fluoroquinolones, op.cit.

⁸⁵ Ministère des Solidarités et de la Santé. Boîte à outils pour le bon usage des antibiotiques. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020. Accessible à : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/professionnels-de-sante/article/boite-a-outils-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>

antibiothérapies. Des groupes de travail d'expert proposent par exemple dans les recommandations des durées prescription, de ne plus proposer une fourchette de temps (entre sept et dix jours) mais une durée unique (sept jours) afin de réduire les durées de traitement^{80,86}. Les spécialistes s'accordent à dire que la réduction du temps d'exposition aux antibiotiques est primordiale pour lutter contre les résistances bactériennes⁸⁷.

3.2.2. Utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique et prescription d'antibiotiques

Afin d'encourager le bon usage des antibiotiques par les prescripteurs, la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) a intégré en 2016 un nouvel indicateur concernant la prescription antibiotique, celui de la part de patients traités par des antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistance (amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporine de 3ème et 4ème générations et fluoroquinolones)⁸⁸. Une charte d'engagement public visant tous les prescripteurs, de ville ou d'hôpital ainsi que les vétérinaires, vise à être officialisée afin de certifier l'engagement des prescripteurs à bien prescrire⁸⁹. La sensibilisation des praticiens au bon usage des antibiotiques passe également par le respect de recommandations de diagnostic. Il est important d'inciter les professionnels de santé, médecins et très prochainement les pharmaciens, à utiliser les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sur les agents microbiens comme pour des angines⁹⁰. Selon le ministère de la santé, ils sont insuffisamment utilisés : en 2017 seulement 40% des cabinets médicaux en ont commandé alors que ces dispositifs sont gratuits et, en 2011, on estimait qu'un médecin généraliste sur quatre et un pédiatre sur trois seulement, faisaient usage de ces tests. Augmenter leur utilisation est une des actions prioritaires désignée dans le secteur de soin de ville : cela permettrait de réduire les prescriptions injustifiées pour des maladies virales. Une récente étude dans le Sud-Est de la France évaluait l'utilisation des tests diagnostiques rapides des antigènes (TDRA) pour des pharyngites aiguës

⁸⁰ Réseau ATB Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques en 2017, op.cit.

⁸⁶ Carlet J, Le Coz P. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Paris: Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes; 2015 p. 150. Accessible à : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf; Haute Autorité de Santé. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. Recommander les bonnes pratiques. 2021 juill. Accessible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi_2021_07_15_v2.pdf

⁸⁷ Dinh A, Bouchand F, Salomon J, Bernard L. Durée courte d'antibiothérapie. La Revue de Médecine Interne. 1 juill 2016;37(7):466-72.

⁸⁸ Assurance-Maladie. Convention 2016 - Nouvelle ROSP. Accessible à : <https://convention2016.ameli.fr/valoriser-lactivite/nouvelle-rosp/>

⁸⁹ Pulcini C. Politique nationale et internationale sur le bon usage des antibiotiques : quoi de neuf? Journées Régionales d'Infectiologie 2015; 2015; Nancy. Accessible à : <https://www.urml-normandie.org/wp-content/uploads/2018/04/Politique-Nationale-Internationale-sur-le-bon-usage-des-antibiotiques.pdf>

⁹⁰ Le Quotidien du Médecin. Les tests d'angine bientôt remboursés pour un usage en pharmacie. Le Quotidien du Médecin. 2019. Accessible à : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/infectiologie/les-tests-dangine-bientot-rembourses-pour-un-usage-en-pharmacie>

par des médecins généralistes sur la base d'une vignette rapportant le cas clinique d'un patient face auquel les médecins répondants étaient randomisés entre un bras ne disposant pas et un bras disposant d'un TDRA⁹¹. Sans surprise, 62% des médecins ne disposant pas d'un TDRA déclaraient vouloir prescrire un antibiotique. De façon beaucoup plus surprenante, un tiers de ceux disposant d'un TDRA déclaraient ne pas vouloir l'utiliser et, parmi eux, plus des trois-quarts affichaient l'intention de prescrire un antibiotique. Enfin chez les deux tiers des médecins disposant dans le scénario d'un TDRA et entendant l'utiliser, la proportion de ceux déterminés à prescrire un antibiotique malgré un résultat de test négatif n'était plus que de 13%. Même si elle se heurte indéniablement à un ensemble de représentations pour l'essentiel défavorables au sujet du test de la part d'une proportion non-négligeable de la population de médecins généralistes libéraux (acceptabilité par les patients, temps requis, approvisionnement et maintenance, fiabilité du test), cet article donne quelques éléments semblant soutenir l'idée qu'une mise à disposition du test permettrait de réduire de façon conséquente (13% contre 62%) le recours aux antibiotiques dans une situation somme toute fréquente de consultation au cabinet.

3.2.3. Formation et information des professionnels de santé

Pour favoriser leur usage, des formations sur leur utilisation doivent être multipliées et l'élargissement de ces tests à de nouvelles pathologies serait une aide de plus apportée dans le diagnostic des patients. La formation initiale des professionnels de santé au bon usage des antibiotiques doit en ce sens s'organiser le plus tôt possible. Il a donc été décidé logiquement d'inclure comme enseignement la juste utilisation des antibiotiques dans le cursus universitaire des futurs professionnels de santé. Ces enseignements doivent permettre une prise de conscience plus précoce de ce problème de santé publique et permettre l'adhésion du plus grand nombre aux nouvelles pratiques professionnelles. Des formations sur les mesures d'hygiène doivent également être organisées afin de prévenir au maximum le risque de contamination, de transmission croisées, et les infections associées aux soins, que ce soit en ville ou durant les séjours d'hospitalisations ou les phases de retour à domicile.

Ces enseignements ne concernent pas exclusivement les médecins et sont inclus dans les programmes de toutes les professions : pharmaciens, dentistes, sages-femmes, infirmiers, vétérinaires. En théorie aucun professionnel de santé pouvant faire usage des antibiotiques, ne sera pas informé et non formé pour lutter contre le phénomène de résistance bactérienne.

⁹¹ Pulcini C, Pauvif L, Paraponaris A, Verger P, Ventelou B. Perceptions and attitudes of French general practitioners towards rapid antigen diagnostic tests in acute pharyngitis using a randomized case vignette study. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2012;67(6):1540-6.

La formation initiale doit être associée à un développement professionnel continu incluant cette juste utilisation des antibiotiques. Celle-ci doit permettre d'améliorer continuellement la qualité de soin et mobiliser continuellement l'ensemble des professionnels de santé. Tous n'ont peut-être pas été assez sensibilisés et formés à cette problématique de santé publique. Ce développement professionnel continu, à travers des modules de formations, des actions de sensibilisations, doit permettre de remettre à niveaux les professionnels de santé qui pourraient ne pas être avertis des dernières recommandations, et maintenir un respect du bon usage des antibiotiques.

La SPILF transmet régulièrement des bilans d'informations sur les dernières actualités, l'évolution des situations, les actions mises en places ou encore les nouvelles recommandations, et permet de maintenir une communication permanente sur cet enjeu de santé publique ⁹².

3.2.4. Evaluation et amélioration des pratiques professionnelles en milieu ambulatoire

L'évaluation des pratiques professionnelles doit également être développée afin de pouvoir axer et adapter les actions de formations envers les acteurs de santé sur les points les plus sensibles ou défaillants. Elle reste trop peu évaluée.

La Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) a ainsi mis en place un service d'auto-évaluation pour les médecins généralistes de villes via la déclaration de leur prescription. Cela permet une analyse quantitative et qualitative de leurs actes et une comparaison, via des moyennes régionales, de leurs prescriptions avec celles de leurs confrères. Ces évaluations permettront de créer un partage d'expérience entre professionnels de santé, qui pourront situer leur pratique en comparaison avec celle de confrère. Ces évaluations permettront aussi d'accompagner et encadrer continuellement les professionnels de santé dans leur pratique. L'objectif est d'étendre ce système d'évaluation et de suivi à tous les spécialistes ⁹³.

Les agences régionales de santé (ARS) et les services d'Assurance-Maladie sont amenés à mettre en place également un service de conseil en antibiothérapie via des infectiologues ou des référents en antibiothérapie, afin de pouvoir répondre à la demande de tous les professionnels de santé. Ce service de conseil peut être physique, téléphonique ou télématique. Afin de faciliter

⁹² Alfandari S. Propositions de la SPILF pour des antibiothérapies plus courtes. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2017 mars. (Info-antibio). Report No.: 73. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2017-mars.pdf>

⁹³ Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé. AFSP1514775J, 2015 juin. Accessible à: <http://www.cclin-arlin.fr/nosobase/Reglementation/2015/instruction/19062015.pdf>

encore plus ce conseil, la réflexion de création de centres régionaux de conseil en antibiothérapie spécialisés dans la coordination et la réalisation de ces tâches à plus grande échelle est en cours.

La diffusion de l'information est un autre point clé pour les ARS, afin d'améliorer les pratiques professionnelles. L'accès, comme on l'a dit, aux données de prescriptions permettant aux praticiens de se repérer, mais aussi les données de consommations, de résistances bactériennes sont essentielles pour aider les prescripteurs par exemple à adapter leur prescription. Des outils de communications et des actions vers les prescripteurs sont développés pour améliorer l'accès aux informations pour les professionnels, et être sûr de pouvoir transmettre au plus grand nombre les dernières actions prioritaires ciblées.

Entre autre, parmi ces actions prioritaires, l'une d'elles ciblée dans le secteur de soin de ville est la promotion de la vaccination. Sujet controversé ces derniers temps, elle doit être encouragée autant que possible. Les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine ont un rôle important à jouer dans le respect du calendrier vaccinal. La vaccination antigrippale par exemple, est un levier important durant la période hivernale pour pouvoir prévenir des états infectieux et la prise concomitante d'antibiotiques.

Un autre axe prioritaire est la prise en considération dans les prescriptions de la liste d'antibiotiques critiques. Des antibiotiques sont par exemple particulièrement ciblés par des mesures de précaution : l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de troisième génération et les fluoroquinolones.

3.2.5. Réévaluation des antibiothérapies

Une des dernières actions en date ciblée par les agences sanitaires est l'organisation d'une réévaluation des antibiothérapies. Lors de prescriptions associées à la demande d'antibiogramme, les résultats des cultures bactériennes doivent inciter à initier des désescalades thérapeutiques et permettre de diminuer les pressions de sélections⁹³.

Une mesure proposée par des groupes de travail de praticiens et infectiologues serait de mettre en place une réévaluation systématique pour les ordonnances d'une durée supérieure à sept jours. Pour des durées pareilles, les recommandations nécessitent la plupart du temps une réévaluation. Des logiciels de prescription prévoiraient automatiquement une réévaluation du

⁹³ Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé, op.cit.

traitement si la durée mentionnée par le médecin est supérieure à sept jours et le patient se verrait remettre deux ordonnances : une d'initiation de traitement pour les sept premiers jours, et une seconde de poursuite pour justifier la continuité du traitement. Si le patient ne possédait pas cette seconde ordonnance, le pharmacien aurait l'interdiction de délivrer un traitement pour plus de sept jours malgré les durées prescrites⁸⁶.

Des évolutions apparaissent déjà, observables à travers des prescriptions d'antibiotiques. Une mention commence à apparaître plus fréquemment, celle de reconsulter le médecin en l'absence d'amélioration des symptômes sous 48 heures. Cette simple mention permet d'inciter les patients à réagir rapidement et se rediriger vers un professionnel de santé si le traitement antibiotique est inefficace au bout de quelques jours.

Il est également de plus en plus fréquent de trouver sur des ordonnances comprenant des antibiotiques une mention du prescripteur indiquant de n'en débiter le traitement que 48 heures plus tard, voire plus, que si les symptômes persistent, s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent (comme de la fièvre par exemple). Les patients respectent parfois ces indications, parfois pas et demandent à se faire délivrer immédiatement le traitement, mais ces mentions permettent de faire prendre conscience un peu plus de l'importance de ces traitements et d'en améliorer l'usage.

3.2.6. Démarche d'évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé

A l'instar de l'auto-évaluation et du partage d'expérience pour les praticiens de ville une évaluation de la conformité des prescriptions et l'amélioration des pratiques professionnelles se fait parallèlement dans les établissements de santé. Ces derniers ont des contrats annuels d'objectifs fixés avec les ARS dans une politique plus générale d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, permettant d'organiser la surveillance des résistances bactériennes et les consommations d'antibiotiques. Ces contrats permettent d'instaurer de manière prioritaire les recommandations de bon usage des antibiotiques au sein de tous les services et adapter les pratiques de prescriptions.

Dans les missions développées au sein de ces établissements, la désignation de référents en antibiothérapie a été faite. Ces référents doivent mener et guider la politique du bon usage des antibiotiques. Ils se doivent d'organiser le conseil thérapeutique et diagnostique, d'émettre des préconisations de prescriptions, de proposer des actions sur le bon usage des antibiotiques, de mettre en place le contrôle de ce bon usage *via* l'élaboration d'indicateurs de suivi par

⁸⁶ Carlet J, Le Coz P. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, op.cit.

exemple, ou encore d'organiser des collaborations pluridisciplinaires entre pharmaciens, infectiologues, microbiologistes. Le référent peut également avoir une simple action de conseiller sur des situations de prescriptions ⁹⁴.

Les établissements de santé sont chargés d'organiser eux aussi un développement professionnel continu pour ces référents et pour tous les autres professionnels de santé. Quatre points prioritaires ont été mis en évidence par les autorités sanitaires, devant être impérativement développés afin de lutter contre les résistances bactériennes.

En premier lieu, la protocolisation des antibiothérapies de première intention doit être élargie, avec par exemple l'instauration d'antibiogrammes ciblés, et comme pour les prescripteurs de ville, des arbres décisionnels de prescription en fonction des résultats ou dans l'attente des résultats. Ces protocoles doivent être impérativement actualisés régulièrement en fonction des évolutions épidémiologiques. Ces protocoles doivent également prendre en compte les situations ne nécessitant pas d'antibiothérapie et indiquer la démarche à suivre afin d'éliminer les antibiothérapies injustifiées.

L'informatisation et l'interfaçage entre les logiciels est un autre point à travailler. L'informatisation de tous les actes concernant l'usage des antibiotiques permet un meilleur suivi et un meilleur usage de ceux-ci. Cela permettra par exemple un contrôle de la dispensation et plus largement un recueil de données permettant d'évaluer les pratiques. Mais aussi de relier toutes les informations du cas infectieux, avec le type de prescription, les résultats biologiques, les posologies, les durées de traitement, et permettre au pharmacien ou à l'infectiologue de vérifier le bon usage de l'antibiotique. Cette informatisation est le moyen d'intégrer également des logiciels d'aide à la prescription en temps réel afin de faciliter l'accès à l'information.

La réévaluation des antibiothérapies dans les établissements de santé est un des points les plus importants soulignés dans les plans d'actions à mener. Sa réalisation doit être systématique, d'autant plus qu'elle est applicable de manière plus simple et approfondie que pour les prescriptions de ville. Une réévaluation à 48h ou 72h est nécessaire après chaque initiation de traitement antibiotique, et une justification médicale doit être apportée pour ceux durant plus d'une semaine. On estime entre 30% et 50% les traitements antibiotiques ne respectant pas les recommandations à l'hôpital. Des procédures précises doivent être installées dans chaque

⁹⁴ Rabaud C. Plan ATB et cadre réglementaire de l'activité de référent, du bon usage, et de sa place comme indicateur de qualité. 2017 oct 12; Paris. Accessible à: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-jeudi-12-oct/plan-atb-et-cadre-referent-crabaud.pdf>

établissement pour la réévaluation des traitements mais aussi pour le contrôle des prescriptions avant ça.

Le dernier point prioritaire concerne la connaissance de la liste d'antibiotique critique au même titre que le secteur de soin de ville. Pour ces antibiotiques une surveillance et une dispensation nominative sont préconisées (en particulier les carbapénèmes, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération). Des mesures de précautions plus strictes au niveau de la prescription sont à respecter comme une durée initiale limitée à trois jours justifiée par les données cliniques recueillies et validées par un pharmacien, et un avis du référent avant la fin des trois jours et du septième jour si le traitement est poursuivi. Ces molécules doivent faire l'objet d'un suivi plus poussé en termes de consommation et de résistances associées.

Les établissements de santé sont également encouragés à créer des listes d'antibiotiques spécifiques à chaque avec des mesures d'encadrement de dispensation ou de suivi similaires, comme par exemple des antibiotiques ayant un certain coût, ou représentant une importante consommation dans l'hôpital, ou encore pour des antibiotiques prescrits aux patients porteurs de BHRé, afin d'anticiper de la manière la plus large possible l'émergence de résistance bactérienne⁹³.

Autre point sensible ne devant pas être mis de côté par les établissements de santé, la gestion du risque infectieux. Comme pour les antibiothérapies, une révision est à faire sur les recommandations et de la protocolisation des pratiques sur l'asepsie des blocs opératoires, l'hygiène, la manipulation et l'entretien des dispositifs invasifs. Au même titre que les antibiotiques, un mauvais usage des produits antiseptiques peut entraîner un risque de résistances bactériennes en provoquant une pression de sélection et l'apparition de résistances croisées grâce à des gènes permettant de résister autant aux antiseptiques qu'aux antibiotiques⁹⁵. Les antibioprofylaxies précédant les interventions chirurgicales par exemple ne doivent pas être dissociées du reste de la consommation antibiotique, et suivre les mêmes surveillances. Ces recommandations de bonnes pratiques doivent être mise en place en établissements de santé mais également en ville comme dans les cabinets dentaires ou de podologues.

Le péril fécal est un autre risque abordé par le Proprietas, qui est moins bien représenté dans

⁹³ Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé, op.cit.

⁹⁵ Carencio P. Antibiorésistance et biocides. Bulletin CClin-Arlin. 2017;(7):9.

l'esprit des personnes mais qui doit être contrôlé, car il peut avoir une influence importante sur la flore bactérienne environnementale. La gestion des excréta doit être encadrée avec soin dans toutes les infrastructures hospitalières⁹⁶.

3.3. Suivi épidémiologique et orientation de la recherche contre les antibiorésistances

Afin de préserver l'efficacité des antibiotiques, le troisième plan national des antibiotiques souligne l'importance de donner un nouvel élan à la recherche et l'innovation contre la résistance bactérienne. Le besoin de la découverte de nouvelles molécules se fait de plus en plus pressant mais semble de plus en plus difficile. Entre 2000 et 2015, le nombre de molécules antibiotiques disponibles a diminué d'environ 20%, passant de 103 à 79⁷⁰. En témoigne par exemple l'utilisation de molécules étrangères comme la témocilline (dont l'AMM a été rédigée par reconnaissance mutuelle du référent belge), qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu mais qui représente une alternative aux antibiotiques à plus large spectre¹⁰.

3.3.1. Une incitation financière faible pour la recherche-développement de nouvelles molécules

En premier lieu, les spécialistes s'accordent à dire que le modèle économique actuel autour des antibiotiques est incompatible avec l'innovation thérapeutique et doit être redéfini. Les instances sanitaires doivent trouver le moyen de créer des financements, à travers des partenariats publics ou privés, afin d'inciter les industries pharmaceutiques à s'investir de nouveau dans ce domaine d'activité. A l'inverse d'autres domaines thérapeutiques en plein développement comme l'oncologie ou les maladies métaboliques, la perspective économique des antibiotiques est peu rentable. Les processus de recherche et développement des produits sont longs et coûteux, le volume de vente estimé est faible compte tenu du statut de médicament à préserver, les prix de ventes sont peu élevés, et les antibiotiques fabriqués sont susceptibles de ne plus être utilisés en raison d'apparition de résistances bactériennes.

Il a été proposé par exemple de donner un nouveau statut particulier de médicament pour les nouvelles molécules antibiotiques innovantes, ou tout autre produit ou technologie (comme les TROD par exemple) visant à lutter contre les résistances bactériennes dans la santé humaine ou animale. Ces médicaments et produits innovants bénéficieraient de démarches administratives simplifiées pour la recherche et le développement, ou pour les essais cliniques,

⁹⁶ Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. PROPIAS. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins, op.cit.

⁷⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015, op.cit.

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Avis sur la Témocilline, op.cit.

et également d'une fiscalité avantageuse pour réduire les coûts de production et de recherche, avec des exonérations de taxes pharmaceutiques et d'impôts pour les bénéfices engendrés par ces produits. Des crédits impôt-recherche seraient alloués afin d'apporter des aides financières aux projets de recherche.

La mise à disposition sur le marché serait accélérée avec des autorisations temporaires d'utilisations simplifiées par exemple et un raccourcissement du temps d'instruction des dossiers d'AMM. Les médicaments n'ayant pas encore vu achever toutes les phases de leur développement mais qui monteraient déjà de bons résultats microbiologiques et cliniques pourraient également être mis à disposition de manière précoce via des recommandations précises. Dans la fixation des prix de ces produits, une valorisation serait incorporée afin de justifier le statut d'innovation contre la résistance bactérienne quel que soit le service médical rendu et les nouveaux antibiotiques ne subiraient pas de baisse de prix comme le reste des médicaments du marché. La protection de l'AMM serait prolongée afin de rassurer un peu plus les industries dans leur prise d'initiative⁸⁶. Ce type de mesures doit également prendre en compte les médicaments ou produits déjà en cours d'élaboration afin d'accélérer leur développement. Une reconsidération des anciennes molécules antibiotiques doit également être faite afin d'éviter que l'arsenal thérapeutique ne s'amenuise encore. Une molécule dont le rapport bénéfice-risque est encore suffisant, mais dont la production est en perte de vitesse pour des raisons de rentabilité économique (par exemple pour des molécules avec des indications très réduites), doit être protégée. Plusieurs pays ont déjà franchi le pas, comme les Etats-Unis qui ont lancé un plan de lutte contre l'antibiorésistance sur cinq ans avec un financement de près de 1,2 milliard de dollars⁸⁶.

3.3.2. La réorganisation nécessaire de la recherche

L'organisation de la recherche doit également être restructurée afin de générer une meilleure cohésion et une meilleure interaction entre les différents milieux de recherche. La création de groupes interdisciplinaires permettant de regrouper les différents programmes de recherche des secteurs environnementaux, économiques et sociaux, scientifiques humain et animal, est indispensable pour pouvoir établir de meilleures conclusions et des liens à effets sur les différents phénomènes de résistance bactérienne (émergence, transmission, mésusage des antibiotiques, diffusion, mécanismes de résistances, pression de sélection environnemental, etc.). Il reste encore nécessaire aujourd'hui d'éclaircir les mécanismes d'actions des résistances

⁸⁶ Carlet J, Le Coz P. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, op.cit.

bactériennes ainsi que leurs mécanismes de diffusions et apporter de nouvelles connaissances pour l'innovation thérapeutique. Divers points de recherches sont insuffisamment analysés et étudiés et doivent faire l'objet de nouveaux programmes ou être approfondis.

Par exemple, l'identification de nouvelles cibles antibiotiques ou des alternatives comme des phages et des vaccins doit être abordée du point de vue de l'arsenal thérapeutique. Comme on l'a dit, la recherche de nouveaux TROD a été lancée, mais ce n'est pas suffisant : le développement d'outils diagnostics doit se faire également spécifiquement pour l'identification des bactéries résistantes.

D'un point de vue plus épidémiologique, la recherche doit déployer des études sur les différentes voies de transmissions de ces résistances, entre bactéries (par l'analyse des supports génétiques et des flores microbiennes), de l'environnement à l'homme (déterminer l'impact des différents réservoirs comme les sources d'eau ou le sol) ou *via* le milieu animal. L'alimentation doit être beaucoup plus étudiée quant à son rôle dans la diffusion de résistances due à l'utilisation d'antibiotiques dans l'industrie agroalimentaire.

La recherche doit s'élargir à des phénomènes de résistances autres que le territoire français afin de pouvoir anticiper les phénomènes à venir ou mieux comprendre les résistances actuelles. Les réseaux de surveillance sont insuffisants pour les pays à faible revenus, où se déclarent souvent les premiers épisodes épidémiologies de nouvelles résistances bactériennes. Les effets de la migration et du tourisme sur la diffusion des résistances bactériennes doivent également être mieux appréhendés comme également l'influence des phénomènes climatiques sur les épidémies de bactéries résistantes.

La contamination de l'environnement par les déchets humains et des animaux contenant des antibiotiques ou des bactéries résistantes est un autre point de recherche insuffisamment considéré devant faire l'objet de plus de travaux afin de pouvoir élaborer des plans d'actions.

3.3.3. La nécessité d'améliorer la connaissance et la surveillance des phénomènes d'antibiorésistance

Toujours parmi les points de recherche prioritaires discutés par les groupes de spécialistes, la création de nouveaux indicateurs socio-médicaux-économiques est souhaitée afin d'éclaircir des déterminants sociaux et psychosociaux sur la perception des résistances bactériennes et les pratiques d'utilisation des antibiotiques par exemple.

3.3.3.1. Des réseaux de surveillance à développer

Les réseaux de surveillance suivant et recensant les résistances bactériennes, les

consommations antibiotiques et les pratiques professionnelles sont l'un des axes majeurs de la recherche à renforcer. Il est primordial de pouvoir suivre en temps réel l'évolution de ces différents paramètres et pouvoir évaluer les résultats des plans d'actions mis en place et les adapter par la suite. Le recueil de données doit être plus important, plus fréquent et actualisé continuellement. Toutes ces données de recherches et pas seulement les données de consommation doivent pouvoir être consultables en accès libre par les chercheurs et praticiens. Cette plateforme de données doit pouvoir permettre une interface et un échange entre professionnels. Ces données doivent pouvoir être accessible de manière simple afin d'aider par exemple les praticiens dans la comparaison de leur pratique professionnelle ou de pouvoir suivre les dernières évolutions bactériennes et adapter leurs actes thérapeutiques.

La création d'outils de recueils et de transmission de données est donc nécessaire pour pouvoir d'une part encourager les professionnels de santé à participer à ce recueil d'information simplement et rapidement (cette tâche peut paraître laborieuse, comme une perte de temps et un motif de non-réalisation), mais aussi pour pouvoir l'utiliser de manière pratique. Par exemple, l'outil internet ConsoRes permet aux établissements de santé de pouvoir accéder aux consommations d'antibiotiques et aux résistances bactériennes les concernant et de manière plus spécifique encore aux prescripteurs d'avoir un retour d'information sur les données de leur unité de service. Cet outil leur permet également de comparer leurs données avec des établissements de santé du même type ⁹⁷. L'outil MedQual-Ville est à peu près similaire permettant aux laboratoires de biologies médicales de partager les données de résistances bactériennes observées et également les données de consommations antibiotiques (à partir de données de l'assurance maladie). Cet outil est un bon élément-repère pour les médecins de ville sur la situation épidémiologique concernant leur département ou leur région ⁹⁸.

De multiples réseaux de surveillances ont été développés, avec pour chacun la surveillance d'un ou plusieurs points épidémiologiques particuliers (la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier pour le réseau ATB Raisin par exemple, la surveillance des bactéries multi résistantes en établissement de santé pour le réseau BMR-Raisin, ou encore l'Omedit qui suit l'évolution des pratiques de prescriptions) mais cette surveillance doit encore s'étendre.

Cette surveillance doit être par exemple encore plus rigoureuse sur les antibiotiques critiques et encore plus sur ceux générateurs de résistances bactériennes. La liste des antibiotiques de dernier recours doit être actualisée chaque année et prise en compte pour toute

⁹⁷ CPIAS Grand Est. Consores. Accessible à : <https://www.consores.net/accueil.php>

⁹⁸ Répias. Medqual Ville. Accessible à : <https://medqualville.antibioresistance.fr/>

prescription. Les programmes de surveillance doivent se développer à l'échelle européenne et mondiale et des collaborations doivent se multiplier avec les réseaux d'autres pays. Ces réseaux de surveillance doivent également être mieux coordonnés et plus nombreux pour la détection et le signalement des épisodes infectieux à résistances bactériennes. Des protocoles de gestions des épisodes infectieux après signalements doivent être créés pour mieux gérer l'isolement des patients porteurs, leur sortie d'hospitalisation et la gestion de l'entourage.

La restructuration des réseaux de surveillance français doit se faire au niveau de tout le système de santé, pas seulement humain mais également vétérinaire. L'impact du rejet de résidus antibiotiques dans l'environnement de ce secteur d'activité ne peut être ignoré, plus de la moitié des antibiotiques produits dans le monde étant destinés aux animaux ⁹⁹.

Un des derniers aspects devant être approfondi dans le suivi épidémiologique est celui de l'impact des résistances bactériennes sur la mortalité et la morbidité. Encore peu d'études permettent de mesurer réellement les conséquences sur la santé de l'émergence de ces résistances bactériennes. Pourtant les instances sanitaires du monde entier sont unanimes pour dire que ce phénomène est un enjeu majeur de santé publique pour les décennies à venir. Mesurer le retentissement de ce risque sur l'espérance de vie permettrait de sensibiliser encore plus les acteurs de santé et la population sur cet enjeu sanitaire.

3.3.3.2. L'étude Burden BMR

En 2012, une première étude française avait permis de quantifier, au moins partiellement, les évolutions épidémiologiques de résistances bactériennes perceptibles à travers les dimensions de morbi-mortalité et ainsi en refléter les conséquences sanitaires. L'étude, nommée Burden BMR, a été réalisée par l'InVS (aujourd'hui Santé Publique France) en collaboration avec l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux antibiotiques ¹⁰⁰. L'étude s'est inspirée d'un modèle d'étude européen, réalisé par le passé par le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies sur le même thème, en l'appliquant de manière spécifique aux critères d'infectiologie français (nature des infections et des bactéries résistantes, classes d'antibiotiques utilisés, etc.), car pour l'heure aucune méthode n'est officiellement standardisée pour ce type d'étude. Les critères d'inclusion de cette

⁹⁹ INSERM. Résistance aux antibiotiques. Inserm - La science pour la santé. Accessible à: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>

¹⁰⁰ Institut National de la Veille Sanitaire. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR. 2015 juin. p. 24. Accessible à: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/116892/409658/version/1/file/Rapport_DMI_RATB_Burden_BAT.pdf

étude pour les bactéries prises en compte étaient : multi-résistance, prévalence significative ou émergence lors de ces dernières années en France, responsables d'infections invasives, faisant l'objet d'une surveillance et diagnostiquées à l'hôpital. Le réseau de surveillance permettant cette étude était composé de laboratoires de centres hospitaliers ou centres hospitaliers universitaires, appartenant à 3 réseaux de laboratoires : Azay-résistance, Ile-de-France et REUSSIR. Cette étude ne tenait donc pas compte de la totalité des établissements de santé hospitaliers, ni même de toutes les infections à bactéries multi-résistantes diagnostiquées à l'hôpital et excluait les cas d'infections à bactéries multi-résistantes diagnostiquées en médecine de ville. Aussi, pour extrapoler à tout le territoire français de la manière la plus représentative possible les données recueillies, l'étude s'est servie de moyennes et de ratios issus de différentes études et publications précédemment publiées. Ces estimations restent toutefois un bon indicateur de la situation actuelle en milieu hospitalier, et permettent également d'établir un lien entre le milieu hospitalier et ambulatoire. Ce serait en effet se tromper que de ne pas corrélérer les résultats obtenus entre la ville et l'hôpital. La propagation des bactéries entre ces deux milieux existe, et une mobilisation simultanée et durable dans ces deux secteurs est nécessaire pour éviter toute mauvaise répercussion d'un secteur vers un autre, et venir ralentir ou contraster les résultats d'améliorations obtenus.

Parmi les bactéries prises en compte dans cette étude, on retrouve par exemple les SARM, les ERG, et les souches d'*E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération, que l'on a vues très présentes dans l'écosystème bactérien de ville. On retrouve également les souches de *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes et aux céphalosporines de troisième génération dans l'étude. Il est important de souligner que les taux de mortalité avancés par l'étude Burden BMR expriment une mortalité liée à des infections associées à des souches bactériennes résistantes, mais ils ne représentent pas une mortalité liée exclusivement à la résistance bactérienne aux traitements antibiotiques. Il serait ainsi maladroit d'écarter le pouvoir pathogène infectieux naturel de la bactérie dans l'organisme.

D'après l'étude, le nombre d'infections à BMR était compris en 2012 entre 127 000 et 245 000, d'après les moyens de calculs d'estimation. Le chiffre le plus vraisemblable estimé était de 158 000 infections, dont environ 16 000 cas d'infections invasives. Le nombre de décès rattachés à ces infections était estimé à 12 411 dont 2 800 dus aux infections invasives, dans un intervalle de valeurs allant de 11 422 à 17 470 décès.

Les SARM et les souches d'*E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération sont responsables respectivement de 28,3 à 38%, et de 25,7 à 32,3% du nombre d'infections à

BMR relevées par l'étude sur cette année 2012. Les SARM auraient causé près de 2 236 décès et les souches d'*E. coli* 2 020 décès. Les progrès fragiles de ces dernières années soulignés précédemment, concernant la diminution du nombre de souches de *S. aureus* résistants à la Méricilline et du nombre d'infections à SARM, sont pris avec plus de considérations encore à travers ces données qui traduisent les enjeux de santé publique de cette problématique de résistance bactérienne. La localisation majoritaire des infections à *E. coli*, au niveau du site urinaire (40 à 61% des infections) corrobore une fois de plus le caractère communautaire de ce type d'infections et la nécessité d'une mobilisation des différents secteurs de santé, que ce soit la ville ou l'hôpital. Une indication de la surmortalité rattachée au caractère résistant de ces infections permet encore mieux d'évaluer l'impact sanitaire de ces résistances bactériennes. La résistance acquise des souches d'*E. coli* vis-à-vis des céphalosporines de 3^{ème} génération augmenterait jusqu'à 2,5 fois la mortalité infectieuse à 30 jours comparée à des souches sensibles. Pour les EBLSE, cette mortalité serait deux fois plus importante comparée à des entérobactéries sensibles¹⁰¹.

Les données présentées par l'étude sous-estiment la réalité de par la sélection de certaines bactéries, pour certains sites infectieux et en excluant le milieu ambulatoire, mais elle est révélatrice de cette morbimortalité silencieuse mais bien présente. Ces résistances bactériennes en viennent à prendre un statut de pathologie dans la pathologie.

4. La consommation d'antibiotiques en France

L'ANSM a édité un rapport en 2016 sur l'évolution de la consommation antibiotique française entre 2000 et 2015⁷⁰. Pour mesurer et analyser la consommation d'antibiotique sur tout le territoire, elle s'est appuyée sur les déclarations de ventes annuelles des entreprises industrielles pharmaceutiques, sur les données transmises par un panel de 1 180 médecins spécialistes ou généralistes, issus de l'échantillon permanent de la prescription médicale (EPPM) afin d'avoir des informations détaillées sur les durées de prescription, le type de patient, les indications thérapeutiques des traitements par exemple. Elle s'est appuyée également sur une

¹⁰¹ de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* févr 2011;66(2):398-407; de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2011;55(4):1598-605; Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* nov 2007;60(5):913-20.

⁷⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015, op.cit.

base de données de l'Assurance-Maladie, OPEN-MEDIC, recensant les médicaments délivrés en pharmacie de ville et ayant fait l'objet d'une présentation au remboursement. Au niveau des données européennes, celles-ci proviennent de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).

La France compte parmi les pays européens les plus avancés en termes de mobilisation politique et d'évolution sanitaire⁵⁸ pour lutter contre cet enjeu de résistances bactériennes. Pourtant et c'est certainement la motivation d'un tel engagement, elle était aussi le troisième plus gros consommateur d'antibiotiques en Europe en 2018¹⁰².

4.1. Place de la consommation française en Europe

Malgré les différents plans nationaux mis en place ces quinze dernières années, la consommation française d'antibiotiques reste parmi les plus importantes en Europe. En 2018, la France se classait ainsi comme le quatrième plus gros pays européen consommateur d'antibiotiques (classe ATC J01 : anti-bactériens à usage systémique, ville et hôpital confondus), avec une consommation de 25,36 DDJ/1000H/J, derrière la Grèce (34 DDJ/1000H/J), Chypre (28,9 DDJ/1000H/J) et l'Espagne (26 DDJ/1000H/J) (Figure 27).

La consommation française est supérieure de 25,6% à la consommation moyenne européenne (la moyenne pondérée des 27 pays membres de l'Union Européenne plus l'Islande, le Lichtenstein et la Norvège, est égale à 20,1 DDJ/1000H/J), notamment à celle de pays voisins comparables du point de vue de l'état de santé des populations, de l'organisation des soins ou de leur financement comme l'Allemagne (11,9 DDJ/1000H/J), la Belgique (22,3 DDJ/1000H/J), les Pays-Bas (9,7 DDJ/1000H/J) ou le Royaume Uni (18,8 DDJ/1000H/J)¹⁵⁹. Ce résultat s'explique par une consommation soutenue en ville (23,6 DDJ/1000H/J), de 28,3% supérieure à la moyenne européenne et plus modeste à l'hôpital (1,76 DDJ/1000H/J), 1,7% inférieure à la moyenne européenne (Figure 28).

⁵⁸ Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, op.cit.

¹⁰² European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019 nov. Accessible à: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>

Figure 27. Consommation d'antibiotiques dans l'Union Européenne en 2018 (classe ATC J01, DDJ/1000H/J, carte de gauche : ambulatoire, carte de droite : hôpital)¹⁰²

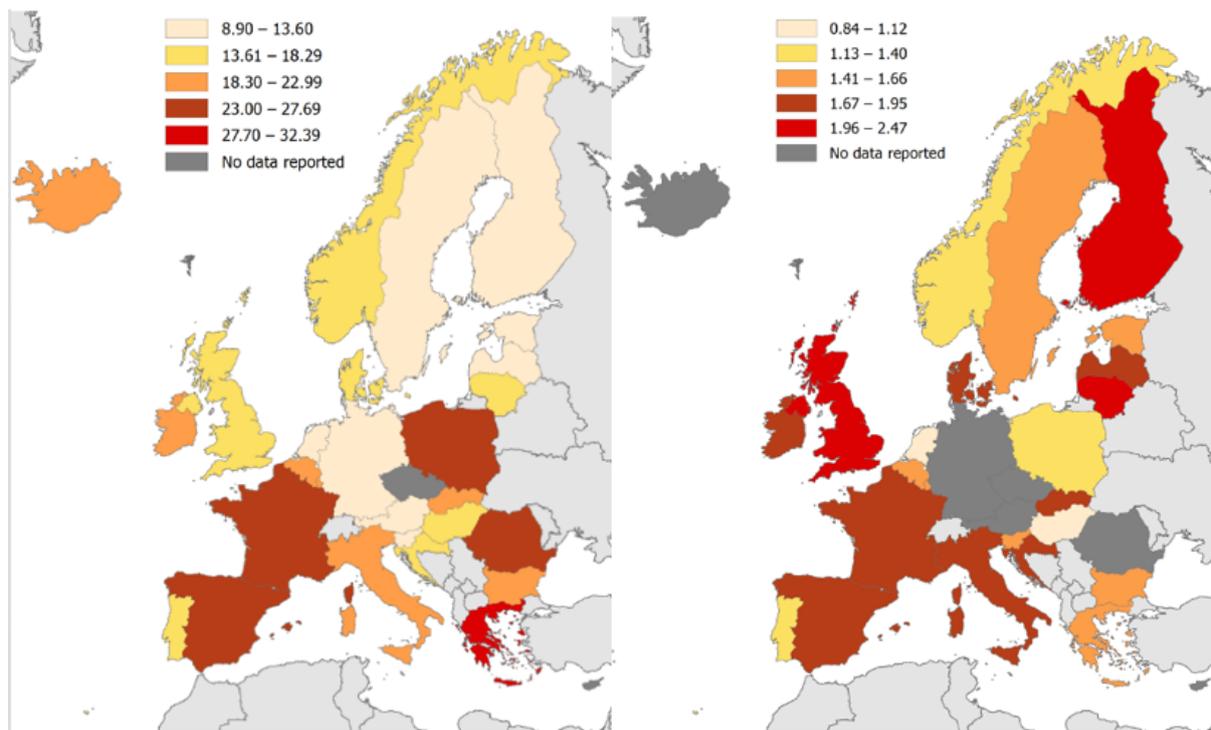
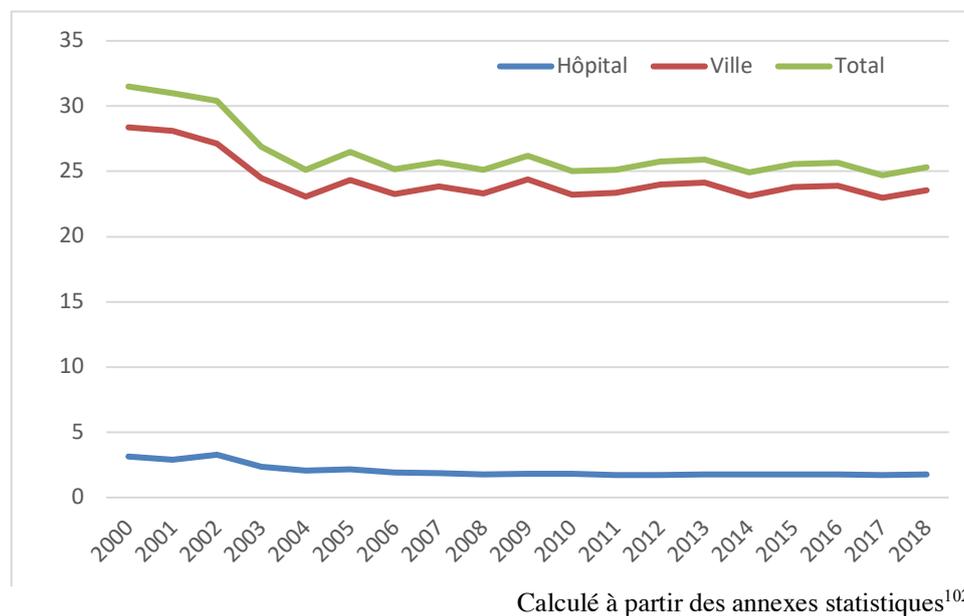


Figure 28. Evolution de la consommation d'antibiotiques (classe ATC J01, DDJ/1000H/J, ville et hôpital), France, 2000-2018



Les mesures mises en place en France au cours des deux dernières décennies semblent toutefois avoir contribué à réduire la consommation d'antibiotiques en France de manière assez conséquente (-19,6% entre 2000 et 2018, de 31,5 à 25,3 DDJ/1000H/J), plus à l'hôpital (-43,9%,

¹⁰² European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report for 2018, op.cit.

de 3,13 à 1,76 DDJ/1000H/J) qu'en ville (-17%, de 28,37 à 23,56 DDJ/1000H/J).

4.2. Répartition et évolution de délivrance d'antibiotiques en France

L'évolution calculée plus haut pour la période 2000-2018 accreditte l'idée que les premières campagnes publicitaires initiées par l'Assurance-Maladie au tout début des années 2000 (« les antibiotiques, c'est pas automatique », 2002) ont eu un effet important sur la consommation d'antibiotiques, en l'infléchissant très significativement et en lui faisant atteindre un niveau en-dessous duquel elle n'est que très difficilement parvenue à passer par la suite (en 2014 et en 2017 seulement), ce qui est appelé effet de cliquet. Entre 2004 et 2018 en effet, la consommation d'antibiotiques restera globalement stable en ville (+2,19%) alors qu'elle continuera de décliner à l'hôpital (-15,76%), pour des quantités prescrites en DDJ/1000H/J toutefois considérablement plus faibles. Cette évolution marquée entre 2000 et 2004, puis la quasi-stagnation observée depuis lors, aide à l'identification des points durs et des actions à entreprendre. La part des antibiotiques consommés (et vraisemblablement prescrits pour l'essentiel) en ville est passée de 90,06% en 2000 à 93,05% en 2018, en hausse de près de 3 points de pourcentage. Il paraît y avoir une plus grande difficulté dans la maîtrise de la prescription chez les médecins de ville, qui certes peut-être liée à un état de santé et des besoins de soins différents pour la population recourant aux professionnels libéraux de ville, mais possiblement aussi à une moins grande perméabilité de ces mêmes professionnels aux messages de santé publique.

La Caisse Nationale d'Assurance-Maladie publie deux fois par an (à l'issue de chaque semestre) les montants présentés au remboursement, les montants remboursés et le nombre de boîtes délivrées de médicaments dans les officines de ville selon le type de prescripteur (de ville ou hospitalier). Nous avons extrait de la page site Medic'Am du site Ameli.fr¹⁰³ les données de consommation de médicaments, depuis l'année de création de Medic'Am (2002) jusqu'à la dernière année entière disponible (2019).

4.2.1. Poids des antibiotiques dans les médicaments délivrés en officine de ville

Près de 116,5 millions de boîtes d'antibiotiques (classe ATC J01 : anti-bactériens à usage systémique) ont été délivrées en officine de ville en France en 2019, soit 4,8% des 2,4 milliards de boîtes de médicaments délivrées en officine la même année. 84,8% de ces boîtes d'antibiotiques ont été délivrées suite à la prescription d'un médecin de ville, 15,2% par un

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur. 2019. Accessible à: <https://www.ameli.fr/1-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2019.php>

médecin hospitalier (Tableau 2). Depuis 2002, le nombre de boîtes d'antibiotiques délivrées en officine en France a diminué de 24,8%, bien plus que le nombre total de boîtes de médicaments (-4,4%). La part des boîtes d'antibiotiques dans le total des boîtes délivrées s'est ainsi effritée, passant de 6,1% en 2002 à 4,8% en 2019.

Tableau 2. Nombre de boîtes délivrées en officine de ville, antibiotiques et ensemble des médicaments, France entière, 2002-2019

Année	Boîtes délivrées (en millions de boîtes)		
	Antibiotiques	Ensemble	Antibiotiques/Ensemble
2002	154,794	2 532,424	6,1%
2003	142,632	2 551,019	5,6%
2004	132,093	2 547,324	5,2%
2005	131,990	2 635,161	5,0%
2006	124,967	2 457,364	5,1%
2007	130,149	2 537,851	5,1%
2008	130,320	2 522,912	5,2%
2009	137,005	2 579,676	5,3%
2010	132,846	2 577,503	5,2%
2011	134,595	2 562,025	5,3%
2012	129,740	2 494,981	5,2%
2013	129,393	2 509,148	5,2%
2014	123,949	2 514,898	4,9%
2015	127,595	2 508,044	5,1%
2016	150,922	2 525,160	6,0%
2017	120,904	2 492,135	4,9%
2018	119,673	2 464,425	4,9%
2019	116,413	2 421,625	4,8%

Calculs réalisés à partir de la base Medic'AM¹⁰³

Source : CNAMTS - Direction de la stratégie, des études et des statistiques, Médic'AM 2002-2007, 2008-2013, 2012-2014, 2015, 2016, 2017, 2018 et 2019, accessibles à : <https://www.ameli.fr/l-Assurance-Maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2019.php>

Champ : médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, en France entière (DOM et TOM inclus), prescrits par tout type de prescripteur (ville et hôpital) et délivrés en officine de ville, y compris les pharmacies mutualistes (les médicaments délivrés à des patients hospitaliers ne sont pas inclus), hors rétrocession et préparations magistrales remboursables (non-incluses dans le champ Medic'AM)

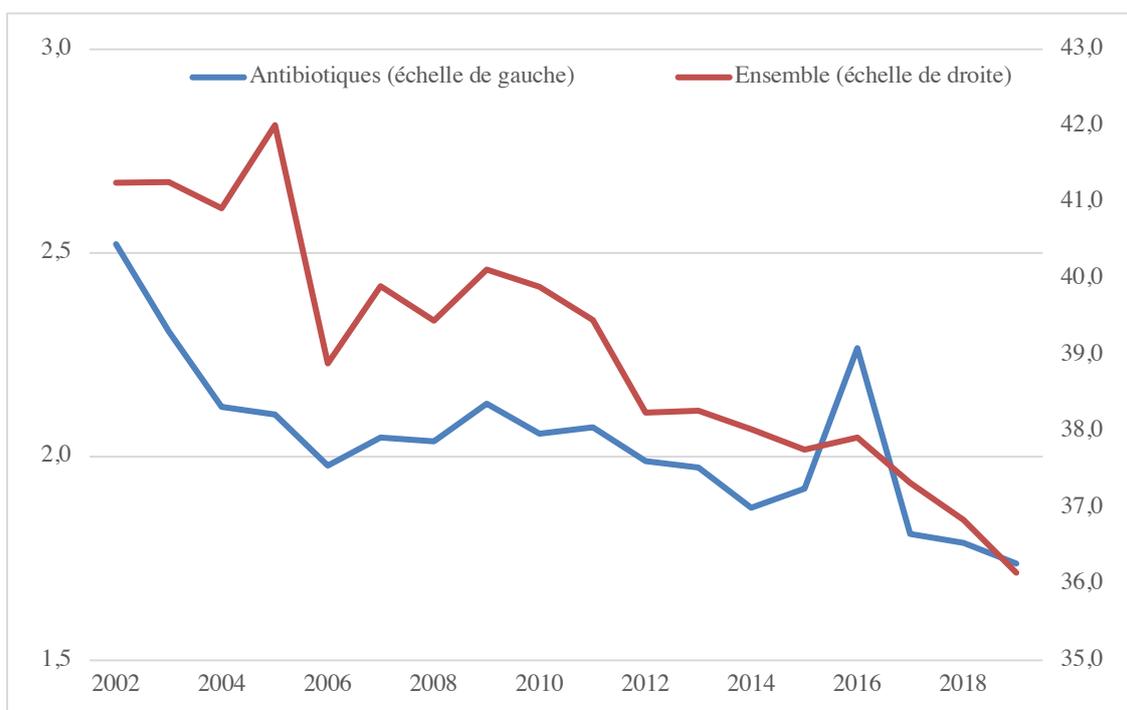
Note : la base de remboursement et le montant remboursé n'incluent pas les honoraires de dispensation au conditionnement perçus par les pharmaciens d'officine depuis le 1^{er} janvier 2015.

Rapportés à la population, ces statistiques révèlent une baisse soutenue et quasi-continue (hors le sursaut de 2016) du nombre de boîtes d'antibiotiques délivrées en officine de ville de

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur, op.cit.

2002 (2,5 boîtes par habitant) à 2019 (1,7 boîte par habitant) (Figure 29). Exprimée de façon relative, cette baisse a été plus forte (-31,1% contre -12,4%), que la baisse de l'ensemble des boîtes de médicaments délivrées en officine de ville (de 41,3 à 36,1 boîtes par habitant).

Figure 29. Nombre de boîtes de médicaments par habitant délivrées en officine de ville, antibiotiques et ensemble, France entière, 2002-2019



Calculs réalisés à partir de la base Medic'AM¹⁰³

Source : CNAMTS - Direction de la stratégie, des études et des statistiques, Médic'AM 2002-2007, 2008-2013, 2012-2014, 2015, 2016, 2017, 2018 et 2019, accessibles à : <https://www.ameli.fr/l-Assurance-Maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2019.php> et INSEE, estimations de population et statistiques de l'état civil, accessible à <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763852>

Champ : médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, en France entière (DOM et TOM inclus), prescrits par tout type de prescripteur (ville et hôpital) et délivrés en officine de ville, y compris les pharmacies mutualistes (les médicaments délivrés à des patients hospitaliers ne sont pas inclus), hors rétrocession et préparations magistrales remboursables (non- incluses dans le champ Medic'AM)

Note : la base de remboursement et le montant remboursé n'incluent pas les honoraires de dispensation au conditionnement perçus par les pharmaciens d'officine depuis le 1^{er} janvier 2015.

4.2.1. Evolution en valeur

La valeur des antibiotiques délivrés en officine de ville et présentés au remboursement de l'Assurance-Maladie est passée de 1,4 milliard d'euros en 2002 à 645 millions d'euros en 2019, soit une diminution de la valeur de la consommation d'antibiotiques de 54,2%, tandis que celle de l'ensemble des médicaments présentés au remboursement augmentait de 8,7% (passant de 21,2 à 23 milliards d'euros (Tableau 3). L'érosion de la part des antibiotiques dans la valeur

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur, op.cit.

totale des médicaments délivrés en officine et présentés au remboursement de l'Assurance-Maladie, passée de 6,65% à 2,8%, est forte. La valeur des montants remboursés effectivement par l'Assurance-Maladie a suivi à peu près la même évolution : -52,2% pour les antibiotiques (de 982 à 469 millions d'euros) tandis que la valeur remboursée de l'ensemble des médicaments progressait fortement (+24,9%), passant de 15,6 à 19,5 milliards d'euros.

Tableau 3. Base de remboursement et montants remboursés (en € courants), antibiotiques (ATB) et ensemble des médicaments, France entière, 2002-2019

Année	Base de remboursement (en milliards d'euros)			Montants remboursés (en milliards d'euros)			Taux de remboursement apparent	
	ATB	Ensemble	ATB/Ensemble	ATB	Ensemble	ATB/Ensemble	ATB	Ensemble
2002	1,410	21,190	6,65%	0,982	15,604	6,29%	69,61%	73,64%
2003	1,333	22,241	5,99%	0,928	16,320	5,69%	69,62%	73,38%
2004	1,260	23,478	5,37%	0,880	17,307	5,08%	69,82%	73,72%
2005	1,277	24,908	5,12%	0,892	18,514	4,82%	69,91%	74,33%
2006	1,141	24,790	4,60%	0,797	18,837	4,23%	69,83%	75,98%
2007	1,148	26,058	4,41%	0,807	19,818	4,07%	70,30%	76,05%
2008	1,076	26,385	4,08%	0,759	20,386	3,72%	70,52%	77,26%
2009	1,081	26,844	4,03%	0,763	20,831	3,66%	70,58%	77,60%
2010	1,041	27,294	3,81%	0,737	21,275	3,47%	70,84%	77,95%
2011	1,044	27,310	3,82%	0,739	21,299	3,47%	70,79%	77,99%
2012	1,002	26,650	3,76%	0,714	21,065	3,39%	71,32%	79,04%
2013	0,963	26,162	3,68%	0,691	20,936	3,30%	71,69%	80,03%
2014	0,904	25,769	3,51%	0,650	20,709	3,14%	71,87%	80,36%
2015	0,828	23,455	3,53%	0,597	19,218	3,10%	72,11%	81,93%
2016	0,940	22,810	4,12%	0,657	18,845	3,49%	69,89%	82,62%
2017	0,721	22,682	3,18%	0,522	18,878	2,77%	72,41%	83,23%
2018	0,701	23,341	3,00%	0,508	19,598	2,59%	72,45%	83,96%
2019	0,645	23,033	2,80%	0,469	19,484	2,41%	72,69%	84,59%

Calculs réalisés à partir de la base Medic'AM¹⁰³

Source : CNAMTS - Direction de la stratégie, des études et des statistiques, Médic'AM 2002-2007, 2008-2013, 2012-2014, 2015, 2016, 2017, 2018 et 2019, accessibles à : <https://www.ameli.fr/l-Assurance-Maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2019.php>

Champ : médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, en France entière (DOM et TOM inclus), prescrits par tout type de prescripteur (ville et hôpital) et délivrés en officine de ville, y compris les pharmacies mutualistes (les médicaments délivrés à des patients hospitaliers ne sont pas inclus), hors rétrocession et préparations magistrales remboursables (non- incluses dans le champ Medic'AM)

Note : la base de remboursement et le montant remboursé n'incluent pas les honoraires de dispensation au conditionnement perçus par les pharmaciens d'officine depuis le 1^{er} janvier 2015.

Là encore, la part des antibiotiques dans la valeur des médicaments remboursée par

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur, op.cit.

l'Assurance-Maladie recule fortement, de 6,29% à 2,41%. Le taux de remboursement apparent des antibiotiques, qui exprime le rapport entre montant remboursé et base de remboursement en valeur, a plus faiblement progressé que pour l'ensemble des médicaments délivrés en officine de ville (+3,08 points de pourcentage contre +10,95%).

Globalement, les antibiotiques sont en moyenne moins remboursés que l'ensemble des médicaments, avec lesquels l'écart du taux de remboursement s'est accru de façon très conséquente entre 2002 et 2012 (4,04 points de pourcentage en 2002, 11,9 points de pourcentage en 2019).

4.2.2. Evolution en volume

Si on retire l'inflation de l'évolution en valeur étudiée précédemment pour exprimer une évolution en volume en exprimant les dépenses précédentes dans la même unité monétaire, l'euro de 2002, la baisse de la délivrance d'antibiotiques en officine de ville est rendue plus spectaculaire encore (-64,2% entre 2002 et 2019, de 1,4 milliard à 504 millions d'euros constants de 2012), tout comme celle du remboursement de ces mêmes antibiotiques (-62,7%, de 982 à 367 millions d'euros constants) (Tableau 4). Pour l'ensemble des médicaments délivrés en officine, la baisse du volume présenté au remboursement est plus modeste (-15%) et celle du volume effectivement remboursé est négligeable (-2,4%, de 15,6 à 15,2 millions d'euros).

Pour l'ensemble des médicaments délivrés en officine, la baisse du volume présenté au remboursement est plus modeste (-15%, de 21,2 à 18 milliards d'euros) et celle du volume effectivement remboursé est négligeable (-2,4%, de 15,6 à 15,2 milliards d'euros).

4.2.1. Evolution du prix moyen

Le prix moyen d'une boîte d'antibiotiques est passée de 9,11€ en 2002 à 5,54€ en 2019, soit une baisse de 39,2% du prix exprimé en euros courants (Figure 30). Sur la même période, le prix moyen d'une boîte de médicaments délivrée en officine de ville augmentait de 13,7% (de 8,37 à 9,51€) (Figure 31).

Tableau 4. Base de remboursement et montants remboursés (en € constants de 2002), antibiotiques (ATB) et ensemble des médicaments, France entière, 2002-2019

Année	Base de remboursement (en milliards d'euros)			Montants remboursés (en milliards d'euros)		
	ATB	Ensemble	ATB/Ensemble	ATB	Ensemble	ATB/Ensemble
2002	1,410	21,190	6,7%	0,982	15,604	6,3%
2003	1,306	21,783	6,0%	0,909	15,985	5,7%
2004	1,209	22,522	5,4%	0,844	16,602	5,1%
2005	1,204	23,495	5,1%	0,842	17,463	4,8%
2006	1,058	22,993	4,6%	0,739	17,471	4,2%
2007	1,049	23,811	4,4%	0,737	18,109	4,1%
2008	0,957	23,453	4,1%	0,675	18,121	3,7%
2009	0,960	23,837	4,0%	0,678	18,498	3,7%
2010	0,910	23,879	3,8%	0,645	18,613	3,5%
2011	0,894	23,402	3,8%	0,633	18,251	3,5%
2012	0,841	22,388	3,8%	0,600	17,696	3,4%
2013	0,802	21,782	3,7%	0,575	17,431	3,3%
2014	0,749	21,348	3,5%	0,538	17,156	3,1%
2015	0,686	19,431	3,5%	0,494	15,921	3,1%
2016	0,777	18,859	4,1%	0,543	15,581	3,5%
2017	0,590	18,568	3,2%	0,427	15,454	2,8%
2018	0,555	18,463	3,0%	0,402	15,502	2,6%
2019	0,504	18,004	2,8%	0,367	15,230	2,4%

Calculs réalisés à partir de la base Médic'AM¹⁰³

Source : CNAMTS - Direction de la stratégie, des études et des statistiques, Médic'AM 2002-2007, 2008-2013, 2012-2014, 2015, 2016, 2017, 2018 et 2019, accessibles à : <https://www.ameli.fr/l-Assurance-Maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2019.php>

Champ : médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, en France entière (DOM et TOM inclus), prescrits par tout type de prescripteur (ville et hôpital) et délivrés en officine de ville, y compris les pharmacies mutualistes (les médicaments délivrés à des patients hospitaliers ne sont pas inclus), hors rétrocession et préparations magistrales remboursables (non- incluses dans le champ Médic'AM)

Note : la base de remboursement et le montant remboursé n'incluent pas les honoraires de dispensation au conditionnement perçus par les pharmaciens d'officine depuis le 1^{er} janvier 2015.

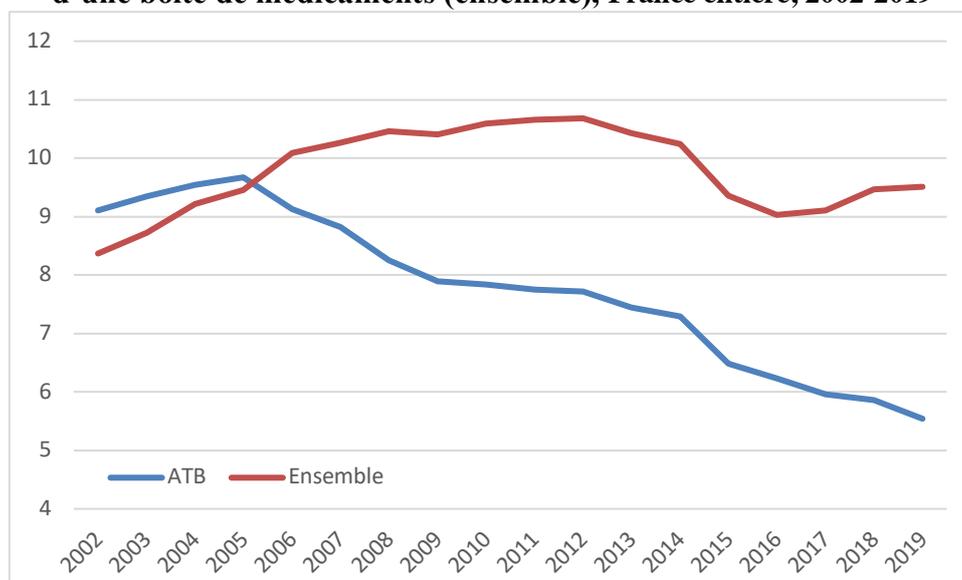
Exprimée en euros constants de 2002, la baisse du prix moyen de la boîte d'antibiotiques est plus soutenue encore (-52,4%, de 9,11 à 4,33€), tandis que le prix moyen d'une boîte de médicaments exprimé en euros constants diminue également (de 11,1%, de 8,37 à 7,43€).

Ainsi, exprimée en valeur (euros courants) comme en volume (euros constants), la délivrance d'antibiotiques en officine de ville a diminué de façon très conséquente entre 2002 et 2019. Cette évolution est due à une diminution des quantités physiques délivrées (le nombre de boîtes

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur, op.cit.

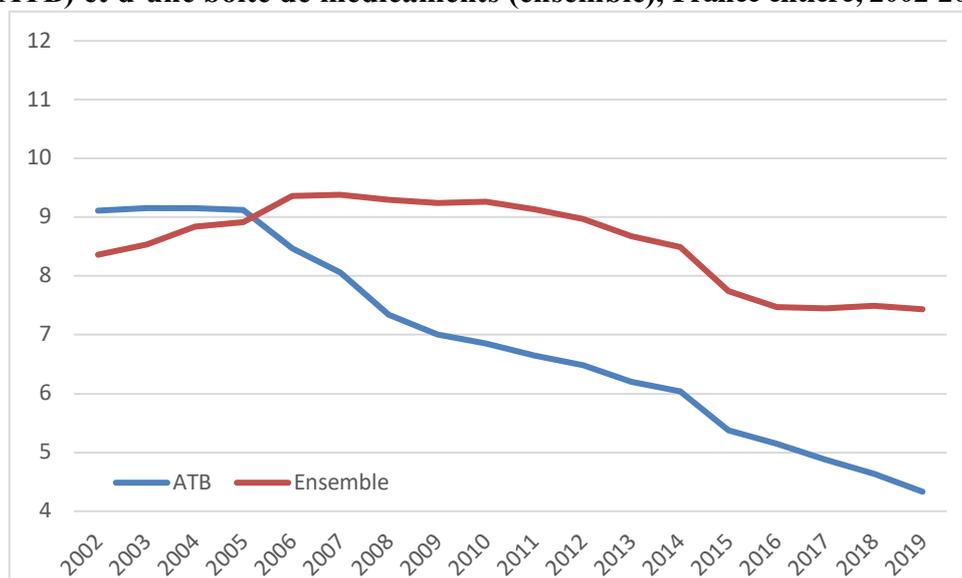
dispensées à chaque habitant a diminué) et du prix moyen des boîtes. De plus, le taux de remboursement apparent (égal au rapport entre dépense d'antibiotiques présentée au remboursement et dépense effectivement remboursée par l'Assurance-Maladie) s'est effrité alors même que celui de l'ensemble des médicaments délivrés en officine de ville progressait.

Figure 30. Evolution du prix moyen (€ courants) d'une boîte d'antibiotiques (ATB) et d'une boîte de médicaments (ensemble), France entière, 2002-2019



Calculs réalisés à partir de la base Medic'AM¹⁰³

Figure 31. Evolution du prix moyen (€ constants 2002) d'une boîte d'antibiotiques (ATB) et d'une boîte de médicaments (ensemble), France entière, 2002-2019



Calculs réalisés à partir de la base Medic'AM¹⁰³

4.3. Antibiotiques critiques

Les antibiotiques critiques constituent un groupe d'antibiotiques particulièrement

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur, op.cit.

générateurs de résistances bactériennes et réservés aux situations de derniers recours dans les protocoles thérapeutiques. Cette liste des antibiotiques critiques a été élaborée en 2013 par un groupe d'experts rassemblant les différentes spécialités professionnelles en lien avec les antibiotiques⁴⁰. Cette liste a ensuite été actualisée en 2015⁴¹ (Figure 32).

Figure 32. Liste des antibiotiques critiques⁴¹

<p>Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - association amoxicilline-acide clavulanique - céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone - fluoroquinolones - témocilline* <p>* Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie</p> <p>Antibiotiques de dernier recours</p> <p><u>Vis à vis des cocci à Gram positif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - daptomycine - glycopeptides** - linézolide, tédizolide <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - colistine injectable - pénèmes** - phénicolés - tigécycline <p><u>Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfomycine injectable <p>**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes</p>
--

Si globalement la consommation d'antibiotiques, mesurée en nombre de boîtes par habitant ou en DDJ/1000H/J, a régressé entre 2002 et 2019, la plupart des antibiotiques critiques ont quant à eux vu leur consommation progresser (Tableau 5), notamment au cours des cinq dernières années.

Tableau 5. Part des antibiotiques critiques dans les médicaments antibiotiques présentés au remboursement, remboursés et dans le nombre de boîtes d'antibiotiques délivrés en officine de ville, France, 2002 et 2019

	2002			2019		
	Base de remboursement	Montants remboursés	Boîtes délivrées	Base de remboursement	Montants remboursés	Boîtes délivrées
ATB critiques	475 232 570	335 507 770	40 749 463	237 278 465	174 200 169	38 638 352
Ensemble ATB	1 410 064 062	981 602 521	154 793 673	645 142 712	468 925 079	116 412 676
ATB critiques / Ensemble ATB	33,70%	34,18%	26,33%	36,78%	37,15%	33,19%

Calculs réalisés à partir de la base Medic'AM¹⁰³

⁴⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques », op.cit.

⁴¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015, op.cit.

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur, op.cit.

A une évolution quantitative plutôt favorable s'est ainsi superposée une distorsion qualitative qui l'est moins. En effet, si la part des antibiotiques critiques est restée stable dans la base de remboursement et les montants effectivement remboursés (un peu plus d'un tiers du total des antibiotiques délivrés en officine de ville), la part de ces derniers dans le total de boîtes d'antibiotiques délivrées a progressé de près de 7 points de pourcentage. En 2019, 38,6 millions de boîtes d'antibiotiques critiques auront été distribués, dans un total de 116,4 millions de boîtes.

Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes sont caractérisés par un fort pouvoir pression de sélection dû à leur large spectre qui peut se traduire par leur activité anaérobie au niveau du site infectieux et au niveau de la flore commensale (détruisant les espèces bactériennes ayant habituellement une action barrière contre l'implantation de bactéries potentiellement résistantes) mais également par leur capacité à induire l'acquisition de gènes de résistances et la multiplication de mutants résistants en leur présence¹⁰⁴. Les critères considérés sont divers, comme bien sûr le spectre antibactérien souvent large, les propriétés pharmacocinétiques ou encore la voie d'administration. L'usage même court et ponctuel de ces antibiotiques, dès la première utilisation, apporte un risque d'émergence ou de diffusion de résistance bactérienne.

Les antibiotiques dits de derniers recours sont quant à eux des antibiotiques avec des indications très limitées, prescrits souvent comme dernière option thérapeutique quand aucune autre alternative efficace est disponible. On les retrouve pour des infections graves, souvent dues à des bactéries ayant résisté à tous les autres traitements utilisés en amont. Leurs conditions de prescriptions sont très précises et l'utilisation de ces antibiotiques doit faire l'objet d'un suivi très rapproché. En ce sens, ces antibiotiques nécessitent une prescription et une dispensation en milieu hospitalier.

L'augmentation de la consommation de ces antibiotiques en ville pose ainsi question, d'autant qu'ils font l'objet d'un encadrement par des mesures sanitaires visant à réguler leur prescription et leur utilisation et à améliorer leur surveillance et leur suivi.

4.3.1. Amoxicilline-Acide Clavulanique

L'association d'antibiotique Amoxicilline-Acide Clavulanique fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes⁴¹. De par son large spectre

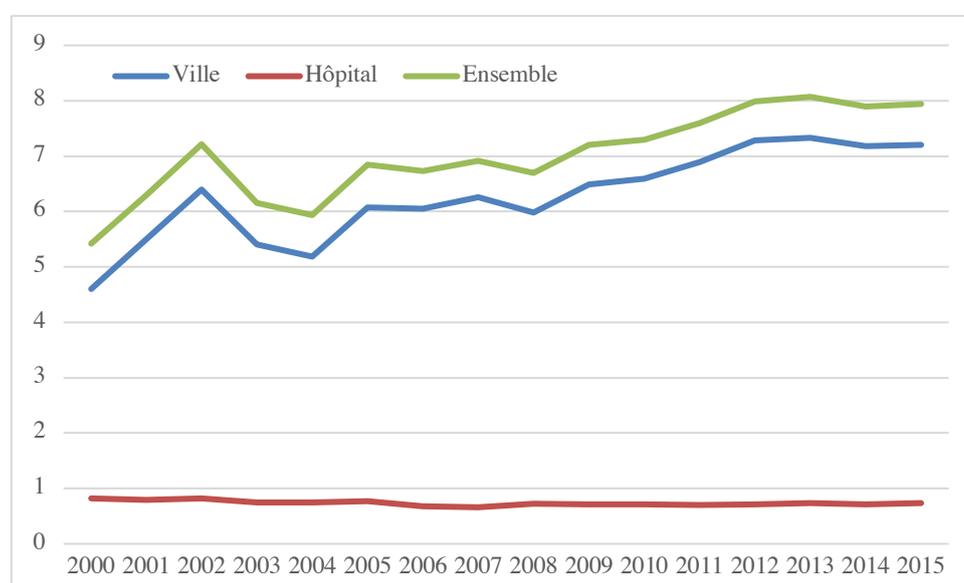
¹⁰⁴ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Communiqué de presse. 18 nov 2012; Accessible à: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/positions/2012-com_presse-contrôle-antibiotiques.pdf

⁴¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015, op.cit.

antibactérien qui induit un remaniement important de la flore intestinale et son action anti-anaérobie, celui-ci favorise l'implantation de bactéries potentiellement résistantes, indirectement au niveau de cette flore, et directement au niveau du site infectieux. La praticité de son large spectre antibactérien en fait le second antibiotique le plus prescrit derrière l'Amoxicilline en ville, représentant en 2015, 24,1% de la consommation antibiotique (37,4% pour l'Amoxicilline), et c'est même l'antibiotique le plus utilisé à l'hôpital (34,1%).

Tous secteurs confondus, la DDJ/1000H/J de cette association d'antibiotiques est passée de 5,42 en 2000 à 7,94 en 2015 (Figure 33). L'évolution de la consommation de cette association est intégralement tirée par la consommation en ville. Les DDJ/1000H/J observées ces six dernières années sont les plus hautes enregistrées depuis 2000 et celle de 2015 est la troisième plus importante après 2013 (8,07) et 2012 (7,99). La DDJ/1000H/J la plus basse était celle de 2000 (5,42). En secteur de ville, la DDJ/1000H/J est passée de 4,7 en 2000 à 7,2 en 2015, soit une augmentation de 54,7%. Depuis 2012, elle semble s'être stabilisée aux alentours des 7,2-7,3 DDJ/1000H/J. En secteur hospitalier, même si c'est l'antibiotique le plus utilisé, la DDJ/1000H/J a diminué de 9,4% entre 2000 (0,82) et 2015 (0,74) et fluctue entre 0,71 et 0,74 DDJ/1000H/J depuis 2008.

Figure 33. Consommation de l'association amoxicilline-acide clavulanique (en DDJ/1000H/J) selon le lieu de délivrance, France, 2000-2015⁷⁰



4.3.1. L'Amoxicilline

L'Amoxicilline seule ne fait pas partie des antibiotiques dits critiques, mais c'est celui le

⁷⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015, op.cit.

plus consommé en ville (37,4% en 2015), certainement dû au fait qu'il est l'antibiotique de première intention dans beaucoup d'indications. La DDJ/1000H/J d'Amoxicilline a ainsi augmenté entre 2000 et 2015, mais de manière bien moins importante que l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique : elle est passée de 10,9 à 11,3 DDJ/1000H/J. Celle-ci avait baissé progressivement jusqu'en 2004, pour augmenter continuellement depuis, excepté en 2014. La DDJ/1000H/J enregistrée en 2015 a été la plus haute depuis 2000. A l'hôpital, cela reste le deuxième antibiotique le plus consommé mais des progrès ont été faits. La DDJ/1000H/J a diminué quasi-continuellement depuis 2000 passant 0,58 à 0,39 en 2015, qui est la valeur la plus basse observée jusqu'alors.

L'Amoxicilline seule ou en association avec l'Acide Clavulanique représentait au total en ville près de 61,5% de la consommation antibiotique sur l'année 2015, et 51,9% en hôpital, avec des DDJ/1000H/J deux à quatre fois supérieures à celles des antibiotiques les plus consommés après ceux-ci. En 2000, ils étaient déjà les antibiotiques les plus consommés, excepté l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique en ville qui était non pas le second, mais le troisième antibiotique le plus consommé après les Macrolides. En ville, l'augmentation de la consommation totale d'antibiotiques est donc reliée à l'augmentation de la consommation de ces deux antibiotiques, qui a continué de croître malgré leur usage déjà important les années précédentes. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la diminution de consommation de toutes les autres classes d'antibiotiques a pu créer un phénomène de report de prescription sur ces deux antibiotiques. La réduction, lente mais progressive, du nombre d'antibiotiques disponibles ou encore l'actualisation des protocoles médicamenteux de prise en charge thérapeutique, peuvent obliger à se retourner plus souvent vers ces mêmes molécules. Cependant, l'augmentation plus importante de l'amoxicilline-acide clavulanique malgré son statut d'antibiotique critique est problématique. A terme, l'utilisation importante de cet antibiotique pourrait provoquer son inefficacité et accélérer l'émergence de résistances bactériennes si ce n'est pas déjà le cas. Son spectre large antibactérien ne doit pas être une solution de facilité dans le choix de molécule des prescripteurs. Le respect des recommandations de cette association antibiotique est indispensable afin de réguler cette évolution. Pour rappel, parmi les principes généraux de prescription des antibiotiques¹⁰⁵, le spectre antibiotique le plus étroit doit être utilisé tant que possible, et l'association amoxicilline-acide clavulanique n'est à prescrire

¹⁰⁵ Haute Autorité de Santé. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Paris: HAS; 2014 févr. Accessible à: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf

qu'en seconde intention après l'amoxicilline dans la majorité des recommandations.

En milieu hospitalier, à l'inverse de la ville, la consommation d'Amoxicilline seule et associée à l'Acide Clavulanique a diminué. Bien sûr, les deux milieux d'activité ne sont pas transposables. Le type de patients et de pathologies pris en charges sont différents, le circuit du médicament et le répertoire d'antibiotiques n'est pas le même, l'environnement bactérien également, et les moyens de diagnostic et de suivi des traitements sont plus approfondis et peuvent générer des pratiques de prise en charge différentes. Pour autant, des études approfondies pour analyser ce phénomène seraient utiles afin de déterminer si ces évolutions inverses sont seulement dues à l'évolution des recommandations selon les milieux de ville et d'hôpital avec des reports de prescriptions différentes, ou bien si elles peuvent trouver une justification dans des comportements hétérogènes des praticiens. Si tel est le cas, il est crucial de pouvoir établir si cela provient d'un manque d'implication des professionnels de santé, ou si les actions mises en place se confrontent à des problématiques spécifiques encore non décelées.

4.3.2. Céphalosporines de troisième et quatrième génération

Les céphalosporines de troisième et quatrième générations font elles aussi partie des antibiotiques critiques du fait de leur caractère particulièrement générateur de résistances bactériennes⁴¹. Elles peuvent induire des multi-résistances, comme par exemple conduire à une dissémination des EBLSE, évoqués précédemment, qui ont des critères de résistances accentués avec ce type d'antibiotiques. Leur utilisation doit donc être suivie de près compte tenu du caractère hautement résistant des EBLSE, pouvant amener à des situations d'impasses thérapeutiques. Pour rappel de l'étude Burden BMR, les situations épidémiologiques concernant des résistances d'*E. coli* aux céphalosporines de troisième génération augmente la mortalité d'un facteur de 2,5 à trente jours. Elles semblent également lors de prises par voie orale, avoir des caractéristiques pharmacocinétiques pouvant provoquer la présence de concentrations sub-inhibitrices favorisant l'apparition de résistance. De plus, certaines céphalosporines comme la Ceftriaxone, avec une voie d'administration intraveineuse ou intramusculaire, ont une élimination biliaire dans le corps ayant pour conséquence une altération plus importante de la flore colique. Il est donc primordial, en plus de prescrire ces antibiotiques seulement quand la situation clinique le justifie précisément, d'en assurer le bon usage en terme de dosage, posologie, de durée et d'observance.

⁴¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015, op.cit.

En ville, la consommation de céphalosporines de troisième et quatrième générations n'a pas diminué mais reste stable depuis quinze ans, la DDJ/1000H/J de 2015 étant de 1,6 soit sensiblement la même qu'en 2000 (+0,3% d'augmentation). A l'hôpital par contre, on note une forte augmentation de la consommation de ces mêmes céphalosporines de troisième et quatrième génération, établie à 135,2% entre 2000 et 2015.

La stabilité de l'utilisation des céphalosporines de troisième et quatrième génération en ville peut s'expliquer du fait que les céphalosporines sont plutôt des molécules de réserve hospitalière. La faible biodisponibilité de la voie orale, majoritairement utilisée pour les traitements des infections de ville (favorisant l'apparition de résistance bactérienne) réduit les indications de ces molécules. Parmi les céphalosporines de troisième générations sous forme injectable, une seule est disponible en ville, la ceftriaxone, les autres étant toutes réservées à un usage hospitalier, ce qui limite également leur usage. Cette classe d'antibiotique représentait en 2015 5,3% de la consommation antibiotique de ville ¹⁰⁶.

A l'hôpital les céphalosporines injectables apparaissent en traitement de première intention pour de nombreuses infections du fait de leur spectre très large, ce qui pourrait expliquer une évolution de leur utilisation (méningite, pyélonéphrite, pneumopathies, infections nosocomiales, etc.) ¹⁰⁷.

L'évolution des sensibilités bactériennes et l'actualisation des protocoles pourraient aussi avoir un impact sur les consommations. C'est le cas par exemple de la ceftriaxone. Malgré la connaissance de son potentiel impact délétère plus important sur la flore intestinale que les autres céphalosporines, sa consommation hospitalière a augmenté à partir de 2008 après une actualisation des stratégies thérapeutiques dans le traitement probabiliste des infections basses non compliquées, des cervicites et urétrites gonococciques, en faisant le traitement de première intention. La DDJ/1000H/J qui était de 0,0797 en 2007, est de 0,1197 en 2015, avec des valeurs de 2010 à 2015 qui sont les plus hautes enregistrées depuis 2000. En ville la DDJ/1000H/J de la ceftriaxone fluctue autour des mêmes valeurs depuis 2007 (entre 0,097 et 0,105) et a diminué par rapport aux débuts des années 2000 (0,135). Aux vues des précédentes explications, et de

¹⁰⁶ Challan Belval T. Les Bêta-lactamines. 2016 déc 1; Lyon. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/betalactamines-challan-belval-duciv-2016.pdf>; Meyohas M-C, Pacanowski J. Céphalosporines. Principaux produits, spectre et pharmacologie. 2007 janv. Accessible à: http://umvf.omsk-osma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%202/Cephalo-MEYOHAS_PACANOWSKI.pdf

¹⁰⁷ Université de Lausanne. Les céphalosporines de 3ème et 4ème générations. Accessible à: <https://www.objectif-preservation-antibiotiques.ch/conseils-bonnes-pratiques/article/2018/11/08/les-cephalosporines-de-3eme-et-4eme-generations/>

la voie d'administration, moins pratique et confortable pour les patients en ville, le recours à une forme orale, même si ce n'est pas le choix de première intention, pourrait justifier pareille évolution.

Pour autant la DDJ/1000H/J des céphalosporines de troisième et quatrième génération à l'hôpital reste modérée, comparée à celles des pénicillines (Amoxicilline seule et en association avec l'Acide Clavulanique), étant passée de 0,08 à 0,19 en quinze ans et ne représentent que 8,8% de la consommation totale d'antibiotiques à l'hôpital. Leur utilisation semble s'être stabilisée depuis 2010, variant entre 0,19 et 0,20 DDJ/1000H/J. Cette utilisation de céphalosporines doit rester conforme aux recommandations et mesurée, car comme indiqué précédemment, on observe une augmentation croissante d'entérobactéries comme *E. coli* résistantes à cette classe d'antibiotique à l'hôpital (10,2% en 2017 contre moins de 1% en 2002) largement due à la production de BLSE³³.

Dans le même temps, les céphalosporines de première et deuxième générations ont vu leur consommation fortement diminuer en ville comme à l'hôpital. En ville, les céphalosporines de première génération ne sont presque plus utilisées, leur DDJ/1000H/J de 1,3 en 2000 ayant diminué de 97,4% en 2015. Celles de deuxième génération le sont de moins en moins également, leur DDJ/1000H/J étant passée de 1,7 à 0,5 sur les années 2014 et 2015. Elles n'ont quasi plus d'indications thérapeutiques exceptées en cas d'allergie à d'autres types d'antibiotiques, les céphalosporines de troisième génération ayant pris le relais au vu de leur spectre d'activité élargi et une meilleure activité vis-à-vis des bêta-lactamases. Les deux générations représentaient en 2015 1,7% de la consommation antibiotique totale. A l'hôpital, les céphalosporines de première et seconde générations ont une DDJ/1000H/J en 2015 respectivement de 0,07 et 0,02 soit des diminutions respectives de 58,5% et 75,3% par rapport à l'année 2000. Là où en 2000, elles représentaient 8,7% de la consommation antibiotique hospitalière, elles ne représentaient plus que 4% en 2015. Excepté dans les protocoles de prophylaxie chirurgicale de certains services, ces céphalosporines ne sont plus utilisées. On retrouve encore l'usage de la céfazoline faisant partie des molécules de première génération, dans les infections à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ou pour les entérobactéries non productrices de BLSE, mais comme vu précédemment, ces situations épidémiologiques se

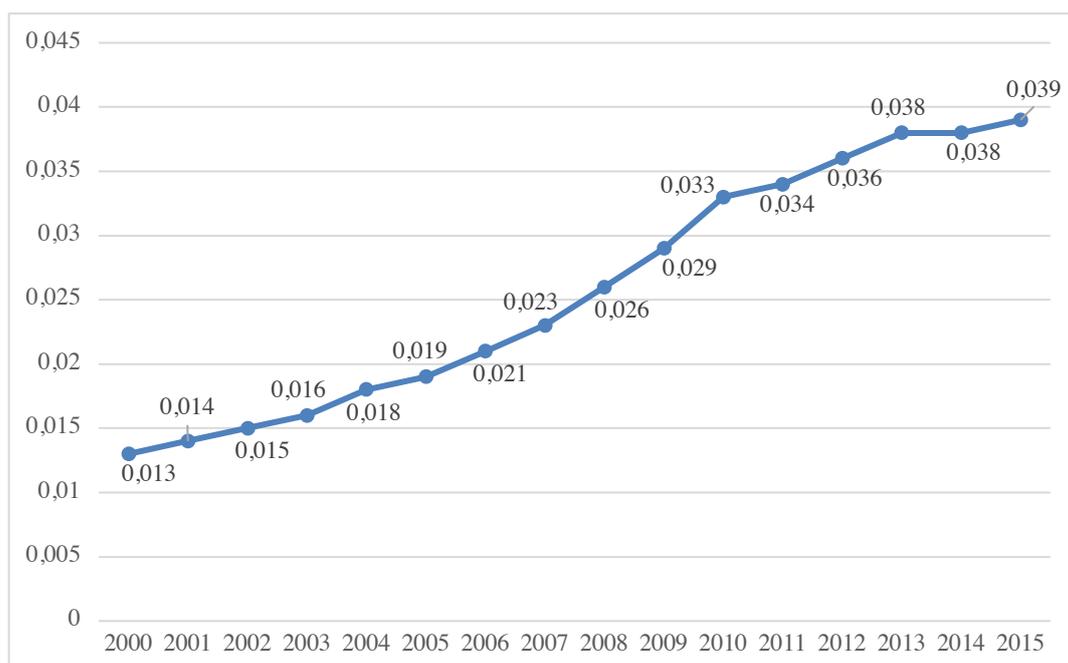
³³ Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport annuel. 2017, op.cit.

font plus rares^{26,106}.

4.3.3. Les carbapénèmes

Les carbapénèmes sont des antibiotiques critiques car ce sont des antibiotiques de dernier recours dans les infections résistantes à EBLSE, mais ils sont aussi particulièrement générateurs de résistances bactériennes avec les EPC. Leur utilisation ne cesse d'augmenter depuis quinze ans comme décrit précédemment également, la DDJ/1000H/J ayant triplé en quinze ans, milieux de ville et hospitalier confondus (Figure 34). La consommation reste très faible (0,039 DDJ/1000H/J), mais ce qui est logique pour un antibiotique de derniers recours. L'utilisation des carbapénèmes est majoritairement hospitalière, représentant près de 90% de la DDJ/1000H/J totale du pays. L'utilisation de carbapénèmes à l'hôpital en 2015 représente encore seulement 1,6% de la consommation antibiotique hospitalière, mais elle était de 0,5% en 2000. La DDJ/1000H/J hospitalière a augmenté de 155,7% entre 2000 et 2015 passant de 0,014 à 0,035.

Figure 34. Consommation de pénèmes (en DDJ/1000H/J), France, 2000-2015⁷⁰



Cette répartition reste logique : ces antibiotiques sont des médicaments soumis à une prescription hospitalière. Sur les quatre molécules de carbapénèmes recensées, deux

²⁶ Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales, op.cit.

¹⁰⁶ Challan Belval T. Les Bêta-lactamines, op.cit. ; Meyohas M-C, Pacanowski J. Céphalosporines. Principaux produits, spectre et pharmacologie, op.cit.

⁷⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015, op.cit.

(doripenem et ertapenem) ont une utilisation strictement réservée au milieu hospitalier, et ne sont délivrables que par les pharmacies à usage intérieur par rétrocession. Leur prescription peut même être limitée à une certaine catégorie de prescripteurs¹⁰⁸. Pour les deux autres molécules (meropenem et imipenem), la délivrance peut se faire en pharmacie de ville.

Mais il peut paraître aberrant d'observer dans le rapport de l'ANSM une consommation de carbapénèmes en ville en 2015, et la possibilité de se voir délivrer de telles molécules en officine. Ces molécules représentent une des dernières ressources thérapeutiques contre les infections à EBLSE, et malgré la faible utilisation de cette classe thérapeutique, des résistances apparaissent déjà.

Les indications de ces molécules sont très précises, représentant majoritairement des infections nosocomiales ou des infections sévères ou compliquées, à germes multi résistants^{108,109}.

De plus, ces deux antibiotiques, délivrables en pharmacie d'officine, sont exclusivement administrés par voie injectable en bithérapie en association avec une molécule antibiotique. Ces molécules antibiotiques nécessitent des protocoles d'utilisation très précis, pour des pathologies lourdes à risque de complications, avec des recommandations déjà citées de réévaluation obligatoire des traitements nécessitant des suivis biologiques rigoureux, et avec une gestion du risque infectieux à prendre au sérieux.

Les conditions d'utilisation de ces antibiotiques semblent donc très peu adaptées au milieu de ville. Les conditions de prises en charge en milieu de ville ne permettent pas d'assurer un encadrement des prescriptions de carbapénèmes aussi efficacement qu'en établissement de santé. La remise en cause d'une utilisation en ville de cette classe d'antibiotique semble donc tout à fait logique.

4.3.4. La Colistine

D'autres antibiotiques faisant partie des antibiotiques critiques ont des évolutions plus rassurantes. Par exemple, la colistine est un antibiotique critique pour son statut d'antibiotique de derniers recours, dont l'utilisation par voie injectable peut être vue dans des infections à *P. aeruginosa* ayant résisté à tous les autres traitements disponibles, ou encore par voie inhalée dans la prise en charge d'infections pulmonaires de patients atteints de mucoviscidose. La DDJ/1000H/J est passée de 0,027 en 2011 à 0,023 en 2015. Ce taux est le plus bas enregistré

¹⁰⁸ Thériaque. Accessible à: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>

¹⁰⁹ Haute Autorité de Santé. Avis sur le Tiénam. 2006. Accessible à: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032462.pdf>

depuis 2003. La consommation de colistine reste encore supérieure à celle du début des années 2000 (0,019 DDJ/1000H/J) mais cette diminution est encourageante et la colistine ne connaît pas d'augmentation notable de consommation.

4.3.5. Les fluoroquinolones

Un autre exemple est donné par la famille des fluoroquinolones, antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes⁴¹. Leur usage doit être limité au maximum du fait de la fréquence élevée de mutants résistants découlant de leur usage avec de nombreuses bactéries (chez *S. aureus*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae*, *S. pneumoniae* ou *P. aeruginosa* par exemple). Les résistances générées avec une fluoroquinolone sont par la suite résistantes à toutes les autres fluoroquinolones également : ce sont des résistances croisées. De plus, leur utilisation favorise la diffusion de multi-résistances comme les EBLSE ou les SARM. Les propriétés pharmacocinétiques des fluoroquinolones qui sont très variables et le spectre très large de ces antibiotiques sont à l'origine de ces fortes pressions de sélection sur le microbiote humain¹¹⁰.

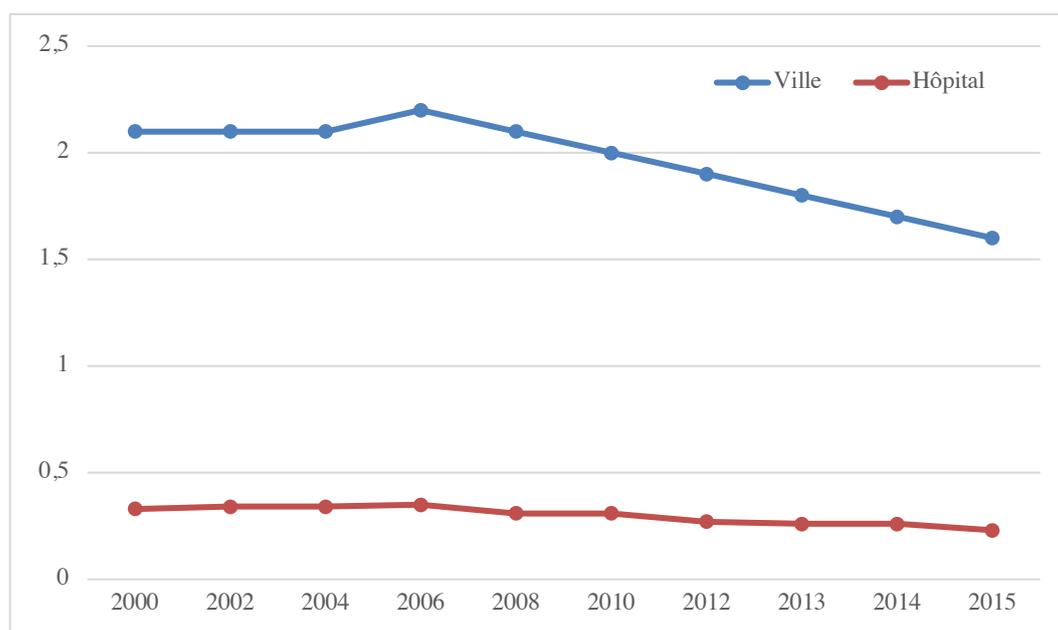
En ville, la DDJ/1000H/J qui restait stable autour de 2,1, a diminué de 25,3% entre 2000 et 2015 passant de 2,1 à 1,6 (Figure 35). La DDJ/1000H/J des fluoroquinolones diminue continuellement d'un dixième chaque année depuis 2006. La consommation de fluoroquinolones en ville représentait en 2015 5,3% de la consommation totale d'antibiotiques contre 6,4% en 2000.

A l'hôpital également la consommation de fluoroquinolones a diminué : la DDJ/1000H/J est passée de 0,33 en 2000 à 0,23 en 2015 (soit une diminution de 29,5%), avec une diminution continue depuis 2006 comme en ville. Cette évolution est d'autant plus encourageante que les fluoroquinolones correspondaient en 2015 à 10,7% de la consommation antibiotique hospitalière. Un travail important a été fait au niveau du respect de l'utilisation de cette classe antibiotique, dont la simplicité utilisation, les nombreuses indications possibles découlant du large spectre, et les très bonnes propriétés de diffusion cellulaire et tissulaire, en font une classe très pratique.

⁴¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015, op.cit.

¹¹⁰ Chidiac C. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2015. Accessible à : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf>

Figure 35. Consommation de fluoroquinolones (en DDJ/1000H/J) selon le lieu de délivrance, France, 2000-2015⁷⁰



Les fluoroquinolones ne sont plus prescrites en première intention excepté quelques rares indications (comme les infections ostéo-articulaires ou le pied diabétique). Lorsqu'elles sont indiquées en seconde ou troisième intention, elles doivent être associées en bithérapie pour réduire le risque d'émergence de bactéries ou alors leur utilisation doit être justifiée par une documentation microbiologique complète. En ce sens, l'utilisation probabiliste de ces antibiotiques est déconseillée sauf lorsqu'il n'y a pas d'autres solutions possibles comme dans des cas d'infection urinaire ou de légionellose par exemple¹⁰⁵.

Les recommandations d'utilisation des fluoroquinolones précisent de manière importante de ne pas en prescrire lorsqu'une utilisation précédente a été faite dans les six mois. La fluoroquinolone choisie doit avoir des propriétés pharmacocinétiques les plus adaptées au site d'infection et de fortes posologies sont recommandées pour les espèces connues moins sensibles.

De plus, ces antibiotiques peuvent avoir des effets secondaires parfois importants et irréversibles (photosensibilisation, tendinopathies, trouble du rythme cardiaque, et plus récemment un risque accru d'anévrisme a été mis en évidence¹¹¹) : le comité pour l'évaluation des risques

⁷⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015, op.cit.

¹⁰⁵ Haute Autorité de Santé. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours, op.cit.

¹¹¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée: risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessible à : <https://www.ansm.sante.fr/S->

en matière de pharmacovigilance au niveau européen préconise donc l'utilisation de ces antibiotiques lorsqu'elle est indispensable ou lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

4.4. Autres antibiotiques non critiques

Lorsque l'on regarde les autres familles d'antibiotiques étudiées dans le rapport et ne faisant pas partie des antibiotiques critiques, les résultats sont très satisfaisants. Que ce soit en ville ou hospitalier, la consommation antibiotique des tétracyclines, aminosides, macrolides et des sulfamides sont retrouvées à la baisse.

En ville, les macrolides étaient en 2015 la troisième classe d'antibiotique la plus consommée (10,8%), après les pénicillines et les tétracyclines (10,9%). La DDJ/1000H/J était de 3,2 soit une diminution de 46,5% comparé à 2000. A l'hôpital, les macrolides sont les plus consommés (5,2%) après les pénicillines, les fluoroquinolones et les céphalosporines de dernières générations, avec une DDJ/1000H/J de 0,11, ayant diminué de 38,3% entre 2000 et 2015. Cette diminution de la consommation de macrolide dans les deux secteurs est en partie due à l'augmentation dans le début des années 2000 des résistances à ces antibiotiques au sein d'infections à streptocoques du groupe A. Les macrolides étaient très souvent retrouvés comme traitement de première intention pour des infections de la sphère ORL à streptocoque comme pour des angines, des sinusites ou encore des otites ¹¹². Depuis quelques années maintenant, avec le moindre usage de ces antibiotiques, le taux de résistance a diminué mais les macrolides sont devenus des traitements de seconde intention en cas d'allergie ou de contre-indication aux céphalosporines ou aux pénicillines ¹¹³. On les retrouve encore en première intention pour des infections à germes intracellulaire comme par exemple dans des infections à *Helicobacter pylori*.

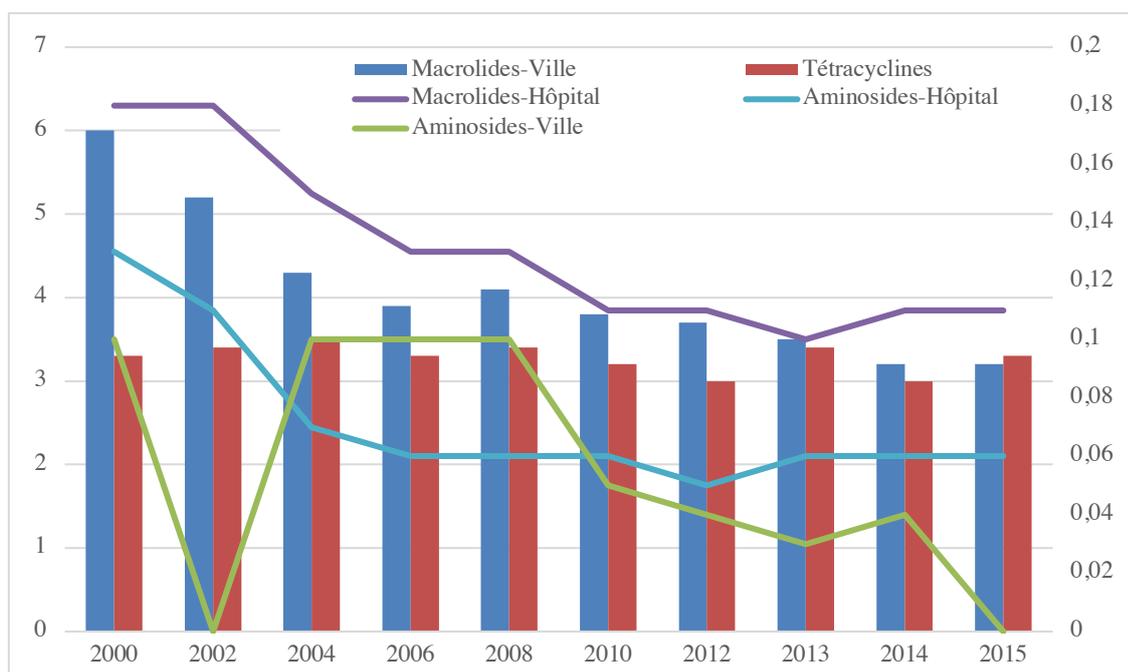
Les Tétracyclines qui étaient en ville en 2015 les antibiotiques les plus utilisés après les Pénicillines, ont une consommation qui reste plutôt stable depuis une quinzaine d'année avec une diminution de 1,1% entre 2000 et 2015 (3,3 DDJ/1000H/J en 2015) (Figure 36).

informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluroquinolones-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-de-survenue-d-anevrisme-et-de-dissection-aortique-Lettre-aux-professionnels-de-sante

¹¹² Centre National de Référence Streptocoque. Streptocoque du groupe A. Accessible à: <https://cnr-strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-a-streptocoque-du-groupe-a>

¹¹³ Recommandations de Bonnes Pratiques. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. 2011 nov. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>; Ministère de la Santé et des Solidarités. Guide pour la prévention et l'investigation des infections hospitalières à *Streptococcus pyogenes*. 2006. Accessible à: https://www.hcsp.fr/docs/pdf/cshpf/r_mt_0611_streptococcus.pdf

Figure 36. Consommation de macrolides, aminosides et tétracyclines en DDJ/1000H/J selon le lieu de délivrance, France, 2000-2015⁷⁰



Les Aminosides ne sont presque plus utilisés en ville : en 2015 ils représentaient 0,1% de la consommation antibiotique et leur DDJ/1000H/J se rapprochait de zéro. En 2000 ces antibiotiques avaient déjà une faible DDJ/1000H/J en ville s'élevant seulement à 0,1. En effet, cette classe d'antibiotique est adaptée à une utilisation hospitalière. Les aminosides utilisés en ville sont délivrés par rétrocession principalement de la réserve hospitalière¹⁰⁸. Ces antibiotiques sont utilisés pour des infections sévères (septicémie ou endocardite par exemple) en traitement probabiliste la plupart du temps, bénéficiant d'un large spectre et d'une rapidité d'action très utiles dans ces situations d'urgence¹¹⁴. Leur index thérapeutique très étroit (ces antibiotiques peuvent provoquer des toxicités rénales et auditives importantes) nécessite des conditions d'utilisations strictes au niveau du schéma d'administration (une administration unique intra veineuse de trente minutes par jour quasi systématiquement en association avec une bêta-lactamine pour élargir le spectre d'activité et éviter l'émergence de résistance), de la durée du traitement (durée courte ne dépassant souvent pas plus de cinq jours pour éviter

⁷⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015, op.cit.

¹⁰⁸ Thériaque, op.cit.

¹¹⁴ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 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. Paris: AFSSAPS; 2011 mars. Accessible à: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf

l'apparition d'effets secondaires et de résistance), et du suivi du traitement (dosage des pics plasmatiques pour des durées supérieures à trois jours ou pour les cas sévères afin d'évaluer l'efficacité du traitement ainsi que la surveillance des effets secondaires). L'utilisation rare en milieu extra hospitalier se fera pour des infections urinaires hautes lors de contre-indications à une bêta-lactamine ou une fluoroquinolone ¹¹⁵. D'ailleurs, la mise à disposition de certaines molécules aminosides en ville soulève des incohérences. Par exemple, le conditionnement de l'amikacine, selon la forme galénique (solution ou poudre), se fait sous forme de boitage de dix ou vingt flacons. Or, l'usage des aminosides est court, souvent inférieur à trois jours, surtout en milieu de ville où les indications pathologiques sont moins sévères. La question se pose quant au coût de telles délivrances, amenant un risque de mésusage, un gaspillage évident d'une grande partie du traitement délivré et un risque d'impact environnemental selon comment sera conservé le reste d'antibiotique par le patient.

A l'hôpital où les aminosides sont donc majoritairement utilisés, la consommation connaît une évolution favorable puisque la DDJ/1000H/J a diminué de 55,9% entre 2000 et 2015 (0,06 en 2015). Les aminosides représentaient 2,6% des antibiotiques consommés en 2015 à l'hôpital.

5. Un nouvel acte pharmaceutique à l'essai

Au vu de l'importance de la consommation antibiotique du milieu de ville et des récentes évolutions, de l'apparition menaçante de résistances bactériennes, et du risque d'amplification et de diffusion de ce phénomène au sein de la collectivité, le besoin de nouvelles mesures semble indispensable afin de pouvoir améliorer l'usage de cette classe médicamenteuse.

5.1. Expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques en officine

En 2014, une expérimentation a été proposée au sein des pharmacies d'officines françaises dans la continuité des plans d'actions nationaux, afin d'essayer de réduire la consommation d'antibiotique : la DAU des médicaments antibiotiques. Cette mesure semble plus qu'appropriée pour permettre un moindre usage des antibiotiques, mais aussi pour en faire appliquer un meilleur usage par la population. Réussir à diminuer la quantité d'antibiotiques consommée et mettre en place une réévaluation des traitements dispensés en ville est une première étape. Le bon usage de ces médicaments est une autre étape nécessaire pour parvenir à limiter les résistances bactériennes et préserver cette classe thérapeutique. La DAU des antibiotiques, sous l'encadrement des pharmaciens d'officines, est toute trouvée pour permettre

¹¹⁵ Toumi A. Les aminosides. 2008 nov 28; Monastir. Accessible à: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf

d'améliorer l'observance médicamenteuse des patients et réduire le mésusage des antibiotiques.

5.2. Place et rôle du pharmacien

Comme nous l'avons vu, le corps pharmaceutique officinal est l'un des premiers concernés par ce problème de santé publique, avec une consommation antibiotique de ville qui représente plus de neuf cas sur dix. Le pharmacien est quasi-systématiquement le dernier professionnel de santé à intervenir dans le circuit du médicament et c'est à lui d'assurer le conseil, l'accompagnement, et le suivi auprès du patient afin d'assurer la meilleure utilisation possible des médicaments délivrés, pour les antibiotiques comme pour n'importe quelle autre spécialité médicamenteuse.

Le pharmacien est un spécialiste du médicament, lui conférant les compétences nécessaires pour partager les informations essentielles aux patients, et ainsi assurer un comportement adéquat de ceux-ci à court terme, mais également à plus long terme face à la manipulation et l'utilisation des antibiotiques. Les patients en sont conscients puisque d'après une enquête neuf français sur dix se représentent le pharmacien d'officine comme un professionnel de santé et 96% considèrent leurs conseils importants¹¹⁶. Cette prise de conscience confère à la parole du pharmacien une crédibilité et une considération importante. Celui-ci pourra s'en servir pour permettre un meilleur respect des recommandations délivrées. Les conseils et les messages du pharmacien auront d'autant plus de portée par la relation de confiance et de proximité créée avec les patients, indépendamment de leurs compétences professionnelles. En effet d'après une autre étude plus de neuf patients sur dix disent avoir confiance envers les pharmaciens, et 84% disent préférer se rendre dans leur pharmacie habituelle⁷⁹.

Pour une majorité de patients, le pharmacien est perçu comme l'interlocuteur principal dans le domaine de santé publique, et le plus accessible devant les médecins et les infirmiers¹¹⁷. Sa relation personnalisée avec le patient, sa disponibilité et son écoute des besoins en fait un professionnel de santé écouté et apprécié des patients, et lui donne une place centrale pour prodiguer les messages de santé publique. Les patients n'hésitent pas à se tourner vers le pharmacien concernant des problèmes de santé, comme en atteste d'autres chiffres : près d'un patient sur deux interrogés estimaient que le pharmacien devrait avoir un rôle élargi dans la prise en charge et les actions de santé pour leur santé¹⁹⁴. De plus, le pharmacien est souvent le

¹¹⁶ Le Quotidien du Pharmacien. Avenir de l'officine : l'enquête qui rassure. 21 nov 2016; Accessible à : <https://www.csa.eu/media/1509/lequotidiendupharmacien.pdf>

⁷⁹ Harris Interactive. Les Français et leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens, op.cit.

¹¹⁷ Avenir Pharmacie, Pharmagora Plus. Le pharmacien, premier interlocuteur santé du public. 2018. Accessible à : https://www.santeffi.com/sites/default/files/CP_Etude_AVENIR_PHARMACIE_29-03-18_VF-1.pdf

dernier contact et le dernier interlocuteur avec le patient avant l'usage des antibiotiques, donc qui aura potentiellement le message le plus retenu.

Le pharmacien a donc une importance toute particulière, de par sa place dans le circuit du médicament mais aussi par sa proximité et sa relation professionnelle avec le patient, pour amener la population à prendre conscience de ce problème majeur de santé publique, et mettre en place un meilleur et moindre usage des antibiotiques.

Le médecin peut être en revanche vu par les patients comme une entité d'autorité supérieure et les représentations des patients à leur rencontre peuvent, à tort, en faire une personne moins ouverte, peu disponible, à ne pas déranger. Il arrive d'avoir des patients au comptoir, expliquant qu'ils n'ont pas compris ou oublié les paroles du médecin durant la prescription, mais n'ont pas osé poser de question. Parfois par peur d'être jugé ou de faire perdre du temps au médecin, ou parfois car le médecin leur semble à tort peu à l'écoute via son attitude. Il arrive régulièrement aussi de se rendre compte après des échanges avec les patients au comptoir, que ceux-ci n'osent pas communiquer certaines informations pourtant primordial au médecin, comme des oublis ou des arrêts de traitements, l'apparition de nouveaux symptômes, leur doute en certaines thérapeutiques, ou encore des habitudes dans leur hygiène de vie pouvant influencer leur état de santé, par peur de remontrances ou de déranger le médecin dans son travail avec des maux personnels faussement inappropriés. Si le pharmacien n'assure pas son rôle de médiateur et d'accompagnement auprès de ce type de patients, le risque de mésusage du traitement par le patient peut être conséquent.

5.3. Prescription, conditionnement et surplus d'unités

La DAU des antibiotiques permettrait tout d'abord de réduire la quantité de médicaments délivrée en officine. Au lieu de délivrer une à plusieurs boîtes contenant assez d'unités pour la durée du traitement, avec un potentiel surplus de comprimés, dû au conditionnement fixe de celles-ci, le nombre exact de comprimés nécessaire à la durée prescrite par le médecin serait délivré, ni plus, ni moins. Les conditionnements des boîtes de médicaments sont quasi-systématiquement constitués de 28 ou 30 unités, voire 84 à 90, pour les traitements de pathologies chroniques devant être pris au long cours (maladies cardiovasculaires, endocriniennes, cancers, etc.). Cela correspond à un à trois mois de traitement, qui est la durée de traitement délivrable en une seule fois si le conditionnement le permet (un mois de traitement correspond à quatre semaines soit vingt-huit jours, d'où certains conditionnements de vingt-huit unités et quatre-vingt-quatre unités pour trois mois de traitement). Pour des pathologies aiguës et non chroniques, de plus courtes durées, les conditionnements seront adaptés aux posologies

les plus courantes, définies dans les protocoles de prises en charges. Par exemple l'amoxicilline, très souvent prescrite pour des angines aiguës bactériennes, la posologie classique chez l'adulte et l'enfant de plus de 40kg, est de deux grammes par jour en deux prises pendant six jours ¹¹⁸. Le conditionnement, par boîte de six comprimés de un gramme, est tout à fait adapté. Autre exemple, toujours pour l'amoxicilline, indiquée pour les sinusites aiguës maxillaires de l'adulte, la posologie classique est de trois grammes par jour pendant sept à dix jours ¹¹⁹.

Au vu des dernières recommandations, en prenant la durée la plus courte lors d'une fourchette de temps proposée et pour deux grammes par jour, cela nécessiterait donc quatorze comprimés d'un gramme. Un autre conditionnement de quatorze comprimés existe pour l'amoxicilline, parfaitement adapté encore une fois.

Il peut toutefois arriver que les durées de traitements et les posologies prescrites ne correspondent pas toujours précisément aux conditionnements définies des boîtes, obligeant à délivrer des boîtes supplémentaires dans lesquelles toutes les unités de la spécialité pharmaceutique ne seront pas utilisées. En prenant le même exemple du traitement pour une sinusite aiguë chez l'adulte, pour une posologie de trois grammes par jour pendant sept jours, le conditionnement ne serait plus optimal.

Pour les traitements antibiotiques, les posologies et les durées de traitements dépendent de la pathologie et de sa sévérité, mais aussi du poids et de l'âge de la personne, certaines fonctions altérées de l'organisme pouvant influencer les critères de prescription (comme par exemple une insuffisance rénale ou hépatique pouvant modifier l'élimination et le métabolisme des médicaments, et provoquer des effets secondaires). Ces paramètres peuvent donc expliquer des différences de posologies et de durées de traitements sur les prescriptions.

Il semble évident que la DAU des antibiotiques peut permettre de réduire le nombre de comprimés d'antibiotiques délivrés inutilement. Mais d'autres questions peuvent se poser et en premier lieu celle du conditionnement des boîtes : leur contenance est-elle réellement adaptée ou non à la réalité des pratiques de prescriptions.

En admettant le fait que les durées de prescriptions et leur posologies soient justifiées dans leurs indications, les laboratoires pharmaceutiques ne peuvent-ils pas modifier le conditionnement des boîtes ou en créer de nouveaux, adaptés et ainsi plus économiques ? Des

¹¹⁸ VIDAL. Angine - Prise en charge. Accessible à : https://www.vidal.fr/recommandations/1441/angine/prise_en_charge/

¹¹⁹ VIDAL. Sinusite aiguë de l'adulte - Prise en charge. Accessible à : https://www.vidal.fr/recommandations/1475/sinusite_aigue_de_l_adulte/prise_en_charge/

conditionnements différents pour une même spécialité pharmaceutique existent. C'est le cas par exemple de l'Ibuprofène, anti-inflammatoire non stéroïdiens qui, pour le dosage de 400mg, existe en boîte de vingt ou trente comprimés. Pour la spécialité Oméprazole, inhibiteur de la pompe à protons, indiquée principalement pour des reflux gastro-œsophagiens à plus ou moins long terme ou pour la prévention d'ulcères duodénaux, la durée de prescription peut être très différente, allant de quelques jours à plusieurs mois. En ce sens, on retrouve des conditionnements de boîtes pouvant être de sept, quatorze ou vingt-huit unités.

Pourquoi ne serait-il pas possible d'en faire de même pour des spécialités antibiotiques pour lesquelles d'autres posologies différentes reviennent fréquemment, d'autant plus pour ce genre de spécialités pharmaceutiques pour lesquelles on connaît les risques sanitaires associés ? En 2019, la prescription d'antibiotiques représentait 4,8% des 2,4 milliards de boîtes de médicaments délivrés en officine de ville et présentées au remboursement de l'Assurance-Maladie, ce qui en faisait la troisième classe thérapeutique médicamenteuse la plus prescrite derrière les analgésiques (23,4%) et les médicaments neurologiques et psychotiques (10,8%)¹⁰³. Le nombre de boîtes d'antibiotiques délivrées n'est pas négligeable, d'autant plus que comme nous l'avons vu, plus d'une fois sur deux, la prescription concerne les deux mêmes antibiotiques : l'Amoxicilline ou l'Amoxicilline associée à l'Acide Clavulanique.

L'autre question qui peut se poser, et qui a déjà été abordée au travers des plans d'actions à améliorer est celle du respect des recommandations par les prescripteurs. Les médecins n'ont-ils pas des pratiques professionnelles trop hétérogènes amenant à ces écarts de délivrances d'antibiotiques ? En particulier sur les durées de traitement, les médecins ne semblent pas aussi sensibles ou avertis et ne pas considérer cet aspect comme cause principale d'antibiorésistance ? Les Entreprises du Médicament (LEEM) affirment la bonne adéquation entre nombre de comprimés dans les boîtes et durée de traitement en justifiant que ces conditionnements sont déterminés à l'origine par les autorités sanitaires et les pouvoirs publics en coopération avec les industriels ¹²⁰.

Une étude ayant réuni près d'une centaine de médecins généralistes interrogeait les opinions de ces professionnels de santé concernant leurs pratiques et le problème de résistance bactérienne ¹²¹. Parmi les facteurs principaux provoquant des résistances bactériennes, les

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur, op.cit.

¹²⁰ Les Entreprises du Médicament. Conditionnement des médicaments. Pourquoi il est si important pour le patient ? 2013. Accessible à : https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf

¹²¹ Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. Résistance bactérienne et prescription antibiotique :

prescripteurs citaient une utilisation trop large des antibiotiques, l'usage de trop larges spectres et de doses sub-optimales. Les durées de traitements trop longues n'en faisaient pas partie. 81% répondaient s'appuyaient sur les recommandations de pratique professionnelle pour leurs prescriptions, avec également 91% reconnaissant la résistance bactérienne comme un enjeu national de santé publique, soulignant une prise de conscience du corps médical mais pour autant seulement 65% précisaient que ce phénomène représentait un problème dans leur activité quotidienne.

Mais lorsque l'on s'y intéresse de plus près, en prenant donc par exemple les durées d'antibiothérapies, on se rend compte que les recommandations ne sont pas si bien respectées et qu'une remise en question des pratiques professionnelles plus importante est peut-être à faire. Sur une étude de 232 antibiothérapies rapportées à l'activité de 21 médecins généralistes maîtres de stage en Alpes-Maritimes en 2012, parmi des infections respiratoires, ORL, urinaires ou cutanées, seulement 17% des prescriptions étaient jugées appropriées¹²². Une prescription sur deux était jugée inutile due à des erreurs diagnostiques et parmi celles inappropriées, 44% avaient une durée de prescription trop longue.

Une autre étude réalisée en 2015, cette fois-ci pour des prescriptions en centre hospitalier, montrait que sur 97 prescriptions évaluées, 39 soit environ 40% étaient non conformes en terme de durée, avec la plupart du temps des durées trop longues (65% des durées évaluables étaient trop longues)¹²³. De plus, parmi les prescriptions conformes où les recommandations proposaient une fourchette de temps, près de sept durées de prescription sur dix étaient supérieures à la norme basse des recommandations, dénotant un peu plus la tendance des prescripteurs à se diriger vers des durées plus longues que courtes.

Ces résultats montrent les efforts restant à fournir dans la sensibilisation des recommandations et l'accompagnement des professionnels dans leur pratiques malgré une prise de conscience maintenant bien acquise au sujet des résistances bactériennes. Ces professionnels ne semblent d'ailleurs pas défavorables à ces évolutions puisque plus de huit sur dix citaient la mise en place de sessions de formations et le partage de nouvelles recommandations comme

perceptions, attitudes et connaissances d'un échantillon de médecins généralistes. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 déc 2010;40(12):703-9.

¹²² Etienne C, Pulcini C. Évaluation prospective des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *La Presse Médicale*. 1 mars 2015;44(3):e59-66.

¹²³ Piet E, Lotito A, Janssen C, Betegnie A, Jean A, Tolsma V, et al. Évaluation des antibiothérapies de plus de 7 jours dans un centre hospitalier régional. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2017;47(4, Supplément):S39-40.

mesures pouvant les aider à améliorer leurs pratiques.

5.4. Rationalisation de la dépense de pharmacie

La DAU des antibiotiques et/ou la révision du conditionnement des boîtes permettraient donc une rationalisation des quantités de médicaments délivrés, mieux adaptées aux besoins des patients. Des économies seraient directement faites pour l'Assurance Maladie au niveau de la quantité d'antibiotiques facturée lors des délivrances d'ordonnances en pharmacie d'officine. En effet, les pharmaciens ne tariferaient plus en termes de boîtes, mais en termes d'unités délivrées. Dans des situations de délivrance classique où un excédent d'unités serait délivré du fait du conditionnement des boîtes, il serait compris dans le prix facturé à l'Assurance maladie. Dans des situations de dispensations à l'unité, où par exemple le patient aurait besoin de 10 unités d'antibiotiques pour des conditionnements de six unités par boîte, le pharmacien déconditionnerait une boîte et ne facturerait plus que les dix unités réellement délivrés au patient.

L'autre effet sur la dépense de pharmacie, indirect mais logiquement généré par ce mode de délivrance à l'unité, se ferait via l'amélioration du bon usage des antibiotiques en réduisant les coûts de des conséquences délétères des consommations inappropriées. En contribuant à la réduction du mésusage, de l'automédication, et à un meilleur contrôle du circuit du médicament, de la prescription à la consommation, cette mesure doit amener progressivement à une réduction de l'*empreinte* environnementale des antibiotiques. Les risques sanitaires évités contribueraient indéniablement à conforter la qualité de vie et la survie des populations concernées et celles les entourant, en limitant les effets d'externalité négative de consommation des antibiotiques à travers le phénomène d'antibiorésistance.

On comprend que cette perspective, si elle est à l'avantage des usagers, de la population et des payeurs (Assurance-Maladie obligatoire et assurances complémentaires), ne l'est pas pour le milieu de l'industrie pharmaceutique et possiblement pour les pharmaciens d'officine. Cette mesure peut en effet représenter pour l'industrie un manque à gagner avec une diminution des ventes et une diminution du chiffre d'affaire dans ce secteur de production (en plus de la diminution des prix des médicaments remboursés par l'Assurance-Maladie sous-tendue par la montée en puissance continue des génériques depuis quinze ans). Il ne serait donc pas étonnant que les industries pharmaceutiques désapprouvent à s'investir dans un plan de révision et de création de nouveaux conditionnements de boîtes, qui ne serait d'ailleurs pas sans coût supplémentaire. Un exemple tout trouvé peut être celui du conditionnement du méropénem (de la famille de carbapénèmes) ou de l'amikacine (de la famille des aminosides) qui sont

respectivement délivrés en officine de ville par boîte de dix et vingt flacons respectivement. Ces conditionnements hospitaliers ont été transposés à la dispensation de ville mais ceux-ci peuvent avoir une contenance excessive comparée au réel besoin des prescriptions médicales.

Ces questions viennent alimenter un peu plus le débat sensible concernant l'éthique et le rôle des industries pharmaceutiques que l'opinion publique considère de plus en plus sévèrement et avec suspicion, leur assignant volontiers l'image d'entreprises mues par des intérêts financiers, avant même toute éventuelle considération de l'opportunité et de la qualité des médicaments produits, et de leurs effets bénéfiques sur la santé des patients. Dans un sondage réalisé par l'institut Odoxa pour le quotidien Le Figaro en novembre 2015, 34% seulement des français déclaraient avoir une bonne opinion de l'industrie pharmaceutique, 65% la soupçonnait de mauvais agissements ¹²⁴. En la matière, les français paraissent établir une distinction assez nette entre le bénéfice apporté par les médicaments et les firmes qui les produisent, seuls 49% des répondants à un sondage réalisé par l'institut Ipsos pour le LEEM en septembre 2018 leur faisant confiance ¹²⁵. Ce sentiment a été conforté par les crises sanitaires impliquant des spécialités pharmaceutiques, comme le Médiator, plus récemment la modification de la formule du Levothyrox, ou le retrait de spécialités à base de Sartans, famille de molécules prescrite en particulier pour l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque, à cause d'impuretés classées comme probablement cancérigènes par l'OMS qui y ont été retrouvées. La pandémie actuelle engendrée par le coronavirus SRAS-CoV-2, et la course contre la montre qui a été lancée, pour parvenir à une fabrication et une distribution mondiale de vaccins, ne laissent pas non plus entrevoir une amélioration de considération vis-à-vis des entités industrielles.

De manière plus récente encore, les tensions d'approvisionnement dans les pharmacies d'officines françaises pour de multiples spécialités médicamenteuses (passées de 44 en 2008 à 538 en 2017¹²⁶), sont venues rajouter de l'incompréhension et de la nervosité dans les discours des patients envers les industries pharmaceutiques, et de manière plus générale envers le système de santé français. Ces ruptures occasionnent des retards dans les soins, voire même des

¹²⁴ Le Figaro. Les Français se méfient des laboratoires pharmaceutiques. 2015. Accessible à: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/11/16/24318-francais-se-defient-laboratoires-pharmaceutiques>

¹²⁵ 8 Français sur 10 ont confiance dans les médicaments. Accessible à: <https://www.leem.org/presse/8-francais-sur-10-ont-confiance-dans-les-medicaments>

¹²⁶ Le Monde. Pénurie de médicaments : Agnès Buzyn dévoile les pistes du gouvernement. 8 juill 2019; Accessible à: https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/07/08/agnes-buzyn-devoile-les-pistes-du-gouvernement-pour-lutter-contre-la-penurie-de-medicaments_5486908_3224.html

annulations, et dans des cas plus graves des effets secondaires ou des efficacités de soins inférieures dues aux changements de traitement ¹²⁷.

Le dialogue du pharmacien dans ces situations de crises sanitaires est délicat, devant rassurer le patient sans minimiser les alertes et les possibles effets induits sur la santé des patients. Mais ces situations sont l'opportunité pour le pharmacien de renforcer un peu plus sa place de professionnel de santé auprès des patients, en les accompagnant pendant ces périodes délicates.

Certains patients font état de leur défiance envers le système de santé français lors de leur venue à la pharmacie pour récupérer des traitements, parfois par rapport à des situations les concernant directement, ou parfois sans lien après avoir vu ou lu des informations dans les médias. La problématique des ruptures, le déremboursement de l'homéopathie, la contrainte et la suspicion des génériques ressentie par certains patients, l'augmentation des coûts des complémentaires santé, la lenteur des démarches administratives ou encore les alertes sanitaires, créent une addition de mécontentements ayant un impact global négatif sur l'estime des patients envers l'assurance maladie. Les pharmaciens ressentent au travers de certains des patients une perte de confiance et une ignorance des messages apportés organismes d'Assurance-Maladie ou des différentes agences gouvernementales (HAS, ANSM, Santé Publique France).

Pour ces patients où le pharmacien semble être l'un des rares derniers interlocuteurs conservant une certaine crédibilité, celui-ci doit servir de levier afin de donner une autre résonance aux messages disséminés par les agences sanitaires ou l'Assurance-Maladie, que ce soit pour la DAU des antibiotiques ou une autre problématique de santé publique

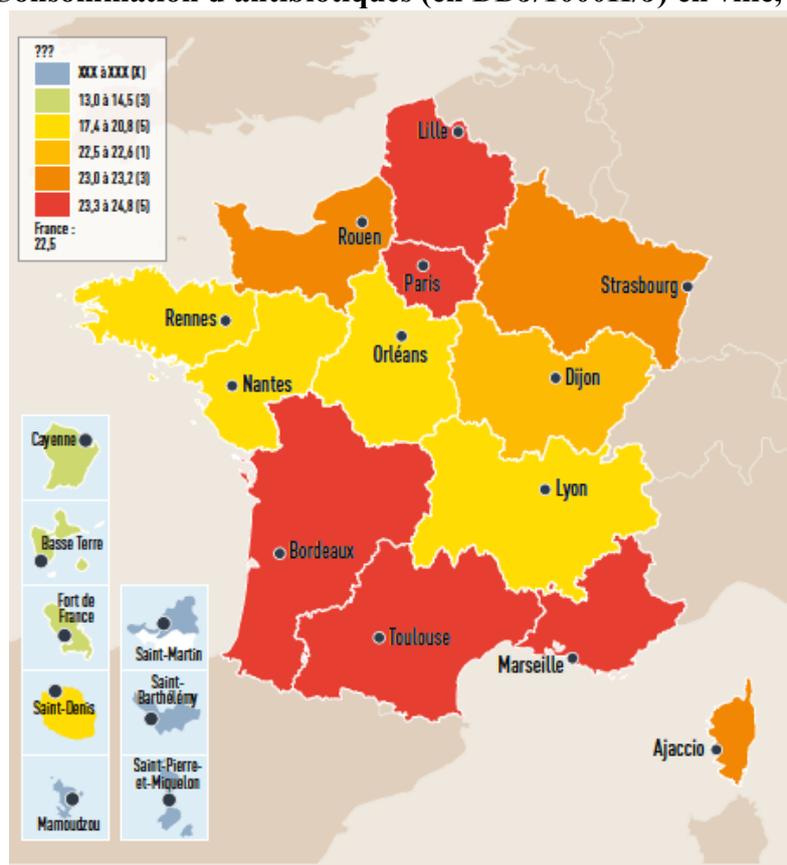
¹²⁷ Phuong JM, Penm J, Chaur B, Oldfield LD, Moles R. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *Plos One*. 3 mai 2019;14(5):e0215837 ; McLaughlin M, Kotis D, Thomson K, Harrison M, Fennessy G, Postelnick M, et al. Effects on Patient Care Caused by Drug Shortages: A Survey. *JMCP*. 1 nov 2013;19(9):783-8.

PARTIE 2. DISPENSATION A L'UNITE DES ANTIBIOTIQUES A L'OFFICINE : MOTIVATIONS, ESPOIRS ET FREINS

1. Résultats principaux d'une expérimentation nationale

Une expérimentation de la DAU des médicaments antibiotiques a été proposée en 2013 par la Ministre de la santé Marisol Touraine *via* l'article 46 de la loi numéro 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale¹²⁸. L'expérimentation a été organisée et encadrée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) par le biais de l'Unité Mixte de Recherches 912 (aujourd'hui UMR 1252) de Sciences Economiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale (SESSTIM). Cent pharmacies volontaires ont participé à l'expérimentation au cours de l'année 2015 à travers quatre régions : l'Ile de France, le Limousin, la Lorraine et la Provence Alpes Côte d'Azur. Ces quatre régions ont été sélectionnées car elles représentaient les régions où la consommation d'antibiotique était la plus importante en France.

Figure 37. Consommation d'antibiotiques (en DDJ/1000H/J) en ville, France, 2018



Extrait de : Santé Publique France¹²⁹

¹²⁸ LOI n°2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. 2013 déc 23, 2013. Accessible à : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028372809>

¹²⁹ Santé Publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne: une menace mondiale, des conséquences

Parmi ces cent pharmacies, deux groupes ont été constitués de manière aléatoire, l'un expérimentateur constitué de 75 pharmacies qui appliquent la DAU des antibiotiques et l'autre, témoin, constitué de 25 pharmacies qui continuent de délivrer de manière classique les antibiotiques comme toute autre spécialité pharmaceutique. Afin que les groupes soient possiblement les plus homogènes et représentatifs, au sein de chaque région, la proportion d'une pharmacie témoin pour trois pharmacies expérimentatrices a été respectée. L'évaluation de l'expérimentation s'est articulée autour de trois enquêtes :

- Une première, plus descriptive, basée sur le recueil d'informations des caractéristiques des pharmacies participantes ;
- Une seconde consacrée au retour d'expérience et à l'avis des patients ;
- Une troisième qui a recueilli le point de vue du personnel des pharmacies ayant participé à cette expérimentation⁵⁻¹³⁰.

1.1. Populations étudiées et designs d'enquêtes

1.1.1. Recrutement des patients

Le recrutement des patients s'est fait sur trois périodes, d'une vingtaine de jours environ à chaque fois, entre janvier et mars 2015 pour la première, mars et avril pour la seconde, sur le mois d'octobre pour la dernière. Lorsqu'un patient entrainait dans une des pharmacies du groupe expérimental pour la dispensation de son traitement antibiotique durant ces périodes de recrutement, l'expérimentation lui était alors proposée. Le patient pouvait alors décider d'y participer ou non, la participation consistant en l'acceptation ou le refus de la DAU de son traitement antibiotique. En cas de participation, la pharmacie recueillait alors ses informations nominatives pour qu'il soit éventuellement contacté pour une enquête téléphonique (voir les registres et fiches-patients respectivement en Annexes 1 et 2 à la fin de cette partie).

Concernant le recrutement des patients, les critères d'inclusions imposaient un âge minimum de 18 ans, ou alors être le parent d'un enfant mineur. La prescription d'antibiotiques devait être pour un usage personnel ou pour l'usage de cet enfant mineur et la prescription devait contenir un des antibiotiques mentionnés dans la liste composée pour l'expérimentation. On retrouve dans cette liste l'association amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de

individuelles. 2019 nov. Accessible à : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/publications/#tabs>

⁵ Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills, op.cit.

¹³⁰ Treibich C, Ventelou B. Validation of a short-form questionnaire to check patients' adherence to antibiotic treatments in an outpatient setting. Eur J Public Health. 01 2017;27(6):978-80

troisième et quatrième génération qui sont la céfixime, la cefpodoxime et le céfotiam, plusieurs fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, péfloxacine, ofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, enoxacine et fluméquine) et un phénicolé, le thiamphénicol. Tous ces antibiotiques sont des antibiotiques critiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes, excepté le thiamphénicol qui est un antibiotique critique de dernier recours vis-à-vis des bactéries à Gram négatif⁴¹. Ce choix d'antibiotiques paraît donc assez judicieux, ciblant des spécialités, dont une utilisation plus juste est urgente, afin de diminuer l'évolution des résistances bactériennes. Il aurait été intéressant d'y ajouter également la spécialité antibiotique Amoxicilline, qui est l'antibiotique le plus prescrit et délivré en France, et ainsi pouvoir évaluer la proportion d'unités pouvant être économisée grâce à la délivrance à l'unité des antibiotiques.

Figure 38. Liste des antibiotiques considérés dans l'expérimentation de DAU de 2015¹³¹

L'enquête « patients » sera proposée à toutes les personnes se présentant dans une des pharmacies participant à l'évaluation avec une prescription d'antibiotiques dans la liste suivante :

Association amoxicilline-acide clavulanique	Lévofloxacine
Amoxicilline-acide clavulanique	Ofloxacine
	Loméfloxacine
Céphalosporines de troisième et quatrième génération	Péfloxacine
Céfixime	Moxifloxacine
Cefpodoxime	Norfloxacine
Céfotiam	Enoxacine
	Fluméquine
Fluoroquinolones	Phénicolés
Ciprofloxacine	Thiamphénicol

Ces médicaments se présentent sous forme orale sèche (comprimé ou sachet), faisant l'objet de présentations adaptées à l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les pharmacies.

1.1.2. Enquête téléphonique patient

L'enquête téléphonique permettait de documenter le profil socio-économique et médical du patient (antécédents médicaux, traitement chroniques, situation familiale et financière, habitudes de vie, etc.), mais également de connaître les médicaments antibiotiques prescrits lors de la venue à la pharmacie, de déterminer si la DAU avait été acceptée et de documenter de

⁴¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015, op.cit.

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques. Marseille: SESSTIM; 2016 févr. 48 p.

manière plus globale l'attitude et les représentations des patients vis-à-vis des antibiotiques ainsi que leur avis sur ce mode de délivrance. Les patients étaient ainsi interrogés sur les raisons de leur acceptation ou de leur refus de la délivrance à l'unité des traitements, leur habitude concernant la gestion et l'utilisation des médicaments non consommés, leur observance au cours du traitement et sur la présence éventuelle d'unités non consommées à la fin du traitement, ainsi que les contraintes ou les avantages rencontrés durant cette expérimentation. Des questions leur étaient enfin posées sur la connaissance des antibiotiques, afin de déterminer la représentation qu'ils s'en font, ou encore leur confiance envers les pharmaciens et médecins qu'ils consultent, ou dans les institutions de santé.

1.1.3. Enquête pharmacie

Concernant les pharmacies participantes, la première enquête permettait de caractériser la structure et l'organisation des pharmacies, à l'aide du chiffre d'affaire, des heures d'ouvertures, de la taille des effectifs, du type d'activité (volume de médicaments remboursés, activité vétérinaires, fournisseur d'EHPAD, ancienneté du titulaire), afin de vérifier que l'échantillon des deux groupes de pharmacies (témoin et expérimentateur) assurât une bonne représentation des profils connus de l'ensemble des officines françaises et que les résultats tirés de l'enquête puissent être eux-mêmes représentatifs. Le questionnaire était rempli par le pharmacien titulaire, responsable de l'expérimentation au sein de sa pharmacie. Le questionnaire est reproduit en Annexe 3 de cette partie.

La seconde enquête concernant la pharmacie concernait directement l'ensemble du personnel de la pharmacie, préparateurs en pharmacie ou pharmaciens (titulaires, adjoints, stagiaires), pouvant à un moment donné appliquer cette DAU des antibiotiques. Cette seconde enquête s'est faite en deux temps : au début de l'expérimentation et un an après la fin de l'expérimentation.

Au début de l'expérimentation, l'enquête s'est tournée vers le profil du personnel (sexe, diplôme et âge) et sur leur avis concernant cette expérimentation (s'ils y étaient favorables ou non, l'estimation du temps de travail supplémentaire, et les avantages et inconvénients apportés par cette mesure). Le deuxième questionnaire a été posé un an après l'expérimentation et avait pour but de confronter l'opinion du personnel avant et après l'application de la DAU des antibiotiques et constater les effets de cette expérimentation sur l'organisation du travail dans la pharmacie.

1.2. Principales caractéristiques

1.2.1. Caractéristiques des pharmacies participantes

Concernant les pharmacies participantes, 94 ont fait parvenir le questionnaire sur la

structure de la pharmacie ; 6 ne l'ont jamais fait. Deux parmi les 100 initialement impliquées ayant décidé d'abandonner l'étude, l'expérimentation se basant finalement sur 98 pharmacies. Sur ces 98 pharmacies, six n'ont pas réussi à recruter de patients sur les différentes vagues proposées. Sur les 92 ayant recruté des patients, 77 y sont parvenues durant deux vagues de recrutement et 44 durant les trois vagues de recrutement. A noter qu'il n'y a que 58 pharmacies qui ont participé aux trois vagues de recrutement (peut être par manque de conviction ou une certaine pénibilité de mise en place répétée), mais ces pharmacies n'ont pas de différences significatives dans leurs caractéristiques avec les 40 autres pharmacies n'ayant participé qu'à deux vagues de recrutement. Les *fiches pharmacies*, élaborées pour le rapport d'étude, ont donc permis de caractériser les pharmacies participantes (voir Tableau 6).

Tableau 6. Caractéristiques des pharmacies participantes¹³¹

	Pharmacies			Significativité (p-value)
	Ensemble	Expérimentatrices	Témoins	
Zone urbaine (%)	69	69,33	68	0,902
Nombre d'ordonnances délivrées par mois	2460	2435	2535	0,792
Observations	100	75	25	
Chiffre d'affaires TTC annuel (en milliers d'euros)	1 646	1 670	1 574	0,631
Observations	76	57	19	
Ouverture hebdomadaire (nombre d'heures)	52,45	53,14	50,56	0,237
Observations	89	65	24	
Personnel total à temps plein	4,95	4,99	4,83	0,891
Observations	92	68	24	
Personnel total à temps partiel	1,12	1,11	1,17	0,877
Observations	76	56	20	

Comme dit précédemment, les pharmacies ont été réparties de manière aléatoire pour le groupe témoin et expérimentateur et les deux groupes étaient similaires à travers les différents critères d'activité et de structure. Pour le groupe témoin, 68% des pharmacies se situaient en zone urbaine, sans différence statistiquement significative avec le groupe expérimentateur (69,33%). Le nombre d'ordonnances délivrées en moyenne par mois était également quasi-identique : 2 435 pour le groupe expérimentateur, et 2 535 pour le groupe témoin. Le chiffre d'affaire annuel moyen TTC des pharmacies expérimentatrices s'élevaient à 1 670 000 euros, pour 1 574 000 pour les pharmacies témoins. Concernant les horaires d'ouverture et les

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

conditions d'emploi, aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée entre les deux groupes, avec environ cinq employés à temps plein, un à temps partiel et environ une durée hebdomadaire moyenne d'ouverture de 50 heures. Sur l'ensemble des caractéristiques mentionnées dans le 6, aucune différence ne paraît statistiquement significative entre les pharmacies expérimentatrices et les pharmacies témoins au seuil usuellement retenu de 5%.

1.2.2. Caractéristiques des effectifs officinaux

La moyenne d'âge du personnel était de plus ou moins 40,6 ans dans le bras expérimentateur, pour 75,49% de femmes et de plus ou moins 41,7 ans dans le bras témoin, pour 78,18% de femmes. La répartition professionnelle était quasi-identique pour les pharmacies témoins et expérimentatrices : un pharmacien titulaire pour un pharmacien adjoint et deux préparateurs en pharmacie. Les pharmaciens stagiaires étaient peu présents dans cette étude (2,25% dans les pharmacies appliquant la DAU et 1,82% dans celles appliquant une délivrance classique).

1.2.3. Caractéristiques des patients recrutés

Concernant les patients, 5 491 personnes ont été au total recrutées par les pharmacies participantes durant les trois périodes d'enregistrement. Sur ces 5 491 personnes, 4 483 étaient éligibles pour être incluses dans l'enquête, dont 18,36% étaient des parents venus chercher le traitement de leur enfant mineur.

1.3. Protocole de la délivrance à l'unité des antibiotiques

La délivrance à l'unité des antibiotiques s'est déroulée de la façon suivante ¹³². Tout d'abord, les unités d'antibiotiques déconditionnées devaient être placées dans un nouveau conditionnement extérieur. Parmi les patients concernés par un déconditionnement de boîte et ayant répondu à la question concernant le nouveau mode de conditionnement des comprimés délivrés (représentant 523 individus), 40,34% se sont vus délivrer les antibiotiques dans une boîte autre, 19,89% dans un sachet plastique, 2,68% dans un étui en plastique et 37,09% dans un autre contenant.

Avec les antibiotiques délivrés dans un nouveau conditionnement extérieur était remis un support papier sur fond blanc. Sur ce papier devaient être inscrites à l'encre indélébile les mentions suivantes : nom et prénom du patient, le nom ou la dénomination de la spécialité, ainsi que son dosage et sa forme pharmaceutique, le numéro d'enregistrement de la spécialité figurant

¹³² Décret n°2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques. 2014-1047 sept 15, 2014. Accessible à: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029460754&categorieLien=id>

dans le système informatisé et nom et adresse de la pharmacie dispensant la spécialité. Si nécessaire, le pharmacien ou le préparateur en pharmacie mentionnaient également la posologie et la durée de traitement, les recommandations d'utilisations et la date limite d'utilisation. Si la prescription nécessitait la délivrance d'une ou plusieurs boîtes entières plus le déconditionnement d'une, le tout était remis dans un conditionnement unique. Lors du déconditionnement d'une boîte, les unités restantes étaient conservées dans la boîte d'origine afin de garantir leur identification pour une prochaine délivrance. Etait remise enfin la notice d'information de l'antibiotique délivré, présente initialement dans la boîte.

Pour la facturation de l'ordonnance au patient, le prix de vente public de la spécialité était divisé par le nombre d'unités du conditionnement entier de base, multiplié ensuite par le nombre d'unités délivrés. Le prix était arrondi au centime d'euro supérieur, si besoin. La franchise médicale à la boîte du code de la sécurité sociale s'appliquait pour chaque délivrance d'un médicament, quelle que fût le nombre d'unités délivrées.

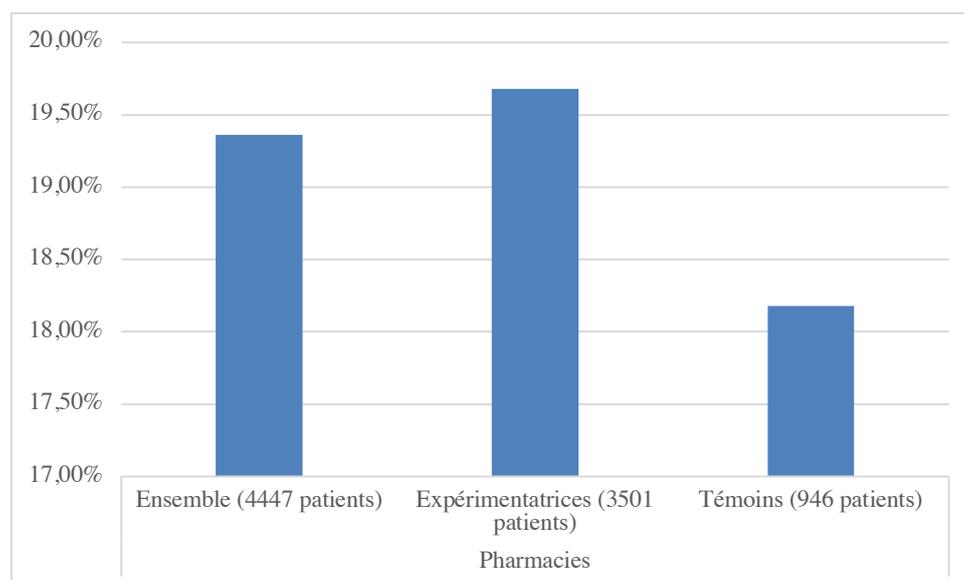
1.4. Résultats de l'expérimentation

1.4.1. Acceptation et refus par les patients

La part de refus de la DAU des antibiotiques est presque la même dans le groupe expérimentateur et le groupe témoin (pour le groupe témoin l'acceptation et le refus se faisaient de manière hypothétique puisque par la suite aucune délivrance à l'unité n'était faite) : dans le groupe témoin, ce refus était de 18,18% sur 946 personnes et, dans le groupe expérimentateur, 19,68% des 3 501 personnes ont refusé (Figure 39). En combinant les deux groupes, ce sont environ 19,36% des personnes éligibles qui ont refusé la DAU des antibiotiques. La différence entre les taux de refus n'est pas statistiquement significative (p -value=0,29).

Ce sont donc près de quatre individus sur cinq qui se sont dits prêts à se voir délivrer leur traitement antibiotique à l'unité. Rapportés à toute la population française, ces chiffres sont très encourageants, surtout lors d'un début d'expérimentation. Ils sont d'autant plus encourageants lorsque l'on constate chaque jour, au travers de l'activité de pharmacien d'officine, des exigences et des contraintes très diverses des patients, pouvant compliquer certains actes de délivrance pourtant classiques. Exceptés les patients se voyant prescrire des spécialités médicamenteuses faisant partie de la classe pharmaceutique des stupéfiants qui, à ce jour en France, sont les seules spécialités délivrées à l'unité et déconditionnées s'il le faut (représentant un très faible nombre de personnes), les patients se voient toujours délivrer des conditionnements sous forme de boîte. Les patients peuvent avoir de nombreuses habitudes, voire même des demandes et des exigences toute particulières, difficiles à modifier.

Figure 39. Taux de refus de participation à l'enquête des patients des pharmacies participantes¹³¹



1.4.1.1. Refus et démographie

La part de refus est la plus élevée dans les régions d'Ile de France et PACA. En Ile de France, sur 835 personnes ayant accepté l'expérimentation, 27,31% n'ont pas voulu d'une DAU de leur traitement antibiotique. En PACA, ce refus représente 22,81% sur 1337 personnes recrutées éligibles. En région Limousin et Lorraine, ces refus sont respectivement de 16,03% et 13,42% pour 867 et 1 408 personnes observées (p-value<0,001).

Le refus semble donc plus se prononcer au sein des régions à dominante urbaine. Et en effet, lorsque l'on regarde la répartition des acceptations et des refus au sein des pharmacies situées en zone urbaine ou rurale, la part de refus est plus importante dans les pharmacies en milieu urbain. Sur 3 062 personnes obtenant leur traitement dans une pharmacie de milieu urbain, 21,29% ont refusé la DAU, contre 15,09% des 1 385 personnes dans une pharmacie de milieu rural (p-value<0,001). Cette différence pourrait prendre une explication dans les critères sociodémographiques de ces régions, dont il s'agit de savoir si elle renvoie à des différences dans les représentations des périls sanitaires occasionnés par la diffusion excessive des antibiotiques alimentées essentiellement par des vécus différents. En effet, le secteur d'activité agricole est plus présent au sein de ces deux régions, Limousin et Lorraine qu'en PACA et Ile de France. Le monde de l'agriculture est lui aussi directement concerné, à travers l'usage vétérinaire des antibiotiques, par ces mêmes enjeux de santé publique, qu'est la résistance

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

bactérienne. De manière plus large, le monde agricole est confronté depuis plus longtemps, et de manière plus directe, à des enjeux globaux d'écologie et de développement durable. Cela pourrait expliquer une sensibilisation et une prise de conscience plus mature, pour la population de ces régions et des comportements plus favorables à cette mesure.

Il existe un lien avéré entre l'usage des antibiotiques chez l'animal et la diffusion d'antibiorésistance de celui-ci à l'homme ¹³³. Les lieux dans lesquels ce risque sanitaire venu de l'élevage animal est le plus important peuvent avoir entrepris des mesures volontaristes de réduction du risque d'antibiorésistance, s'appuyant soit sur la modération du recours aux antibiotiques chez les animaux, soit sur la réduction du recours chez l'homme, soit les deux. L'étude des différences régionales de consommation d'ATB chez l'homme tendrait à conforter cette hypothèse. Ainsi, Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (34,4 DID) et Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon (33,5 DID) consommaient en 2014 le plus d'antibiotiques systémiques et d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances. Les régions Pays-de-la-Loire (26,7 DID), Bretagne (29,1 DID), Centre-Val-de-Loire (29,7 DID) et Auvergne-Rhône-Alpes (29,7 DID) en consommaient le moins. ¹³⁴ Mais les explications de pareille relation sont très certainement multifactorielles, tenant aux comportements psychosociaux de santé, à la condition économique ou à la densité de l'offre médicale ¹³⁵, en plus d'être l'objet de fluctuations saisonnières en même temps que géographiques ¹³⁶, et il n'est pas possible de réduire, à la lecture des travaux disponibles pour la France, la cause de comportements géographiques différenciés de consommation des ATB au seul argument de l'exposition environnementale.

1.4.1.2. Refus et niveau de revenus

On se rend compte également que les personnes refusant la DAU sont plutôt des personnes décrites d'après les critères, comme *aisées* plutôt que *modestes* (ces critères se basent sur la situation professionnelle, le niveau de revenus et les prestations sociales, la consommation de biens et services, etc.). On observe 23,43% de refus chez les personnes *aisées* ayant accepté l'expérimentation contre 16,49% chez les personnes dites *modestes* (p-value<0,001).

Le rapport avance des hypothèses comme une plus grande capacité des personnes *aisées* à

¹³³ van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. International Journal of Antimicrobial Agents. 1 mai 2000;14(4):327-35.

¹³⁴ Casaurancq M-C, Campaigno EP de, Rueter M, Baricault B, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, et al. Consommation ambulatoire des antibiotiques à risque de résistances bactériennes en 2014 en France. Thérapies. 1 oct 2017;72(5):593-604.

¹³⁵ Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland. Health Policy. 22 août 2006;78(1):77-92.

¹³⁶ Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. The Lancet. 12 févr 2005;365(9459):579-87.

contester l'autorité des professionnels de santé et à rejeter une proposition soutenue par eux, un moindre intérêt pour la mesure vue sous un angle économique ou une moindre sensibilité aux enjeux sanitaires et environnementaux. Sous un angle économique, quel que soit le type de patient (sachant que le discours du pharmacien restera le même au niveau de messages de santé publique, ou pour un conseil médical, ou une délivrance d'ordonnance), il est rare d'entendre dire que le conditionnement pourrait être mieux pensé, afin d'avoir moins d'unités en plus à la fin du traitement. Il arrive, mais de façon très ponctuelle, que certains patients fassent la remarque de se retrouver avec beaucoup d'unités inutiles à la fin d'un traitement et pensent au gaspillage qui en découle. Au contraire, les patients se plaignent d'avoir des boîtes de vingt-huit unités, qui ne leur permettent pas d'aller jusqu'au bout des trente ou trente et un jours du mois et les obligent à revenir plus souvent à la pharmacie et chez le médecin.

La remarque peut se voir de temps en temps, lorsque le pharmacien détaille par exemple au patient combien il restera d'unités dans la boîte, à la fin d'un traitement antibiotique, s'il suit la bonne posologie et la bonne durée de traitement, ou encore lorsque le patient se voit prescrire de nouveau un médicament pour lequel il a peu entamé la boîte chez lui. De rares patients font alors le comparatif avec des pays étrangers, où la délivrance des médicaments se fait à l'unité pour tous les traitements en général. Ils donnent systématiquement l'exemple des Etats-Unis, qu'ils ont vu dans les films, où les protagonistes ont leurs petites boîtes translucides orange, avec une étiquette dessus. Pourtant, ils ne sont pas le seul pays à délivrer les médicaments à l'unité : d'autres pays comme les Pays-Bas, le Royaume-Uni, le Canada ou encore le Japon ont adopté ce mode de délivrance.

La question se pose alors de savoir les raisons pour lesquelles ces patients refusent ce type de délivrance, mais aussi les arguments avancés par le pharmacien, qui ne les ont pas convaincus ou qui ne les ont pas fait se sentir concernés, afin de déterminer les points sur lesquels les acteurs de santé publique doivent encore travailler pour permettre de faire prendre conscience du risque actuel et améliorer l'adhésion à pareille mesure. Il serait intéressant également de savoir, au sein des patients les plus *aisés*, mais également au sein des autres patients ayant refusé la DAU des antibiotiques, le type de relation avec la pharmacie ou le pharmacien les ayant accueillis, notamment la part de refus au sein des patients que l'on pourrait classer de réguliers ou habituels et celle au sein des patients plus occasionnels ou encore si les patients réguliers ayant refusé ont été accueillis par le pharmacien avec lequel ils ont l'habitude d'être servis ou d'échanger. Cela permettrait de savoir si le refus peut provenir d'un manque de confiance et d'intérêt, dû au peu d'aise des patients avec leur interlocuteur. La relation de

confiance et de confiance pouvant exister entre un patient et son pharmacien n'est pas à ignorer et pourrait avoir une influence sur l'attitude et le regard des patients sur des thèmes de santé, et pourraient les rendre plus enclin à suivre des recommandations prodiguées.

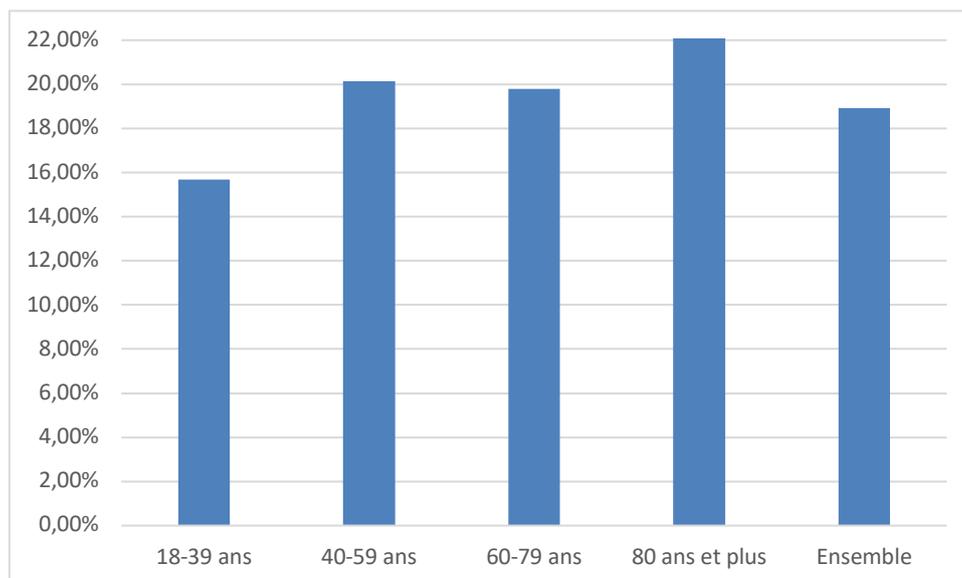
1.4.1.3. Refus et genre

Si l'on regarde le sexe des patients, il n'y a pas de différence significative pour le refus de la DAU des antibiotiques. Le pourcentage indiqué de refus est de 19,64% pour les femmes et de 19,74% pour les hommes.

1.4.1.4. Refus et âge

La part de refus semble par contre augmenter avec l'âge : nonobstant les 0-17 ans (pour lesquels l'officine n'est pas parvenu à obtenir une adhésion par les parents dont l'âge n'est pas connu et dont le taux de refus a été de 18,92%), 15,68% chez les 18-39 ans, 20,15% pour les 40-59 ans, 19,79% de refus chez les 60-79 ans et 23% chez les 80 ans et plus (Figure 40).

Figure 40. Taux de refus selon l'âge¹³¹



Lors de notre activité au comptoir en pharmacie, le ressenti de plaintes et de remarques, de demandes particulières, ou encore de mécontentements proviennent également le plus souvent des personnes âgées. Evidemment, les traitements sont bien plus lourds et contraignants que des traitements pris la plupart du temps par des personnes plus jeunes, venant le plus souvent pour des pathologies de courte durée et non pour des traitements chroniques.

Les capacités physiques et cognitives de ces patients sont bien souvent diminuées. Les

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

traitements, nombreux ou moins nombreux, peuvent être compliqués à prendre et être source d'erreur, en terme de multiplicité et d'horaires de prise, d'interactions médicamenteuses, sans parler du fait des effets secondaires possibles pouvant altérer la qualité de vie. Le simple fait d'avaler un comprimé ou une gélule, selon sa taille, peut-être une épreuve pour le patient. L'observance pour des traitements chroniques, en France et dans le monde est d'ailleurs un objectif qui reste toujours inachevé : on estime en France à seulement 40% le nombre de patients observant, tandis que l'OMS mesure cette observance thérapeutique mondiale à 50%¹³⁷. De ce fait, un simple changement dans les habitudes du patient comme la délivrance à l'unité d'un traitement antibiotique, peut être source de craintes, d'avoir peur ne plus savoir prendre leur traitement, ou de ne plus arriver à s'en sortir. Tout événement inhabituel peut être source d'angoisse et d'appréhension par ces patients vulnérables qui, pour attitude réflexe seront dans le refus.

Une autre raison pouvant expliquer le fait d'un refus plus prononcé chez les personnes âgées pourrait être celui d'être distant des préoccupations des nouvelles générations. Des patients nous communiquent le sentiment de ne plus se sentir responsables des grandes questions contemporaines, pas seulement de santé publique, estimant avoir suffisamment contribué par le passé.

Enfin, d'autres patients d'un âge avancé abordent les problèmes de santé publique sous un autre angle. Pour eux, que le problème les concerne de manière directe ou pas et à court ou long terme, ils ont fait leur temps et ne se voient plus vivre encore très longtemps. Ils semblent tout relativiser et ne plus pouvoir porter d'intérêt à ce qui leur est communiqué, leur intime conviction étant que le terme de leur vie est proche. Ces patients semblent détacher de toute responsabilité et donc ne plus pouvoir porter d'intérêt à ce qui leur est communiqué.

1.4.1.5. Refus en fonction de l'antibiotique

Au niveau des antibiotiques, lorsque l'association amoxicilline-acide clavulanique est délivrée, la part de refus est de 19,39%, alors que lorsque la délivrance concerne la cefpodoxime, elle est de 16,70%. La part de refus pour le reste des antibiotiques est de 20,73%. La cefpodoxime est moins souvent délivrée que l'association amoxicilline-acide clavulanique. Est-ce que là aussi, une question d'habitude et d'automédication expliquerait le refus plus prononcé,

¹³⁷ Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique, IMS Health. Améliorer l'observance. Traiter mieux et moins cher. Paris; Accessible à: <https://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>; Académie Nationale de Pharmacie. Observance des traitements médicamenteux en France. Paris; 2015 déc. Accessible à: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_1_observance_medicamentuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf

lors de la délivrance de cet antibiotique ? Pour autant, la part de refus est équivalente, voire même légèrement supérieure chez les autres antibiotiques, qui sont également moins souvent délivrés que l'association amoxicilline-acide clavulanique.

1.4.2. Opinions des patients sur la DAU

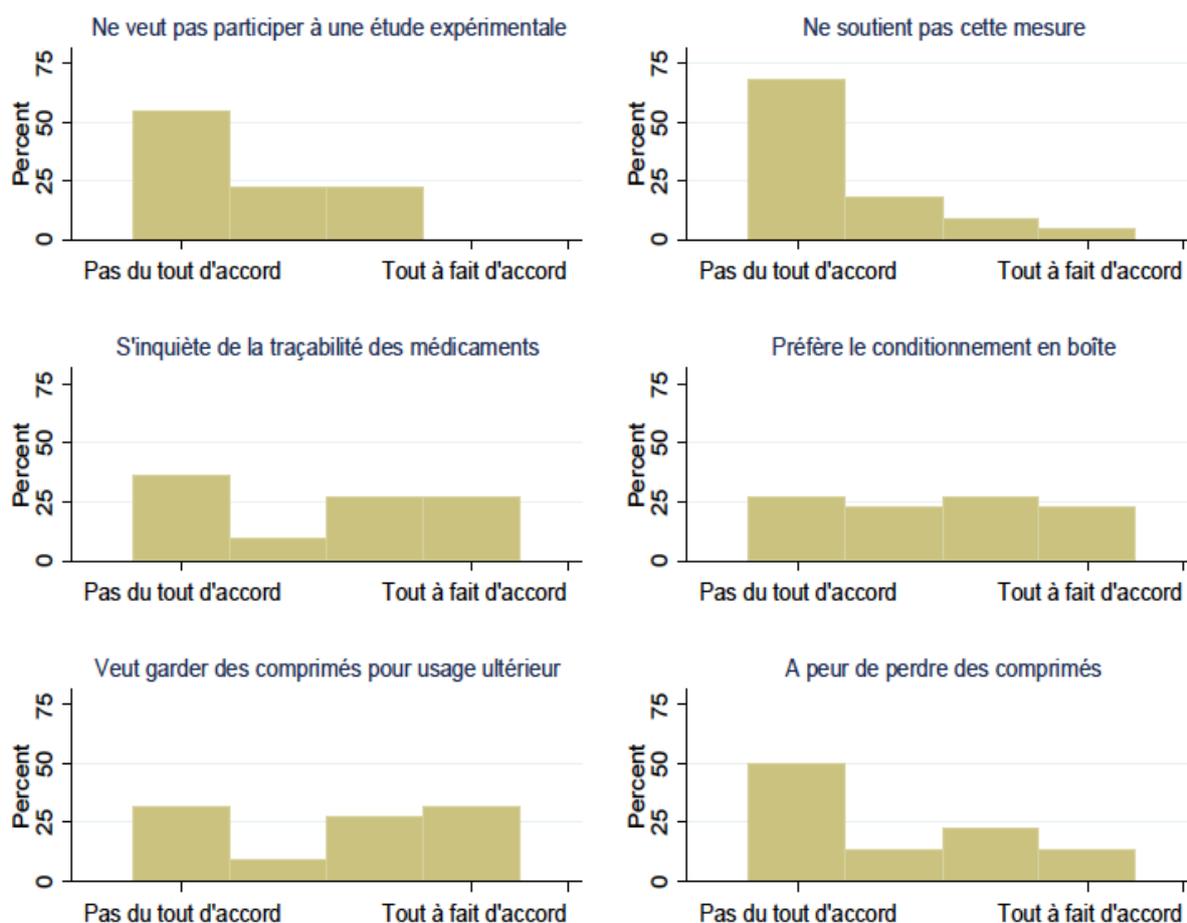
Parmi tous les patients recrutés durant l'expérimentation, ce sont par la suite 1 238 patients qui ont fait l'objet d'une enquête téléphonique par l'équipe de l'INSERM. Les patients ayant accepté de participer à l'expérimentation et ayant refusé la DAU des antibiotiques pouvaient participer à l'enquête téléphonique. Sur ces 1 238 personnes, 1 185 avaient accepté la DAU et 53 l'avaient refusé. Au total, ce sont donc environ 33% des patients ayant accepté la délivrance à l'unité qui ont été contactés et 6,15% pour ceux l'ayant refusé.

Le pourcentage de patients ayant refusé la DAU et ayant participé à l'enquête est très faible. Cela semble s'expliquer par le fait que les patients qui refusaient ce type de dispensation mentionnaient également leur refus d'être appelés par la suite pour l'enquête téléphonique, manifestant au mieux une indifférence vis-à-vis de l'expérimentation, au pire un rejet plus profond. La part de refus est sensiblement la même entre les patients enquêtés recrutés dans les pharmacies témoins (3,81%) et expérimentatrices (4,43%). Comme pour les échantillons de patients recrutés, la part de refus est plus importante en région d'Ile de France (9,46%) et PACA (5,04%) comparées aux régions de Lorraine (2,51%) et Limousin (2,35%), et au sein de milieu urbain (5,02%) plutôt que rural (2,74%). La répartition est également la même lorsque l'on regarde au niveau de l'aspect de la richesse : la part de refus est plus importante au sein des personnes caractérisées comme *aisées* (6,09%) que chez les personnes *modestes* (2,96%). La part des refus est plus importante au sein de la tranche d'âge des 40-59 ans (4,77%), mais ici, parmi les patients enquêtés par téléphone, la différence n'est pas significative avec les autres tranches d'âges (4,49% pour les 60-79 ans, 4,11% pour les 80 ans et plus et 3,76% pour les 18-39 ans). Les personnes mineures n'ont pas été incluses à cette enquête. La part de refus lorsque la dispensation concerne l'Amoxicilline ou la Cefpodoxime est sensiblement la même (3,70% et 3,94%), et reste légèrement supérieure pour les autres antibiotiques (5,25%).

1.4.2.1. Opinions défavorables sur la délivrance à l'unité des antibiotiques

L'enquête téléphonique a donc permis de questionner les patients sur les motifs pouvant justifier un refus de DAU des antibiotiques (Figure 41).

Figure 41. Motifs du refus de la DAU¹³¹



Lors du questionnaire, six motifs différents étaient proposés comme motivant le refus de participer : ne pas vouloir participer à une étude expérimentale ou de ne pas soutenir cette mesure, s'inquiéter de la traçabilité des médicaments ou avoir peur de perdre des comprimés, préférer le conditionnement en boîte, la volonté de garder des comprimés pour un usage ultérieur. Il est important de préciser que ces motifs sont cités par des patients enquêtés, qui pour la majeure partie, ne sont pour autant pas défavorables à une délivrance à l'unité des antibiotiques. Les deux motifs prédominant dans le refus de délivrance à l'unité sont la possibilité de conserver les unités restantes pour un usage ultérieur (60%) et l'inquiétude sur la traçabilité des médicaments (55%).

1.4.2.2. L'automédication

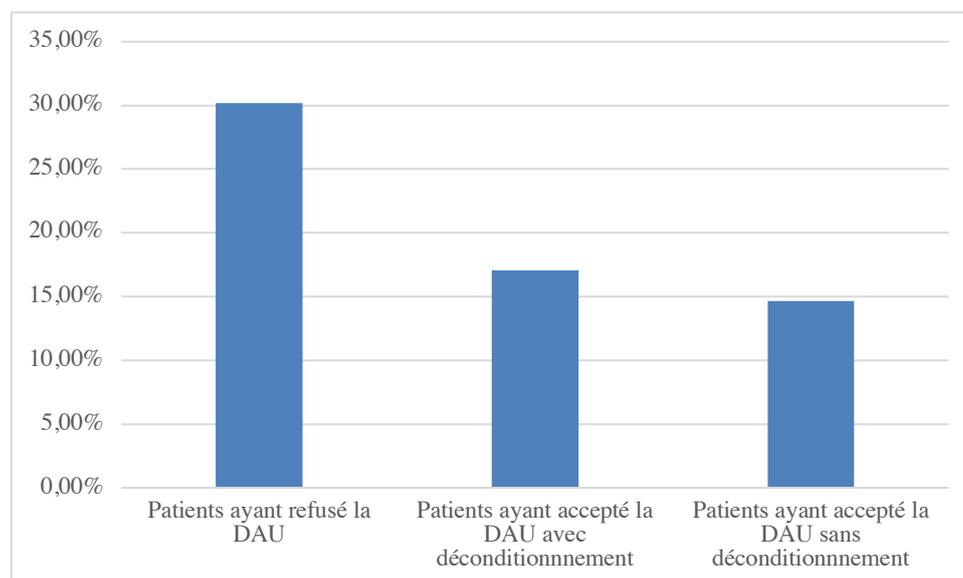
1.4.2.2.1. Enseignements de l'expérimentation de dispensation à l'unité

Le motif le plus cité de refus du au souhait de conserver des médicaments dans la

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

perspective d'un usage ultérieur (60%) est inquiétant (Figure 42).

Figure 42. Part des patients conservant des boîtes d'antibiotiques non terminées à leur domicile¹³¹



Sur tous les patients enquêtés par téléphone, 1 209 ont été interrogés sur le sujet de conserver des boîtes d'antibiotiques non terminées chez eux. Sur ces 1 209 personnes, 18,36% ont dit en conserver chez eux, soit près d'une personne sur cinq. Chez les personnes ayant refusé une DAU des antibiotiques, ce pourcentage s'élève à 30,19%. Chez les personnes ayant accepté la DAU des antibiotiques, ce pourcentage est moins important. Chez les patients ayant accepté et obtenu un déconditionnement de boîte, le pourcentage s'élève à 17,06%, et pour ceux n'ayant pas eu de déconditionnement, il s'élève à 14,67%.

On comprend donc rapidement que les personnes refusant la délivrance à l'unité, préfèrent plus conserver les unités restantes, que ceux l'ayant acceptée. Mais pour autant, certaines des personnes acceptant une délivrance à l'unité des antibiotiques, ont quand même une attitude de conserver les comprimés lorsqu'il en reste. La tentation est de se dire que les patients qui acceptent cette délivrance à l'unité, respectent les recommandations de bon usage des médicaments et n'ont pas recours à de l'automédication. Mais ces résultats prouvent que la logique est moins évidente. Au total, sur les patients ayant eu une délivrance à l'unité des antibiotiques (avec ou sans déconditionnement), ce sont environ 16% qui conservent des boîtes non finies. Mais conservent-ils vraiment ces boîtes dans le but d'une automédication ? Des

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

patients sont sensibles au sujet du gaspillage de médicaments. On pourrait supposer que certains les conservent au cas où ils auraient de nouveau par le futur, une nouvelle prescription, avec le même antibiotique, et que celui-ci aurait une date de péremption encore valide. Il y a encore également des patients qui pensent, à tort, que le système de récolte et de recyclage des médicaments, Cyclamed, ne concerne que les médicaments périmés. Or, ce n'est pas le cas : ce système récolte également les boîtes de médicaments entamées ou non, et avec une date de péremption qui n'est pas dépassée. Certains de ces patients conservent peut être à tort ces boîtes, en attendant qu'elles périssent pour les ramener à la pharmacie.

Grâce à l'enquête personnelle réalisée, les patients ont été interrogés sur les raisons de conserver des antibiotiques chez eux.

Plus d'une personne sur deux dit les conserver au cas où le médecin viendrait à prescrire de nouveau le même antibiotique, et environ une sur trois pour ne pas avoir à jeter des médicaments non utilisés à la poubelle. Ces réponses viennent confirmer l'hypothèse de comportements responsables visant à lutter contre le gaspillage des médicaments. Cependant près d'une personne sur cinq avoue les conserver pour son usage personnel en cas de besoin.

Via l'enquête téléphonique la question a été posée aux mêmes personnes ayant accepté la délivrance à l'unité des antibiotiques, s'ils leur arrivaient d'utiliser leurs fins de boîtes d'antibiotiques, sans avis de leur médecin. Au total, 11,3% ont répondu de manière positive, soit un pourcentage légèrement plus faible que celui représentant la proportion de personnes conservant des boîtes non finies d'antibiotiques. Il est impossible de déterminer si les 11,3% ayant répondu positivement, ont également tous répondu oui à la question « Conservez-vous chez vous des boîtes d'antibiotiques non terminées ? ». Mais en ayant des pourcentages non identiques, il n'est pas possible de conclure que le fait de conserver des boîtes soit synonyme d'automédication. Une chose est certaine cependant : en mettant en place un système de délivrance à l'unité des antibiotiques et donc en délivrant le nombre exact d'unités dont a besoin le patient pour son traitement prescrit, la pratique d'automédication serait grandement diminuée.

Mais le fait de ne pas avoir d'antibiotique chez soi n'empêche pas certains patients d'essayer d'avoir quand même recours à de l'automédication. Il n'est pas très fréquent, mais il arrive encore plusieurs fois par mois, que des patients viennent à la pharmacie pour demander la vente ou l'avance d'un médicament antibiotique, sans ordonnance et sans avis du médecin.

Il a été demandé aux personnes ayant accepté la délivrance à l'unité des antibiotiques, si de manière général, ils utiliseraient des antibiotiques sans avis d'un médecin. Le pourcentage de

réponse « oui/peut être » était de 7,9%. C'est une proportion moins importante que celle concernant les personnes ayant des fins de boîtes chez eux. Mais comme on vient de le dire, il reste encore des patients qui sans avis récent du médecin, seraient prêts à prendre un traitement antibiotique sur la base de leur propre avis. Et cela, même chez des patients pourtant favorable à une DAU des antibiotiques.

Le taux de réponse est même supérieur auprès des patients interrogés personnellement au sein des deux pharmacies, avec 18,5% ayant répondu prendre « parfois » ou « souvent » des antibiotiques sans avis du médecin. La question avait été posée de savoir pour quel type de pathologie les patients prenaient la décision de prendre des antibiotiques sans avis du médecin. Les situations les plus souvent citées sont des pathologies ORL et urinaires mais les situations sont variées puisque l'on retrouve également l'usage en automédication d'antibiotique pour des pathologies digestives, dentaires, ou encore cutanées.

Il arrive encore également de voir des patients faire la demande d'antibiotiques auprès de leur pharmacien sans prescription du médecin. La motivation la plus fréquente concerne le manque de temps d'aller chez le médecin. Soit le patient n'a pas le temps d'aller consulter, soit les horaires de consultation ne sont pas adaptés avec son emploi du temps, soit le patient est passé au cabinet mais il y avait trop de monde dans la salle d'attente. L'absence du médecin traitant et l'évitement de l'attente au cabinet sont d'ailleurs deux raisons citées par des patients lors de demandes d'antibiotiques au pharmacien sans prescription dans l'enquête personnelle.

1.4.2.2.2. Demande d'antibiotiques hors prescription médicale au comptoir de l'officine

Les patients ont de plus en plus tendance à faire preuve d'automédication de manière générale. De nombreux cas similaires se répètent, où les patients préfèrent se rendre en officine pour obtenir un traitement plutôt que d'aller consulter chez le médecin, alors qu'il y a nécessité. La plupart du temps les patients expriment leur capacité à pouvoir se soigner tout seul dans des situations qu'ils pensent maîtriser, forts de leurs expériences similaires passées. Les patients présentent pourtant des symptômes intenses, parfois moins intenses mais depuis plusieurs jours, ou une association de symptômes qui nécessiteraient une consultation chez le médecin. Des patients avouent même avoir essayé de se soigner avec le contenu de leur pharmacie au domicile, parfois avec des médicaments à utiliser pourtant seulement sur avis du médecin ou du pharmacien. Ils ne veulent toujours pas consulter un médecin, même si le pharmacien leur fait part du risque de complication de leur état, qui nécessiterait déjà un avis médical.

Des situations fréquentes rencontrées au comptoir durant l'hiver sont par exemple celles de

patients qui se présentent avec des toux durant depuis plusieurs jours, sèches à l'origine et devenues grasses, parfois avec des épisodes fiévreux et des symptômes associés, comme le nez congestionné ou qui coule, de la fatigue. Les patients demandent alors un sirop pour la toux. Le pharmacien conseille alors des produits afin d'essayer de rendre la toux plus productive, afin d'éliminer les mucosités bronchiques et assainir au maximum la sphère ORL et les voies respiratoires, afin d'éviter qu'un foyer infectieux se crée au niveau des bronches. Mais la transformation d'une toux sèche en toux grasse, qui dure depuis plus d'une semaine, malgré la prise de traitement, avec parfois la plainte des patients d'avoir mal au niveau du thorax, à force de tousser, est souvent synonyme de risque important d'infection. Malgré l'avis du pharmacien d'aller consulter un médecin, le patient préfère attendre et espérer que les symptômes passent. Au final, la majorité de ces patients reviennent souvent vers nous quelques temps plus tard avec une ordonnance du médecin.

Des patients viennent également demander la vente d'antibiotiques sans ordonnance lorsqu'ils partent en vacances. Des patients ont l'habitude d'avoir toujours avec eux une boîte d'antibiotique dans leur valise, où qu'ils partent, se sentant rassurés à l'idée d'en avoir avec eux. Or les demandes peuvent être diverses et variées concernant la molécule. Le plus surprenant dans ces cas-là, c'est que les patients demandent un antibiotique avec lequel ils pensent pouvoir guérir n'importe quel type d'infection. En faisant bien sur leur propre diagnostic, et sans se soucier du fait que l'antibiotique qu'ils demandent sera peut-être d'aucune utilité. Lors de la question de l'enquête personnelle demandant les raisons pour lesquelles les patients conservent des antibiotiques chez eux, trois ont justement répondu en conserver en cas de départ en vacances.

D'autres patients sont plus consciencieux et se présentent à la pharmacie avec une ordonnance, afin de constituer une trousse de voyage, avec parfois des indications écrites concernant les symptômes justifiant l'attaque du traitement antibiotique prescrit. Lorsque le pharmacien refuse de leur délivrer cet antibiotique, des patients expliquent qu'ils feront attention, qu'ils ont l'habitude et savent comment les utiliser. Pour eux cela sera compliqué d'aller consulter un médecin en vacances, et cela sera plus rapide de se soigner s'ils ont déjà le médicament. D'autres partent à l'étranger et ont peur de ne pas trouver de docteur ou de pharmacie, d'avoir la barrière de la langue, et avoir du mal à se faire comprendre, ou tout simplement ne pas faire confiance dans les services de santé du pays dans lequel ils vont. Mais parfois, les patients ne comprennent pas que le fait de leur délivrer l'antibiotique n'est pas leur rendre service pour les raisons de résistances bactériennes déjà expliquées, mais également en

les dirigeant potentiellement vers une situation d'échec thérapeutique. Les patients se retrouveraient alors dans la situation qu'ils redoutaient, alors que cela aurait pu être évité s'ils avaient initialement consulté un médecin avant de partir.

1.4.2.2.3. Patients auto-prescripteurs

Les situations les plus délicates sont celles où le patient se présente à la pharmacie pour demander un antibiotique, dit très bien se connaître et savoir exactement ce qu'il a, et ce qu'il lui faut. Le patient dit toujours avoir le même traitement pour ce type d'infection, et ne plus avoir besoin de consulter un médecin, car il ressort du cabinet avec toujours le même traitement et le même discours. On a déjà essayé de lui donner d'autres traitements par le passé, mais à chaque fois rien n'était assez efficace, et cela ne faisait que retarder son rétablissement, alors que depuis le début, cet antibiotique précisément aurait pu lui permettre de se débarrasser de l'infection. Ces patients peuvent faire preuve d'entêtement et il est difficile d'entreprendre une quelconque discussion avec eux. Lorsque le patient revient plus tard avec une ordonnance sur laquelle le médecin a prescrit le médicament antibiotique désiré, le pharmacien a très souvent le droit à une réflexion comme « je vous l'avais bien dit », ou « vous pouvez me faire confiance, je sais reconnaître quand j'ai cette infection, j'ai l'habitude ». Jusqu'au jour où ces patients ne reviennent pas avec le traitement antibiotique cité, ou même sans traitement antibiotique prescrit sur l'ordonnance. Les patients sont alors surpris, voire sceptiques, ou dans l'incompréhension. Parfois des patients se plaignent de ne pas avoir été écoutés par le pharmacien, qu'ils savaient ce qui leur arrivait, et par refus du pharmacien, ils n'ont pas pu commencer aussi rapidement que prévu le traitement antibiotique pour se soigner. Il est alors délicat d'expliquer aux patients, que le pharmacien ne remet pas en cause leur parole, ou ne minimise pas les symptômes du patient, mais que dans des situations de pathologie avec une certaine sévérité ou une certaine urgence, le professionnel de santé à voir en premier lieu est le médecin. Cela sera le seul à pouvoir écarter tout risque de complication et permettre la prise en charge la plus sûre pour le patient. Le pharmacien risquerait de négliger la prise en charge et la santé du patient, en ne le redirigeant pas directement vers un médecin.

1.4.2.2.4. Patients rompus à l'usage des traitements antibiotiques

Une autre situation de patient venant demander des antibiotiques sans ordonnance à la pharmacie est celle des patients ayant des traitements antibiotiques de manière régulière tout au long de l'année. Il arrive que ces patients aient terminés leur ordonnance et se retrouvent sans traitement pour les semaines ou mois suivants.

Cela peut être le cas par exemple de personnes ayant des infections urinaires à répétition

plusieurs fois dans l'année. A la question de l'enquête patients interrogeant la pathologie pour laquelle les patients demandent un antibiotique au pharmacien sans passer par le médecin, l'infection urinaire est la plus citée (huit fois sur vingt et une réponses). Les patients se voient prescrire souvent un antibiotique, la Fosfomycine, soit par cure, plusieurs fois par semaines ou par mois tout au long de l'année, soit en utilisation ponctuelle, les boîtes prescrites étant à utiliser à la demande lors d'apparition d'infections urinaires. Ces situations sont délicates car ce sont des patients avec un terrain infectieux particulier, où il y a eu un diagnostic précis posé auparavant par le médecin et auquel un suivi est peut être rattaché de manière rapprochée. Certains patients demandent alors leur antibiotique en attendant de retourner rapidement voir le médecin pour avoir une nouvelle prescription. Si le patient a des consultations régulières avec le médecin, avec des ordonnances terminées récemment (évoquant sûrement un suivi rapproché et une révision fréquente du traitement) et avec une nouvelle consultation programmée très prochainement, le pharmacien pourra se permettre d'avancer le traitement antibiotique au patient. Si le médecin n'a pas mentionné de changement particulier au patient dans les semaines de traitements à venir, le traitement antibiotique d'actualité est vraisemblablement le même.

Mais lorsque les patients ont leur dernière ordonnance avec des dates de prescription particulièrement vieilles, ou si les patients ne comptent pas revoir de sitôt leur médecin, la situation est différente. Même si le patient comporte des critères pathologiques ou des antécédents nécessitant sûrement une nouvelle fois un traitement antibiotique, il est important d'avoir régulièrement une réévaluation du traitement par le médecin, tout d'abord en termes de tolérance, mais également en termes d'efficacité. Le médecin pourrait, selon ses observations, décider de modifier le traitement par la suite. Si le traitement n'est pas assez efficace, le médecin pourrait opter pour une augmentation de la fréquence de prise ou du dosage, ou même décider de changer de molécule ou en associer une autre. Dans le cas inverse où le traitement est efficace, le traitement pourrait être maintenu comme arrêté afin de déterminer si les infections récidivent, ou alors la posologie pourrait être diminuée. L'antibiotique qui était approprié pendant plusieurs semaines ou mois, peut ne plus l'être et pourrait être pris à tort par le patient.

Concernant la demande d'antibiotique sans ordonnance, la Fosfomycine est sûrement la molécule la plus demandée en pharmacie. Les patients sont majoritairement des femmes souffrant d'infection urinaire. Les symptômes d'une infection urinaire sont souvent très désagréables voire handicapants pour les patientes et patients : brûlures plus ou moins intenses lors de la miction, douleurs diffuses persistantes au niveau de la vessie, besoins d'uriner plus

fréquents, voire pertes involontaires d'urines, odeur désagréable. Cela peut même se traduire par des crampes abdominales ou des dorsalgies, empêchant parfois les patientes de se déplacer. Les patientes présentant des infections urinaires en font très souvent plusieurs dans leur vie (environ une patiente sur trois aura une récurrence dans la même année)¹³⁸ et reconnaissent rapidement les symptômes faisant suspecter un début d'infection urinaire. Il est alors compréhensible que ces patientes souhaitent enrayer rapidement l'infection, afin de ne pas se retrouver à nouveau avec des symptômes intenses et douloureux. Leur premier réflexe est donc de se diriger vers leur pharmacie, afin de pouvoir obtenir une boîte de Fosfomycine. En ce sens, le but premier d'un traitement antibiotique pour une cystite aiguë simple est de soulager les symptômes, l'éradication microbiologique n'étant que secondaire. Il faut savoir que la Fosfomycine est l'antibiotique de première intention dans la prise en charge des cystites aiguës simples avec aucun facteur de risque de complication¹³⁹. L'antibiotique se présente sous la forme d'un sachet unidosé, avec trois grammes de granulés pour solution buvable. Cet antibiotique agit durant 48 heures, ce qui explique sa posologie d'un seul sachet. Il arrive de voir sur certaines ordonnances la prise d'un second sachet trois ou quatre jours après, voire une semaine après, si les symptômes persistent.

Dans une cystite aiguë simple, hormis un test sur bandelette urinaire pour confirmer l'infection, aucun examen cytot bactériologique des urines n'est recommandé. La Fosfomycine est donc un traitement probabiliste. L'avantage de ce traitement est son efficacité importante qui soulage rapidement les patientes, avec un spectre anti-bactérien actif sur la quasi-totalité des bactéries responsables d'infections urinaires, ainsi que sa facilité d'observance de par une prise unique. Mais ce ne sont pas seulement ces deux critères qui expliquent l'usage en première intention dans les cystites aiguës simples de la Fosfomycine en traitement probabiliste.

La plupart du temps, c'est la bactérie *E. coli* qui est responsable de ces infections urinaires communautaires : jusqu'à 70-90% des cas selon les données¹⁴⁰. On connaît le profil de résistance bactériologique de cette bactérie, qui influence nettement le choix d'antibiothérapie. La mise au point de 2015 de la société de Pathologie infectieuse de langue Française, mettait encore en avant une évolution des résistances d'*E. coli* à plusieurs types d'antibiotiques dans ce

¹³⁸ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations. Accessible à : <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>

¹³⁹ VIDAL - Cystite aiguë de la femme - Prise en charge. Accessible à : https://www.vidal.fr/recommandations/1566/cystite_aigue_de_la_femme/prise_en_charge/

¹⁴⁰ François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. BMC Health Services Research. 9 août 2016;16(1):365.

type d'infection lors des dix dernières années. Elle estimait entre 10 et 20% la proportion de résistance aux Fluoroquinolones, qui étaient anciennement des traitements de première intention et qui ne sont désormais plus indiqués qu'en troisième ligne et dernière intention, voire même déconseillés d'utilisation (la version de l'année 2018 confirme ces recommandations). La situation est similaire pour les Céphalosporines, dont la résistance qui était encore rare au début des années 2000 (inférieure à 1%), est aujourd'hui aux alentours des 5%. L'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique, n'est plus envisagée avec des résistances supérieures à 20%. La Fosfomycine est la molécule la plus sensible vis à vis d'*E. coli* (plus de 97% de souches d'*E. coli* sensibles)¹³⁸ et elle a également un faible impact sur la flore microbiologique, et une faible prévalence pour des résistances acquises par les entérobactéries, comme *E. coli*. En somme, en plus d'être efficace, la Fosfomycine a donc un faible pouvoir de pression de sélection et ne favorise pas l'émergence ou la transmission de résistances bactériennes, au contraire des Céphalosporines ou des Fluoroquinolones. De plus, la Fosfomycine a l'avantage de provoquer peu d'effets secondaires. Dans des circonstances contraignantes d'infection urinaire et devant la facilité d'utilisation de la Fosfomycine, sa bonne tolérance, sa rapidité d'action ainsi que sa bonne efficacité, on peut comprendre l'incitation des patients à venir demander avec empressement cet antibiotique.

Les patients ayant souvent des infections urinaires, ou en ayant déjà eu par le passé, et ayant déjà eu une prescription de Fosfomycine, ont beaucoup de mal à accepter le conseil du pharmacien sur des thérapeutiques autres, comme des produits de phytothérapie, d'huiles essentielles ou des prébiotiques et probiotiques. Pour eux, ces produits seront moins efficaces, et ne feront que retarder l'échéance de la prise de l'antibiotique. Ils ne veulent pas perdre de temps et raccourcir au maximum la durée de l'infection urinaire. Les situations sont délicates, car les symptômes sont souvent de survenue brutale et les douleurs intenses, mais les patients ont tendance à oublier que la Fosfomycine reste une molécule antibiotique qui n'est pas sans risque, nécessitant un avis et une prescription médicale pour être délivrée. Lors d'appels téléphoniques aux médecins, ou lors de retour de consultations médicales, la prescription est systématiquement, à quelques exceptions près, une prescription de Fosfomycine.

Les rares cas où la prescription ne comporte pas de Fosfomycine sont des cas particuliers, où la patiente a déjà eu un traitement antibiotique, n'ayant pas permis d'éliminer entièrement les symptômes, ou avec la réapparition d'une infection peu de temps après. Ces situations ne

¹³⁸ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations, op.cit.

sont plus considérées comme des situations de cystite aiguë simple. Les prescriptions d'antibiotiques de seconde ou troisième intention font suite à un examen cytbactériologique des urines systématique, afin d'obtenir l'antibiogramme et de déterminer l'antibiotique le plus pertinent. Ces situations-là, comme toutes les autres situations de cystites aiguës à risque de complication, ne sont pas prises en charge par le pharmacien, car elles nécessitent aussi rapidement que possible une consultation médicale et un examen cytbactériologique des urines. Le traitement antibiotique doit alors être retardé aussi longtemps que le permet la tolérance du patient à l'infection, afin d'obtenir l'antibiogramme. Car pour ces situations, le risque de résistance bactérienne est plus élevé, du fait de la pathologie pouvant nécessiter des durées de traitements plus importantes et une répétition des traitements.

Mais comme dit précédemment, la Fosfomycine est très souvent prescrite dans les cystites aiguës simples et récidivantes, sous forme de traitement à la demande ou en antibioprophylaxie. Pour précision, une cystite sera considérée comme récidivante si on dénombre au moins quatre épisodes dans l'année et une cystite dite récidivante n'est pas un critère de cystite à risque de complication. Les patientes peuvent ainsi réagir très rapidement en cas d'apparition d'infection urinaire. Bien sûr, un suivi reste primordial et une réévaluation du protocole thérapeutique avec le médecin est nécessaire, au minimum deux fois par an. Le risque de cette prise en charge de manière autonome, est que les patientes prennent parfois à tort la Fosfomycine alors qu'il n'y a pas d'infection urinaire. Une prise unique de la Fosfomycine peut atténuer la perception de prendre un traitement antibiotique, voire même simplement de prendre un traitement médicamenteux. Les patients peuvent en arriver à sous-estimer et banaliser les retentissements de tels traitements. Il est donc important de bien rappeler que la réalisation du test sur bandelette urinaire doit être faite à chaque fois avant de prendre l'antibiotique, pour vérifier qu'il s'agit bel et bien d'une infection urinaire. La prise répétée de Fosfomycine est possible car, à ce jour, le risque de résistance bactérienne lié à ces antibioprophylaxies et l'exposition prolongée à cet antibiotique est limité^(141 cités dans 138). C'est donc une situation particulière à laquelle est confronté le pharmacien, dans les cas de cystites aiguës simples, sans facteur de risque de complication. D'un côté, le pharmacien est contraint de respecter les conditions de délivrance de ce médicament, qui devrait nécessiter un examen médical, et donc se devrait de refuser la

¹⁴¹ Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* janv 1999;161(1):207-11; Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med.* 3 juill 2001;135(1):9-16.

¹³⁸ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations, op.cit.

délivrance de l'antibiotique. De l'autre, devant la répétitivité d'exécution du même protocole thérapeutique et en connaissance de cause de la pénibilité de cette pathologie et du profil bactériologique de cet antibiotique dans ce contexte infectieux précis, le pharmacien culpabilise de laisser le patient dans cet état infectieux. La conscience professionnelle du pharmacien est prise dans un dilemme de bon sens.

1.4.2.2.5. Rôles du pharmacien face à la demande spontanée d'antibiotiques

Lors de ses études, le pharmacien a fait l'acquisition des notions permettant de former le patient à la bonne réalisation d'un test sur bandelettes urinaires et est capable de l'interpréter. Le pharmacien a également appris à dépister les facteurs de risques caractérisant une cystite aigüe à risque de complication (anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, sexe masculin, sujet âgé, immunodépression grave, ou insuffisance rénale sévère chronique). Comme nous l'avons dit, la Fosfomycine est un antibiotique plutôt bien toléré, facile d'observance, avec peu de risque d'effets secondaires importants, occasionnant à l'heure actuelle peu de risque d'émergence de résistance bactérienne, et dont l'efficacité est très satisfaisante. Le pharmacien pourrait sans trop de risque, prendre l'initiative d'avancer ce traitement, et donner les conseils adéquats pour assurer la bonne prise en charge du patient, tout en assurant par la suite une transmission de l'information et un suivi avec le médecin traitant. Car dans le même temps, le pharmacien ne peut outrepasser son rôle de spécialiste du médicament, et prendre le rôle de prescripteur à la place médecin, chose pour laquelle il n'a jamais été formé.

Très récemment, le ministre de la santé, Agnès Buzyn, au travers du projet de loi santé, a lancé l'expérimentation de la délivrance par les pharmaciens, dans deux régions de France, de médicaments normalement sous prescription médicale obligatoire. Ces délivrances interviennent dans des situations précises de pathologies bénignes, comme les cystites justement, ou même les angines. Ces délivrances se feront selon un protocole bien défini par la Haute autorité de santé, après une formation obligatoire, et avec la mise en place obligatoire d'une coordination entre le pharmacien et le médecin. Dans d'autres pays comme la Suisse ou l'Ecosse, ou encore au Québec, ces types de délivrance sont déjà mis en place, pour d'autres pathologies également, comme l'eczéma ou les conjonctivites, au travers de protocoles ou d'arbres décisionnels, qui ont été élaborés en collaboration par les médecins et les pharmaciens.

1.4.2.2.6. Délivrances d'antibiotiques et antibiorésistances

La mise en place de la délivrance d'antibiotiques et leurs utilisations *via* des diagnostics réalisés par des pharmaciens pourraient permettre une prise en charge rapide et appropriée pour les patients, possiblement accompagnée d'un désengorgement des cabinets médicaux, mais à

terme ne risquent-elles pas, encore une fois, comme pour d'autres antibiotiques par le passé, d'en engendrer un usage parfois excessif et inapproprié et de favoriser l'émergence de résistances bactériennes ? Des études récentes espagnoles, alertent sur le fait d'une évolution inquiétante de résistances bactériennes à la Fosfomycine ces dernières années. Une première étude analysait des échantillons d'infections urinaires hospitalières et communautaires (¹⁴² cité dans ¹³⁸). *E. coli* exprimait des bêta-lactamases à spectre étendu pour 4 740 des 114 197 infections urinaires qu'elle avait causées, soit 4,2%. Pour ces isolats précisément, la résistance qui était de 4,4% en 2005 était de 11,4% en 2009. La consommation de Fosfomycine dans ce pays, qui était de 0,05 DDJ/1000H/J en 1997, est passée à 0,22 DDJ/1000H/J en 2008, soit une augmentation de 340%. Bien sûr, l'augmentation de résistance à la Fosfomycine est mise en évidence sur une sous-classe de souches d'*E. coli*, minoritaire pour le moment dans les infections urinaires de ce pays. Mais on a déjà expliqué à quel point la bactérie *E. coli* peut être vecteur de matériel génétique, ainsi que sa présence majeure au sein de notre flore et de notre environnement sans, de nouveau, parler non plus des dangers thérapeutiques associés à ce type de résistance, que sont les bêta-lactamases à spectre étendu. La seconde étude espagnole (¹⁴³ cité dans ²³⁰) a étudié la prévalence des bactéries *E. coli* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, au sein de cultures d'urines et leur sensibilité à la Fosfomycine, sur les années 2005, 2009 et 2011. La conclusion est la même. En 2005, sur 5 053 isolats étudiés, 3,9% soit 198 isolats de *E. coli*, exprimaient cette résistance bactérienne, avec aucune résistance à la Fosfomycine. En 2009, sur 6 324 isolats, 463 (7,3%) produisaient des bêta-lactamases et non plus zéro mais 9,3% des isolats étaient résistants à la Fosfomycine. En 2011, ces chiffres étaient encore plus importants : 8,7% des isolats exprimaient la résistance, soit 584 isolats sur les 6 644 étudiés, avec 14,4% de résistance à la Fosfomycine. Il reste donc primordial, quel que soit les évolutions à venir du mode de délivrance et de l'utilisation de la Fosfomycine, de suivre l'épidémiologie de ces infections, et des résistances bactériennes pouvant y être associées.

Il n'est d'ailleurs pas rare de recevoir à l'officine des patients s'étonnant de ne pas se voir prescrire automatiquement des antibiotiques lors de leurs visites chez le médecin¹⁴⁴. Ce

¹⁴² Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* nov 2010;65(11):2459-63.

¹³⁸ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). *Recommandations*, op.cit.

¹⁴³ Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. *Rev Esp Quimioter.* mars 2013;26(1):43-6.

¹⁴⁴ Haskins J. High patient expectations can lead doctors to overprescribe antibiotics. *The Nation's Health.* 1 mai 2017;47(3):E8-E8 ; Gaarslev C, Yee M, Chan G, Fletcher-Lartey S, Khan R. A mixed methods study to understand patient expectations for antibiotics for an upper respiratory tract infection. *Antimicrob Resist Infect Control.* 20

comportement s'inscrit dans une perspective plus générale d'attente d'une prescription devant ponctuer la fin de la consultation, sur la base de laquelle les patients fondent souvent leur appréciation de la compétence du médecin (« un bon médecin est un médecin qui délivre une ordonnance »)¹⁴⁵. La question a été posée s'il était déjà arrivé aux patients de sortir d'une consultation médicale sans prescription d'antibiotique et de penser qu'ils en avaient besoin. Près d'un patient sur trois répondait encore positivement à cette question.

1.4.2.3. Traçabilité des médicaments

Le second motif de refus le plus prononcé par les patients enquêtés (55%) concerne la traçabilité des médicaments. Ce sujet est peu souvent abordé au comptoir avec les patients car il ne les concerne *a priori* pas, ou peu. Il est de plus rare qu'un patient s'inquiète et s'exprime à ce sujet lors de la délivrance des traitements. Une inquiétude au sujet de la traçabilité du médicament peut pointer lorsque la boîte délivrée n'a pas une apparence normale, lorsqu'elle est endommagée par exemple, suite à des aléas de transport ou de manutention. Mais ces situations sont rares et lorsque les boîtes sont trop abîmées, elles ne sont pas présentées aux patients et renvoyées à leurs expéditeurs, même si les blisters de médicaments à l'intérieur sont intacts. Dans les cas où elles sont tout de même délivrées, peu de patients y prêtent finalement attention, y compris lorsque la délivrance se fait sans ordonnance.

Une situation où, par contre, les patients peuvent émettre des remarques intervient lorsque des écritures sont présentes sur les boîtes. Il peut arriver que lors de délivrance de traitements, le pharmacien écrive sur les boîtes, pour marquer la posologie du traitement, la durée, le nom du princeps car c'est un générique, ou encore l'indication pour laquelle est prescrite cette boîte, mais qu'elle ne soit finalement pas délivrée. Lorsqu'elle est sortie de nouveau lors d'une nouvelle ordonnance, si le pharmacien ne prévient pas le patient, celui-ci s'interroge sur la présence de ces écritures sur la boîte et il peut arriver qu'il demande si la boîte n'a pas déjà été délivrée et prise par un autre patient. Lorsque le pharmacien en explique les raisons aux patients, avant ou après que celui-ci s'interroge, le patient ne voit aucune objection à se faire délivrer la

oct 2016;5. Accessible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5072313/>; Sirota M, Round T, Samaranayaka S, Kostopoulou O. Expectations for antibiotics increase their prescribing: Causal evidence about localized impact. *Health Psychology*. 2017;36(4):402-9; Lum EPM, Page K, Whitty JA, Doust J, Graves N. Antibiotic prescribing in primary healthcare: Dominant factors and trade-offs in decision-making. *Infection, Disease & Health*. 1 juin 2018;23(2):74-86 ; Brabers AE, Van Esch TE, Groenewegen PP, Hek K, Mullenders P, Van Dijk L, et al. Is there a conflict between general practitioners applying guidelines for antibiotic prescribing and including their patients' preferences? *Patient Prefer Adherence*. 21 déc 2017;12:9-19.

¹⁴⁵ Himmel W, Lippert-Urbanke E, Kochen MM. Are patients more satisfied when they receive a prescription? The effect of patient expectations in general practice. *Scand J Prim Health Care*. sept 1997;15(3):118-22; Britten N, Ukoumunne OC, Boulton MG. Patients' attitudes to medicines and expectations for prescriptions. *Health Expect*. sept 2002;5(3):256-69.

boîte. Le pharmacien explique toujours aux patients que les boîtes, une fois sortie de la pharmacie, ne peuvent plus avoir une traçabilité suivie par celle-ci et ne sont donc jamais reprises, même si elles sont ramenées peu de temps après leur délivrance. Il est impossible de savoir comment ont été conservées les boîtes de médicaments, si elles ont souffert de l'humidité, de la chaleur ou du froid par exemple. Il arrive que des patients reviennent peu de temps après avec des traitements dont ils n'ont finalement pas eu besoin et présentent des boîtes qui n'ont pas été entamées. Ils font alors preuve de bon sens, pour éviter du gaspillage, en proposant de les rendre afin qu'elles puissent être distribuées par la suite à d'autres patients. Le pharmacien explique donc qu'il ne peut jamais remettre en stock des boîtes déjà délivrées pour des raisons de traçabilité, même s'il veut bien croire que le patient les a conservées dans de bonnes conditions. Le pharmacien ne peut se permettre aucun risque. Et même si ces boîtes étaient parfaitement utilisables, le pharmacien a dans tous les cas l'interdiction légale et morale de facturer à nouveau des boîtes qui l'ont déjà été. Les patients sont donc la plupart du temps au courant de ces règles et ont donc toute confiance en la conservation et la traçabilité des produits par leur pharmacie. Pour ces raisons, il est donc très rare que ceux-ci remettent en cause la traçabilité des médicaments délivrés.

Mais est-ce le fait d'avoir en face de soi des blisters sortis de leur boîte, voire même découpés, qui déclenche de la crainte chez les patients ? Car même si ces médicaments ont été déconditionnés de leurs boîtes et manipulés par le pharmacien ou le préparateur en pharmacie, les conditions de conservation restent les mêmes. L'origine des médicaments et leur transport restent également inchangés. Il n'est pas rare, d'ailleurs, de voir les patients conserver des médicaments hors de leur boîte, dans leur sac, ou même à leur domicile.

Mais un exemple de délivrance au comptoir peut illustrer cette crainte des patients. Lors de leur délivrance à l'unité, les médicaments stupéfiants sont comptés. Les patients sont donc parfois confrontés à un déconditionnement des médicaments, avec parfois une boîte entière délivrée et un blister découpé comportant le reste d'unités nécessaires à la délivrance du nombre exact de comprimés. Il arrive de voir pour les patients confrontés pour la première fois à ce type de délivrance et de déconditionnement, une appréhension ou de l'interrogation, sans jamais pour autant provoquer un soucis ou un refus de délivrance.

Est-ce également la peur de ne pas pouvoir lire sur l'emballage de la boîte, la date de péremption ? Pourtant, sur les blisters des médicaments, les dates de péremption sont mentionnées ainsi que le numéro de lot de la boîte des comprimés. Cela signifie que la traçabilité du médicament est conservée, même en sortant les comprimés de leur boîte.

Apparaissent également sur le blister des médicaments, leur nom, leur dosage, leur forme galénique, ainsi que le laboratoire fabriquant, comme sur l'emballage de la boîte, avec la même typographie. Sans oublier que le pharmacien remet lors de la délivrance, une feuille avec la plupart de ces mentions. Les seules informations concernant la traçabilité du médicament, non retranscrites sur le blister, sont le code CIP, le code barre et l'adresse du laboratoire fabriquant, mais elles ne sont pas obligatoirement nécessaires pour permettre de retracer le circuit d'un médicament. Cependant, sur la notice remise à chaque patient, figure l'adresse du laboratoire fabriquant.

En imaginant une alerte sanitaire, nécessitant le retrait d'un lot d'antibiotiques délivré hors de son emballage par le pharmacien, celui-ci parviendrait sans mal à le déterminer. Lors d'alertes sanitaires, les informations transmises permettant d'identifier les boîtes de médicaments concernées sont le laboratoire fabriquant, le nom du médicament et son code identifiant de présentation (CIP), son dosage, la contenance de la boîte, la date de péremption et le numéro de lot. Mais les deux mentions importantes, déterminant l'origine exacte du lieu de production, défaillant ou non du médicament, restent la date de péremption et le numéro de lot, systématiquement marqués sur les blisters. Même si la contenance de la boîte et le code CIP ne sont pas marquées sur les blisters (une alerte sanitaire peut par exemple concerner des boîtes d'une spécialité, en boitage de 30 unités mais pas en boitage de 90 unités), ces deux mentions suffisent. Le code CIP et la contenance permettraient de plus facilement repérer les boîtes pour le patient, mais ces mentions ne sont pas indispensables.

Par définition, un numéro de lot est une combinaison de chiffres et/ou de lettres identifiant un lot spécifique de fabrication, mais qui identifie également le contenu et l'opération de conditionnement. Depuis le 1er janvier 2011, l'ANSM a rendu obligatoire la traçabilité des médicaments au numéro de lot, en application des dispositions de l'article R. 5124-58 du code de Santé Publique¹⁴⁶. Lorsque le patient observe son blister, en voyant le nom du médicament et le laboratoire fabriquant inscrits dessus, il reconnaîtra la spécialité pharmaceutique. Si ensuite le numéro de lot et la date de péremption rattachée coïncident, il n'y aura aucun doute sur le retrait de lot de ce blister, même si on ne sait plus la contenance de la boîte décrite par l'alerte.

Un type de situation pourrait cependant posait un véritable problème de traçabilité. Si le pharmacien ou le préparateur délivrait une partie seulement du blister, sans la boîte, et qu'il

¹⁴⁶ Code de la santé publique - Article R5124-58. Code de la santé publique. Accessible à: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026903086&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130102>

délivrait la partie découpée du blister, où ne figurent pas le numéro de lot et la date de péremption (ils peuvent être inscrits sur une seule partie du blister), il serait impossible par la suite d'identifier l'origine de ces unités d'antibiotiques délivrées. Car même si le pharmacien pensait à mentionner la date de péremption sur la feuille jointe au traitement, il ne pourrait rien faire sans le numéro de lot (l'expérimentation ne précise pas de retranscrire le numéro de lot sur le support papier joint au nouveau conditionnement extérieur des médicaments, si déconditionnement). Il faudrait donc que le pharmacien ou le préparateur, s'il ne doit délivrer qu'une partie de la boîte de médicament, essaie de ne pas délivrer la partie du blister ne contenant pas les mentions de traçabilité ou, si tel est le cas, qu'il pense à retranscrire les informations de traçabilités sur cette dernière partie du blister ou sur la feuille remise au patient. Une autre solution serait que les laboratoires modifient les blisters de médicaments. Pour les médicaments avec des blisters sous forme prédécoupée (cela est souvent le cas pour des médicaments sous forme de lyophilisats à faire fondre sur la langue), avec des opercules de blister comprenant deux comprimés ou avec des blisters unitaires (les comprimés d'Amoxicilline associés à l'Acide Clavulanique sont conditionnés comme cela selon les laboratoires de génériques), les numéros de lots et les dates de péremptions sont marquées sur chaque blister. Mais exceptée cette situation, à partir du moment où la boîte de médicaments est réceptionnée à la pharmacie, que les unités de médicaments soient délivrées dans leur boîte ou en dehors, la traçabilité est inchangée et contrôlable de la même manière.

Cependant, la lisibilité des informations de traçabilité est, il est vrai, meilleure sur les boîtes que sur les blisters. Sur les boîtes, les mentions seront la plupart du temps écrites en noir sur un fond blanc alors que, sur les blisters, ces mentions seront incrustées ou gravées dans le plastique de couleur argenté. La surbrillance du blister rendra moins évidente la lecture des informations. Sur les blisters, les mentions peuvent être écrites avec une police plus petite également, de surcroît à des endroits moins apparents au premier regard. On peut se demander également si, avec l'usure due aux manipulations de l'emballage, les mentions incrustées sur les blisters ne s'effaceraient pas plus rapidement. Mais dans le cas des antibiotiques, cette éventualité concernerait peu les patients car à partir du moment où un traitement antibiotique est délivré, s'il est pris convenablement, il sera pris dans les jours qui suivent de manière entière. S'il restait des comprimés, le patient les ramènerait dans une pharmacie afin d'éviter toute automédication ou tout rejet d'antibiotiques dans l'environnement. Certains patients s'inquiètent peut-être tout simplement car ils n'ont pas connaissance ou sont mal informés du déroulement de la DAU et des mesures prises par les pharmaciens ou préparateurs pour conserver les informations de

traçabilité.

Indépendamment de la délivrance à l'unité des antibiotiques, la traçabilité des médicaments est en cours de consolidation et sera encore plus renforcée prochainement. Depuis peu, les nouvelles boîtes livrées par les laboratoires sont différentes. En effet, toutes les boîtes de médicaments (à l'exception de ceux de la liste établie à l'annexe I du règlement délégué comme les médicaments homéopathiques) doivent comporter un système anti-effraction¹⁴⁷ permettant de vérifier si la boîte a déjà été ouverte ou non. Cela peut être une languette à déchirer, les facettes de la boîte scellées avec de la colle, une bandelette de ruban adhésif à enlever, ou encore un système à facettes en carton (avec les images d'un cadenas ouvert et non ouvert) basculant lors de l'ouverture de la boîte.

De plus, toutes les boîtes de médicaments sont maintenant sérialisées, c'est-à-dire qu'elles ont un code barre à deux dimensions dit *data matrix*. Ce code *data matrix* associe à chacune de ces boîtes un numéro de série spécifique unique, enregistré dans une base de données européenne. Lors du *scan* du code *data matrix* de la boîte à l'officine, le pharmacien peut voir si ce numéro de série fait bien partie de la base de données (et n'est pas une boîte de contrefaçon) et s'il n'a pas déjà été désactivé, ce qui signifierait que la boîte a déjà été utilisée. Ces deux mesures permettent ainsi de renforcer un peu plus l'intégrité et l'authenticité des boîtes. Elles font partie de la directive européenne 2011/62/UE, votée par le parlement européen en 2016, afin de lutter contre le marché de la contrefaçon à l'échelle mondiale¹⁴⁸.

1.4.2.4. Le conditionnement en boîtes

Le motif de refus le plus cité après ceux de vouloir garder des comprimés pour un usage ultérieur et l'inquiétude sur la traçabilité est celui de préférer le conditionnement en boîte. Près de 50% des patients enquêtés au téléphone ont cité cette raison de refuser la DAU des antibiotiques. Les patients peuvent être très attachés à leur boîte. Un simple changement de couleur ou de forme de la boîte peut être déstabilisant. Ne plus en avoir pourrait l'être encore plus pour ces personnes-là.

Il peut apparaître compréhensible que des patients préfèrent le conditionnement en boîte pour des raisons de transport ou de rangement. Parmi les patients interrogés dans l'enquête

¹⁴⁷ Ministère de la santé et des sports. Sérialisation : une sécurité des médicaments renforcée. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019. Accessible à : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/serialisation-une-securite-des-medicaments-renforcee>

¹⁴⁸ Union Européenne. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. :14.

personnelle et réticents à une délivrance à l'unité des antibiotiques, environ 25% citaient comme raison de refus la préférence du conditionnement en boîte pour une question de rangement ou de conservation.

La boîte sera plus facilement repérable par sa forme et ses couleurs, ainsi que grâce au nom du médicament marqué en caractère principal dessus. Par exemple transporté dans un sac, le blister pourrait être plus difficile à retrouver que la boîte en elle-même. Concernant le rangement au domicile, le patient pourrait trouver plus pratique le fait d'entreposer des boîtes, que des blisters de comprimés.

Mais il n'est pas seulement question de stockage des boîtes pour le patient. Le conditionnement en boîte peut aussi être une préférence en termes de prise du traitement. Chaque patient peut avoir une façon propre de prendre ses médicaments. Pour chaque traitement prescrit, le patient a normalement en sa possession une ordonnance, avec les boîtes de médicaments correspondant à la prescription, ainsi que des conseils du médecin et du pharmacien, en théorie. Mais dans les faits, lors des délivrances, plusieurs cas de figures sont observés.

Si le médecin et le pharmacien assurent correctement leur rôle, le patient recevra des explications sur sa pathologie et la prise en charge qui en découle, en plus de conseils associés sur la prise des différents traitements, pour une meilleure compréhension ainsi qu'une meilleure observance et tolérance du traitement. Avec ces indications, certains patients pourront déjà réussir à prendre correctement leur traitement. Mais pour d'autres, ces indications peuvent être trop nombreuses à retenir, ou trop complexes, ou même le patient peut ne pas y accorder d'importance. Il se peut aussi, événement plus rare, que le patient n'ait pas eu de recommandations sur son traitement, ni du médecin ni du pharmacien, même si cela paraît peu vraisemblable, surtout pour un traitement antibiotique. Dans ces situations où le patient n'est, pour une raison ou une autre, pas en capacité de mémoriser l'essentiel des conseils donnés, il va s'orienter principalement dans son traitement grâce à l'ordonnance manuscrite ou informatisée. Dans cette situation aussi, les comportements des patients peuvent être différents.

Certains patients vont se référer entièrement à l'ordonnance et la consulter pour chaque prise du traitement. Si le médicament délivré est un générique et si sur l'ordonnance le médicament est mentionné sous son nom de princeps, ou inversement, certains patients demanderont à ce que la dénomination du médicament indiquée sur l'ordonnance soit retranscrite sur la boîte. Pour cette situation, dans une délivrance à l'unité des antibiotiques sans

boîte et avec seulement des blisters, l'opération sera alors plus délicate pour des raisons de lisibilité. Les patients pourraient, dans cette situation, y voir un inconvénient pour la prise de leur traitement. Il peut sembler simple de retenir la dénomination du générique pour un médicament. Mais les patients ont parfois d'autres traitements à prendre, indépendamment ou non du traitement antibiotique prescrit ce jour-là, avec d'autres noms à retenir et cela peut tout de suite être plus compliqué. Si le patient n'a que ce traitement antibiotique à prendre dans l'absolu, il pourrait le ranger chez lui parmi d'anciens médicaments et ne plus se souvenir duquel il s'agit. Cela est en particulier prégnant chez les personnes âgées, où la confusion des traitements et le risque de iatrogénie sont plus importants. Sans parler de l'âge, chaque personne a des capacités de mémorisation visuelle ou cognitive différentes et aura plus ou moins de mal à se remémorer ce qui lui a été dit. Certains patients retiennent dès la première délivrance le nom du générique, mais on peut voir pour des traitements qui sont pourtant des traitements pris tous les mois des patients qui n'arrivent toujours pas à les mémoriser. Parfois l'habitude par le passé, d'avoir eu très longtemps la délivrance du princeps mais aussi parfois le seul fait de ne pas vouloir effectuer d'efforts supplémentaires. Il n'est pas impossible non plus pour les pharmaciens ou préparateurs de ne plus se souvenir du nom générique d'un médicament princeps ou inversement. Or, un patient qui voit une difficulté dans la prise de son traitement représente un risque de mauvaise observance du traitement. Le patient pourrait se tromper, ou même décider d'arrêter de prendre le traitement ou le prendre de manière discontinue, car c'est contraignant pour lui.

Dans les situations où les ordonnances sont manuscrites, il peut arriver qu'elles posent des problèmes de lisibilité aux patients, en totalité ou partiellement. Cela peut-être le nom même du médicament, le dosage, la posologie ou la durée du traitement. Le pharmacien a alors le réflexe de retranscrire la posologie et la durée du traitement sur la boîte. Cela paraîtrait peu réalisable pour le pharmacien sans boîte à délivrer. Le pharmacien devrait alors retranscrire toutes ces informations sur le blister, ce qui peut être très délicat en fonction de la taille du blister délivré, sans compter qu'en ouvrant les opercules au fur et à mesure du traitement, les écritures pourraient être dégradées. Et le même problème de lisibilité comparé à des écritures sur la boîte se poserait. Pour l'antibiotique Amoxicilline-Acide Clavulanique sous forme de comprimé, chez certains laboratoires génériqueurs, il est impossible de retranscrire une quelconque information s'il n'y a pas l'emballage de boîte. Les blisters sont des petits blisters unitaires, qui sont juste assez grands pour recouvrir deux comprimés. La seule solution serait donc de retranscrire toute ces informations sur une feuille, comme le propose la démarche mise

en place pour l'expérimentation de la DAU. Mais cela peut devenir un point sensible dès lors que les patients ne se réfèrent pas à l'ordonnance, ou en tout cas pas une fois le traitement débuté. Certains patients, qu'ils arrivent ou non à lire l'ordonnance, trouvent plus pratique d'avoir toutes les mentions de l'ordonnance retranscrites sur les boîtes de médicaments. Lorsque ce sont des personnes âgées, cela est souvent parce qu'il y a beaucoup de lignes de prescription sur l'ordonnance, ajoutant à leur désarroi. Cela peut aussi concerner des ordonnances avec peu de mentions, que les patients soient plus ou moins âgés. Certains patients se savent par ailleurs désordonnés, ne savent pas où ils rangent leur ordonnance ou même la perdent. Ces patients préfèrent donc avoir les posologies et la durée de traitement écrites sur leur boîte. Cela leur permet de prendre plus facilement leur traitement.

Toujours à la question de l'enquête personnelle demandant quelles raisons justifiaient un refus de délivrance à l'unité des antibiotiques, près de 18% des patients ayant répondu négativement à la dispensation unitaire des antibiotiques ont cité la préférence du conditionnement en boîte afin de retranscrire les recommandations médicales. Cela démontre une perte de praticité pour la prise du traitement avec ce mode de délivrance pour certains patients.

Certains patients, avec des traitements chroniques, et une ordonnance valable pour plusieurs mois, ont même l'habitude de laisser leur ordonnance à la pharmacie, afin qu'elle y soit conservée jusqu'à ce qu'ils reviennent pour leur renouvellement. Pour d'autres patients, cela est tout simplement plus pratique d'avoir directement sur la boîte toutes les indications inscrites et de ne pas avoir à se référer à l'ordonnance. Certains patients qui sont souvent en déplacement, ou qui doivent transporter leurs médicaments sur leur lieu de travail, affirment préférer ne pas s'encombrer de papiers supplémentaires et garder la boîte de médicaments avec eux. Certains d'entre eux vont jusqu'à ne pas récupérer leur ordonnance au sortir de la pharmacie, sachant qu'ils ne l'utiliseront pas. Pour ces situations, le patient pourrait donc être réticent à ne pas se voir délivrer comme d'habitude, son antibiotique au sein de sa boîte. Cependant, il paraîtrait peu probable que le pharmacien ou le préparateur ne délivrent pas au moins une boîte d'antibiotique lors de la délivrance du traitement antibiotique. Il est très rare que la prescription comporte une posologie et une durée de traitement nécessitant un nombre d'unités inférieur au conditionnement d'une boîte. Mais si jamais, le pharmacien était dans l'incapacité de délivrer l'antibiotique avec sa boîte d'origine, il ne faudrait pas que cela entraîne un risque de mauvaise observance ou d'erreur de prise pour le patient.

Mais il ne faut pas oublier non plus, que les boîtes de médicaments ont des couleurs, des

formes, des tailles, et des typographies différentes, pour servir de repère. Des patients en ont besoin pour pouvoir identifier le médicament. Le patient peut ne pas mémoriser le nom du laboratoire générique marqué sur la boîte, ni même le nom du médicament, mais l'ensemble de tous ces éléments lui permettront de distinguer une boîte d'une autre. Certains patients retiennent parfois une partie du nom de médicament seulement, car sa prononciation est trop délicate, et l'associer à la largeur de la boîte qui est plus importante que les autres. D'autres se repèrent avec les couleurs, en désignant leur traitement anti hypertenseur comme la boîte blanche et rouge par exemple. Le fait donc, de ne plus avoir de boîtes mais des blisters en face d'eux, pourrait de manière plus ou moins importante, déstabiliser certains patients dans la prise de leur traitement.

Parmi les raisons avancées par les patients ayant répondu non à une DAU des antibiotiques dans l'enquête personnelle, la peur d'avoir plus de difficulté à prendre son traitement était la seconde raison la plus citée, par près de 25% des patients, comme la préférence du conditionnement en boîte en terme de rangement et de conservation.

La DAU des antibiotiques doit permettre une diminution du mésusage voire même simplifier l'observance et la prise du traitement médicamenteux. Pourtant, une partie des patients expriment la crainte d'avoir plus de difficultés à suivre le traitement avec ce type de délivrance. Même s'il semble logique que la DAU permettrait de lutter contre l'automédication antibiotique, elle pourrait aussi avoir un effet inverse de celui attendu et compliquer la prise du traitement pour certains patients. Ce risque ne doit pas être ignoré, en particulier chez la personne âgée. Comme on l'a dit les personnes âgées sont prédisposées à rencontrer plus de difficultés dans la prise de traitement, avec l'apparition de troubles cognitifs et également en raison de poly-pathologies dont les traitements engendrent possiblement des confusions dans la prise de médicaments. L'âge, parmi les personnes âgées de 60 ans et plus, est désigné comme un facteur prédictif négativement associé à l'observance aux traitements ¹⁴⁹.

Pourtant ce sont elles qui consomment le plus d'antibiotiques (les données de 2018 montraient une DDJ/1000H/J qui augmentait continuellement lorsque la tranche d'âge était plus importante), et des travaux ont également trouvé que l'avancée dans l'âge est associée à une diminution de l'observance spécifiquement pour ce type de traitement¹⁵⁰.

¹⁴⁹ Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 déc 2001;54(12, Supplément 1):S57-60.

¹⁵⁰ Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville - 2009 à 2018. Accessible à: <https://afpa.org/recommandation/consommation-dantibiotiques-secteur-de-ville-france-de-2009-a-2018/>; Fernandes M, Leite A, Basto M, Nobre MA, Vieira N, Fernandes R, et al. Non-adherence to

Une difficulté supplémentaire dans la prise du traitement pour ce type de patient pourrait rapidement prendre des conséquences négatives en termes d'observance pouvant amener à un risque de iatrogénie. Or, ces patients très souvent polymédiqués et caractérisés comme fragiles, sont déjà très exposés à ces problématiques qui sont des enjeux majeurs de santé publique¹⁵¹.

Une étude de chercheurs de l'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé) réalisée à partir de l'enquête Santé et Protection Sociale conduite en 2012 estimait déjà à 19% les patients de plus de 75 ans oubliant de prendre des comprimés des prescriptions délivrées, et à 16% ceux arrêtant précocement des traitements¹⁵². Lorsque l'on sait également que les effets secondaires surviennent deux fois plus chez les patients ayant plus de 65 ans et que 10% à 20% de ces effets secondaires conduisent à des hospitalisations, la question du risque amené par la DAU pour cette tranche d'âge se pose réellement¹⁵³.

1.4.2.5. La perte de comprimés

Le quatrième motif le plus cité, expliquant un refus de DAU d'antibiotique, est la crainte de la perte de comprimés. Environ 35% des patients ayant répondu au questionnaire par téléphone se sont déclarés en accord avec ce motif. Il n'est pas rare à l'officine de voir revenir des patients précocement car ils ont perdu des traitements médicamenteux ou même des ordonnances. D'ailleurs 20% des patients ayant répondu non à une DAU des antibiotiques auprès de l'enquête personnelle ont également cité ce motif comme raison. Cela peut être la simple perte d'une plaquette de blister, comme de quelques comprimés, jusqu'à la boîte entière ou même parfois plusieurs traitements différents. Il n'est pas toujours évident de comprendre ces événements. Une des situations les plus fréquemment rencontrées est celle où le traitement n'est pas toujours récupéré et géré par le patient lui-même uniquement. En particulier pour les personnes âgées. Souvent, pour certains patients, cela peut être le conjoint ou la conjointe, un enfant, ou l'infirmière qui vient récupérer le traitement à la pharmacie, pour ensuite le déposer au domicile. Il n'est pas surprenant de voir le patient revenir à la pharmacie pour demander plus rapidement que prévu un renouvellement, puis quelques semaines ou mois plus tard, avoir un

antibiotic therapy in patients visiting community pharmacies. *Int J Clin Pharm.* 1 févr 2014;36(1):86-91.

¹⁵¹ Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. Paris: Haute Autorité de Santé; 2005. Accessible à: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf

¹⁵² Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2017;73(9):1165-72.

¹⁵³ Doucet J. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. *La Presse Médicale.* oct 1999;28(32):1789-93 ; Bégau B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol.* nov 2002;54(5):550-2.

appel du patient ou de l'infirmière disant que les traitements ont été retrouvés. Mais d'autres fois, ces traitements égarés ne refont pas surface.

Un autre cas fréquent rencontré au comptoir est celui des patients jetant par inadvertance leur boîte ou des blisters les pensant vides et terminés. Mais délivrant des blisters de comprimés, plus petits et plus légers, il paraît logique qu'ils puissent être plus facilement égarés au fond d'un sac, dans un meuble de rangement et d'autant plus difficiles à retrouver. Chaque individu a un sens propre du rangement et de l'organisation que les pharmaciens peuvent observer en allant au domicile des patients ou bien en discutant avec eux. La conservation des médicaments est de ce point de vue révélatrice. Certains patients ménagent une étagère dans leur salle de bain ; d'autres entreposent les médicaments dans un meuble de leur cuisine ou de leur salon, de leur chambre ou dans un meuble de chevet. Certains utilisent une boîte de rangement et d'autres enfin laissent leurs médicaments à proximité, sur une table de salon ou de cuisine. Certains patients mélangent les différentes options. Pour le stockage de blisters sur une étagère, dans un tiroir ou une boîte, le rangement peut être délicat au milieu de boîtes et flacons ou encore avec d'autres blisters. En raison de leur taille, les blisters sont susceptibles de se glisser au milieu de boîtes ou au fond d'un meuble de rangement ou tomber suite au déplacement d'un autre médicament. Le patient peut craindre de ne pas s'en apercevoir, de ne plus retrouver le blister recherché ou le ranger dans la boîte d'un autre médicament sans s'en rendre compte et ne plus le retrouver par la suite.

Pour les antibiotiques, les traitements sont souvent de courte durée. Pour des traitements courts, il arrive que les patients laissent même les médicaments dans des endroits plus simples et rapide d'accès, comme une table de cuisine ou de salon, ou encore dans des endroits qui leur feront penser à prendre leur traitement à l'heure prescrite (par exemple, près de la cafetière ou près du réveil pour penser à prendre le médicament en se levant, près du réfrigérateur ou du lavabo pour ne pas oublier de le prendre pendant le repas). Les dimensions des blisters délivrés sont petites comme on l'a dit et si les blisters sont découpés, ils peuvent être encore plus petits. Dans ces situations, ils pourraient être recouverts par d'autres objets ou affaires, sans que les patients s'en rendent compte, voire même mis à la poubelle par inadvertance.

Mais sans parler d'organisation de rangement ou de moyen de transport des médicaments, il existe sûrement une crainte de la part des patients ayant des problèmes de vue. Les patients mal voyants ou âgés, qui ont plus de mal à visualiser les formes, les couleurs, les inscriptions, auront plus de difficultés à identifier ces blisters plutôt que des boîtes. Comme on l'a déjà dit, les boîtes sont des moyens de repère, voire une aide plus qu'importante à l'identification des

traitements. Si ces personnes ne se souviennent plus de l'endroit où elles ont pu poser ces blisters, elles pourraient ne plus réussir à le localiser et encore moins à le prendre. Mais une fois de plus, tout changement dans le quotidien du traitement des personnes âgées peut être source d'anxiété, de peur, de stress. Des patients peuvent ainsi dire avoir peur de perdre des comprimés sans véritable explication.

La crainte de perdre des comprimés peut également être une angoisse présente dans l'esprit de certains patients indépendamment du mode de délivrance à l'unité des médicaments. Des patients peuvent parfois présenter des comportements obsessionnels et chercher à toujours avoir un surplus d'unités voire même de boîtes pour parer à toute éventualité. Il arrive de voir des patients revenir régulièrement bien plus tôt que prévu pour leur date de renouvellement d'ordonnance.

1.4.2.6. Autres motifs

Les deux derniers motifs de refus, plus marginaux, étaient de ne pas vouloir participer à une étude expérimentale (moins de 25% des patients ayant refusé de participer à l'expérimentation étaient d'accord ou tout à fait d'accord avec la proposition) et de ne pas soutenir cette mesure (moins de 15% des mêmes patients étaient d'accord ou tout à fait d'accord avec la proposition). D'autres motifs de refus étaient proposés dans l'enquête personnelle réalisée auprès des patients.

Parmi celles-ci le sentiment de ne pas se sentir concerné par ce problème de santé publique. Aucun patient n'a donné ce motif comme raison de refus, ce qui reste encourageant, démontrant peut-être une certaine prise de conscience et une responsabilisation des patients par rapport au risque encouru avec les résistances bactériennes.

Mais dans le même temps, comme cité plus haut, environ 33,3% des personnes ayant répondu non à une DAU des antibiotiques ont cité comme motif le sentiment d'avoir déjà acquis une bonne attitude concernant les médicaments antibiotiques, laissant un doute sur la véritable reconsidération du comportement à avoir avec ce type de médicament.

Un autre motif non proposé dans l'enquête patient téléphonique et proposé dans l'enquête personnelle concernait la représentation de la délivrance de la boîte antibiotique comme un droit ouvert par les cotisations d'assurance maladie et de mutuelle acquittées. Au total 11,1% des patients ayant répondu non à une DAU des antibiotiques ont justifié la raison de leur refus par ce motif. Les patients peuvent avoir la sensation d'être lésés du fait de ne pas obtenir ce qui leur apparaît comme leur revenir *de droit*, en contrepartie de cotisations sociales obligatoires

(pour l'Assurance-Maladie) et complémentaires (pour une assurance privée, un institut de prévoyance ou une mutuelle), que la soustraction de franchises médicales de cinquante centimes par boîte de médicaments délivrées (plafonnée à cinquante euros par an) a déjà passablement écorné. Se voir délivrer une partie de la boîte seulement peut alimenter le sentiment d'injustice, comme si on revenait sur leur droit de disposer inconditionnellement des médicaments, sans considération aucune de l'usage délétère qui pourrait être fait du reliquat de médicaments à la suite du traitement prescrit.

Certains sont las également de voir leurs restes à charge augmenter et expriment leur hostilité envers l'organisation du système de santé. Par rancœur ou colère, ils sont réfractaires à toute nouvelle mesure régulatrice initiée ou relayée par l'Assurance-Maladie.

2. Résultats d'une enquête originale conduite en officine de ville

L'expérience de la délivrance d'antibiotiques au comptoir donne à penser qu'elle ne conduit pas inéluctablement à des comportements inappropriés. Même s'il y a encore trop de mésusages des antibiotiques et insuffisamment de prise de conscience sur les risques liés à l'utilisation de ce type de médicaments, il est encourageant de voir que des changements s'opèrent également chez d'autres patients.

La considération des résultats principaux de l'expérimentation nationale de DAU réalisée en 2015 a motivé la réalisation d'une enquête cette fois-ci personnelle, conduite par nos soins dans deux officines de ville, afin d'approfondir l'analyse des résultats et des constats établis au cours de l'expérimentation mais également d'éclairer quelques zones d'ombre concernant les opportunités et difficultés rencontrées par le pharmacien d'officine dans la DAU des antibiotiques à ses patients que l'enquête téléphonique conduite auprès des patients volontaires par les chercheurs de l'équipe de recherche INSERM investiguaient imparfaitement .

Au travers des questions choisies pour cette enquête personnelle intitulée « Les médicaments et vous », plusieurs objectifs étaient visés, comme celui d'évaluer les réelles connaissances des patients sur cette classe médicamenteuse des antibiotiques, ainsi que sur les résistances bactériennes, afin de déterminer avec plus de justesse la prise de conscience actuelle des patients. Les questions insérées dans cette enquête ont permis également de mettre plus en avant des habitudes et des comportements des patients avec les antibiotiques supposés ou non établis précédemment et ainsi de révéler de possibles nouvelles explications et réponses aux raisons de refus, mais aussi d'acceptation de la DAU, non évoquées dans l'enquête des chercheurs de l'INSERM. Cette enquête réalisée en milieu de ville auprès de patients côtoyés

tous les jours a contribué à enrichir les recueils de situations pouvant être observées dans la pratique officinale, permettant d'éclairer un peu plus encore sur les rôles et les stratégies des acteurs de santé publiques.

2.1. Matériel et méthode

2.1.1. Enquête

L'enquête conduite auprès des patients s'est déroulée dans une officine d'une ville péri-urbaine de l'agglomération marseillaise ainsi que dans une seconde située dans un arrondissement de Marseille, d'octobre à décembre 2019. Les questions ont été listées en nous appuyant sur un questionnaire administré en face-à-face au comptoir lorsque cela a été possible, auto-administré lorsque la fréquentation de l'officine ne le permettait pas. Les patients rencontrés à l'officine au cours de cette période se sont vu proposer le questionnaire et ont eu la liberté d'y répondre. Les patients recevaient simplement comme explication le souhait pour l'auteur de ce questionnaire d'aborder le sujet des résistances bactériennes et de la DAU des antibiotiques, afin de fournir une enquête pour la réalisation de sa thèse d'exercice de fin d'études. Aucun avis n'était émis sur le sujet lors de la distribution des questionnaires par les pharmaciens et préparateurs en pharmacies.

L'enquête a été réalisée sans plan de sondage spécifique, ni de tirage aléatoire simple ou stratifié avec respect d'un pas de sondage particulier. Par conséquent, la projection des résultats de l'enquête à l'échelle nationale est impossible sans redressement basé sur le rapport de représentativité des différentes strates considérées pour assurer la représentativité (sexe, âge, statut devant l'activité, profession actuelle ou dernière profession occupée, etc.). Il dépendra de la réalisation d'autres enquêtes comparables, conduites dans d'autres types de pharmacie et possiblement auprès d'autres types de publics, que de savoir si ces résultats sont robustes ou non.

Le questionnaire, reproduit en annexe 4 de cette deuxième partie, comportait trois volets. Le premier volet avait pour but la caractérisation sociodémographique des répondants (sexe, année de naissance, niveau de diplôme, dernier emploi occupé, statut devant l'activité, etc.) comme lors de l'enquête des chercheurs de l'INSERM.

Un second volet portait sur les consommations de soins des répondants au cours des douze derniers mois (consultations de médecins généralistes et spécialistes, hospitalisations, consommations d'antibiotiques) et sur les opinions au sujet des antibiotiques. Les réponses relevées pouvaient permettre d'identifier différemment du premier volet des populations ou des profils

de patients plus à risque, et de mieux comprendre les barrières rencontrés par les patients, afin d'amener un meilleur accompagnement des pharmaciens et des autres professionnels de santé.

Enfin un troisième volet spécifique sur la disposition à se voir dispenser des antibiotiques à l'unité venait approfondir les questions sur les raisons de refus abordés dans l'enquête de l'Inserm abordée en premier lieu mais pas seulement. En plus d'essayer d'établir avec plus de détails les inquiétudes sur les changements que peut apporter la DAU, les patients pouvaient également s'exprimer sur les avantages que pourraient apporter ce mode de délivrance, ce qui n'était pas le cas dans la première étude.

Le questionnaire était proposé sous la forme de questions à choix multiples avec quelquefois des questions mixtes permettant de rajouter une mention personnelle.

2.1.2. Exploitations statistiques

Des statistiques descriptives ont été réalisées systématiquement pour faire état de la distribution des réponses entre les différentes modalités. Elles sont reproduites en annexe 5.

Les faits les plus saillants font l'objet d'un traitement spécifique dans les sections qui suivent et reposent sur le calcul de moyennes et pourcentages conditionnels et marginaux. Un encadré synthétise les résultats principaux de chaque section.

Enfin, des tests de comparaisons de pourcentages et de moyennes ont été conduits pour identifier les variables discriminantes dans l'acceptation des répondants à se voir délivrer à l'unité des antibiotiques, à la suite desquels une régression logistique multiple a été estimée, reprenant comme variables explicatives celles qui se sont révélées avoir une association statistiquement significative avec l'acceptation de la DAU lors des tests de comparaisons.

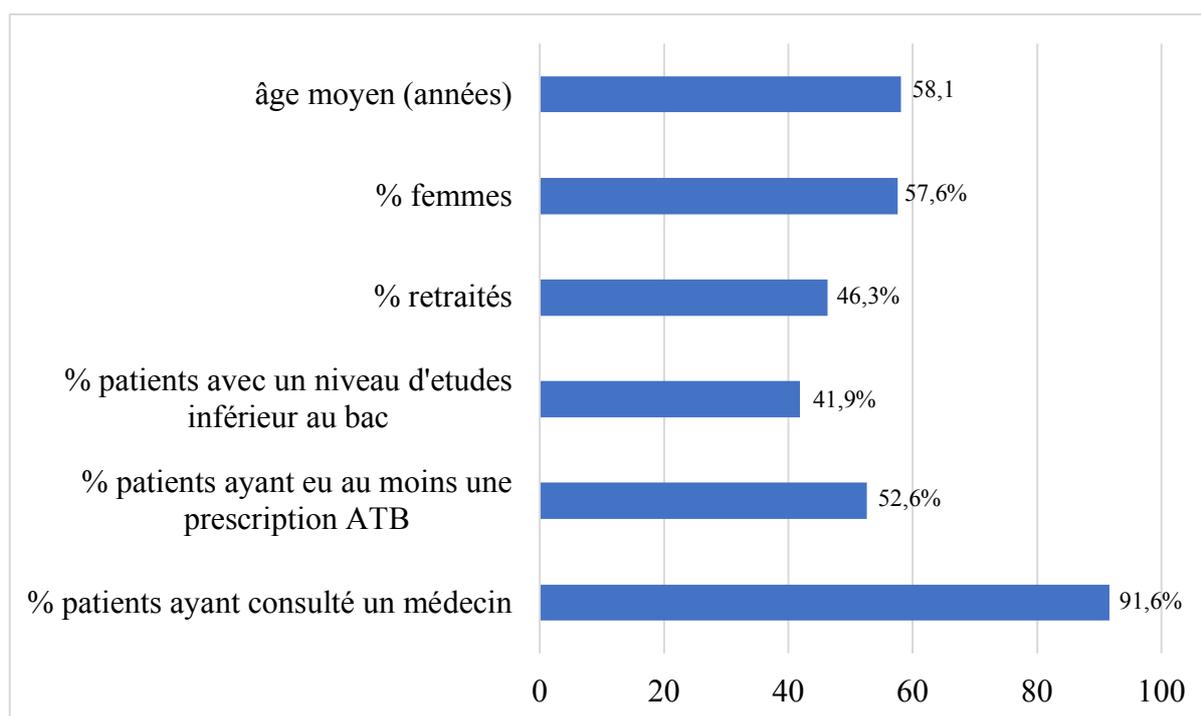
2.2. Description de l'échantillon des répondants

203 personnes ont répondu à l'enquête (sur un total de 250 sollicitées, soit un taux de réponse de 81,2%), âgées de 18 à 89 ans (âge moyen : 58,1 ans) et principalement de sexe féminin (117 personnes soit 57,6%). 85 répondants (41,9%) déclaraient un diplôme inférieur au baccalauréat, 91 répondants (44,8%) un diplôme compris entre le baccalauréat et bac+3 et 23 répondants (11,3%) un diplôme allant de bac+4 à bac+8 (2% des répondants n'ont pas renseigné cette rubrique). 95 répondants (46,8%) étaient en activité au moment de l'enquête et 94 (46,3%) étaient retraités, 13 des autres répondants (6,4%) étant des autres inactifs (homme/femme au foyer, étudiant/lycéens, etc.) et une personne n'ayant pas répondu à la question. L'échantillon de répondants est principalement composé d'employés en activité ou anciennement actifs (95

soit 46,8%), de cadres et professions intellectuelles supérieures (48 soit 23,6%), de commerçants, artisans et chefs d'entreprise (19 soit 9,4%), de professions intermédiaires (17 soit 8,4%) et d'ouvriers (10 soit 4,9%). 7 des répondants (3,4%) ont déclaré ne pas travailler ou n'avoir jamais travaillé et 7 également n'ont pas répondu à la question.

L'enquête ayant eu lieu auprès de personnes qui se sont rendues dans une officine, la part des répondants ayant déclaré avoir eu au cours des douze derniers mois au moins une consultation avec un médecin généraliste (183 soit 91,6%), avec un médecin spécialiste (162 soit 79,8%) voire une hospitalisation (44 soit 22,2%), est par conséquent importante. Plus de la moitié des répondants (107 soit 52,6%) ont déclaré avoir eu au moins une prescription d'antibiotiques au cours des douze derniers mois : 24,1% une prescription, 18,2% deux, 5,9% trois et 4,4% plus de trois prescriptions. Pour 79 des répondants (38,9%), ces prescriptions ont abouti à la délivrance d'une à quatre boîtes d'antibiotiques, de cinq à huit boîtes pour 20 répondants (9,9%), et plus de huit boîtes pour 5 répondants (5,5%).

Encadré 1. Caractéristiques principales des répondants

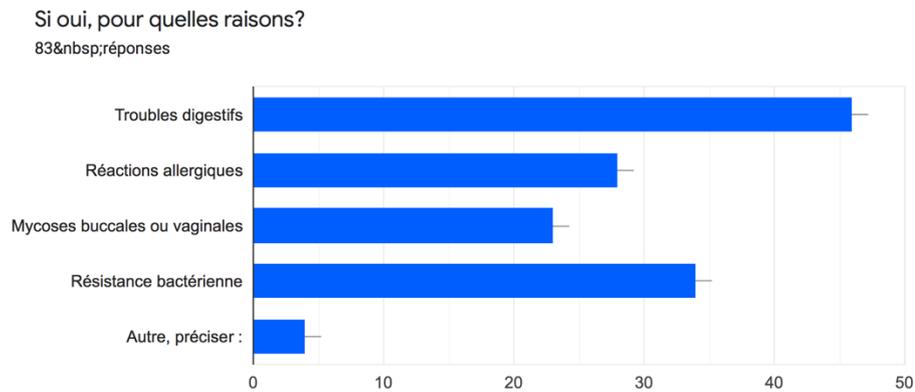


2.3. Opinions et comportements envers la consommation d'antibiotiques

Trop peu de répondants estiment consommer trop d'antibiotiques (5,2% des répondants, soit 12 personnes sur 203) pour autoriser le calcul de statistiques permettant de rechercher des variables de contraste concernant cette opinion. Dans le même temps, 72 des 203 répondants (35,6%) déclarent craindre les antibiotiques (Figure 43). Pour 57,8% d'entre eux, les craintes portent sur un seul effet redouté ; pour 42,2%, les craintes sont multiples. Ainsi, les effets des

antibiotiques les plus fréquemment évoqués sont les troubles digestifs (45,8%), les réactions allergiques (33,7%), les résistances bactériennes (28,9%) et enfin les mycoses buccales ou vaginales (15,7%).

Figure 43. Motifs de crainte des antibiotiques



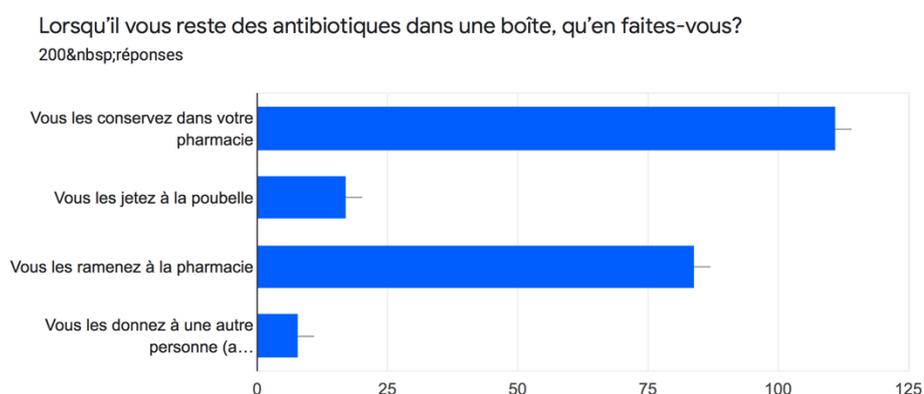
Cette crainte à l'encontre des antibiotiques est exprimée beaucoup plus souvent par les individus qui ont eu au moins une prescription d'antibiotiques au cours des douze derniers mois que par ceux en ayant eu aucune (43% versus 26,6%, $p=0,021$) ainsi que par ceux ayant une confiance faible à médiocre envers leurs médecins (indice de confiance compris entre 1 et 7 sur une échelle allant de 1 à 10) comparativement à ceux ayant une confiance forte à très forte (indice compris entre 8 et 10) (50,9% versus 29,7%, $p=0,008$). Ce résultat donne à penser que, pour l'essentiel, les craintes à l'encontre des antibiotiques sont le fait de patients qui les consomment, même si, plus marginalement, on ne peut écarter l'idée que les non-consommateurs puissent l'être en raison des craintes les animant envers les antibiotiques. Les craintes sont aussi plus souvent manifestées par les individus ayant eu des doutes (parfois à souvent) quant à la pertinence d'au moins une des prescriptions d'antibiotiques reçues au cours des douze derniers mois que par ceux n'ayant jamais douté de leur caractère approprié (52% versus 30,3%, $p=0,009$). Il n'y a en revanche pas de différence statistiquement significative quant à la crainte exprimée envers les antibiotiques entre les individus qui ont douté et ceux qui n'ont pas douté de la pertinence de leur non-prescription au cours d'une consultation avec leurs médecins (37% versus 34,9%, $p=0,878$).

Très majoritairement, les répondants pensent respecter les prescriptions des médecins concernant les traitements (93,1%). Pour autant, 18,9% conviennent d'en prendre sans avis médical, dans le cas d'infections (cutanée, urinaire, etc. ; 28% des individus concernés), d'angines

ou bronchites (21,6%), de douleurs dentaires (10,8%), les 21,6% de répondants restants se répartissant entre symptômes grippaux, gastro-entérite, plaintes algiques ou encore herpès.

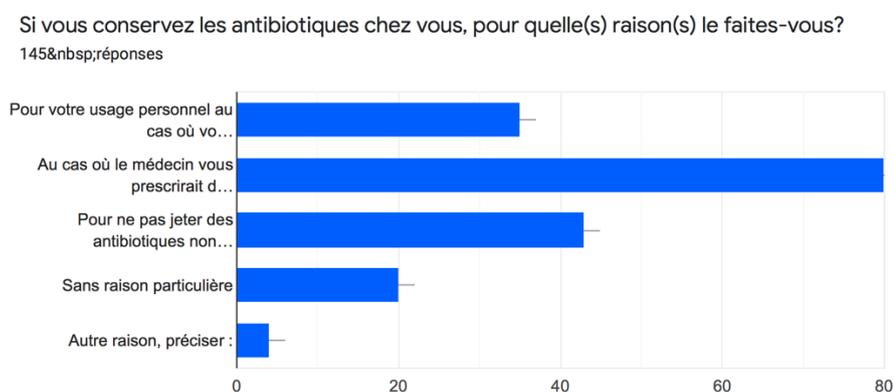
Dans la mesure où 55,5% des répondants déclarent conserver les boîtes d'antibiotiques dans leur pharmacie personnelle (42% les ramenant à l'officine, 8,5% les jetant à la poubelle et 4% les donnant à une personne de l'entourage), il paraît assez clair que l'auto-administration d'antibiotiques résulte principalement d'une prescription médicale préalable (Figure 44).

Figure 44. Destination des boîtes d'antibiotiques après usage



La conservation des boîtes d'antibiotiques au domicile est motivée par une volonté de non-gaspillage (55,2% des 112 individus conservant les boîtes à leur domicile déclarent le faire en cas de nouvelle prescription par le médecin) mais aussi comme moyen d'être autonomes en cas de survenue d'un événement de santé comparable et hors prescription (24,1%). 29,7% de ces mêmes individus veulent éviter de s'en débarrasser en les jetant, soucieux des conséquences sanitaires et écologiques (Figure 45).

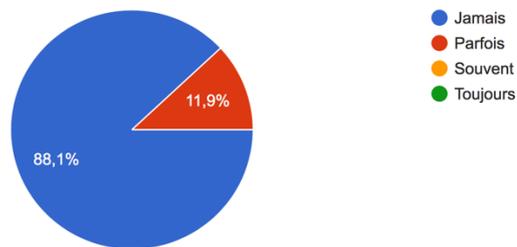
Figure 45. Motifs de conservation des boîtes d'antibiotiques



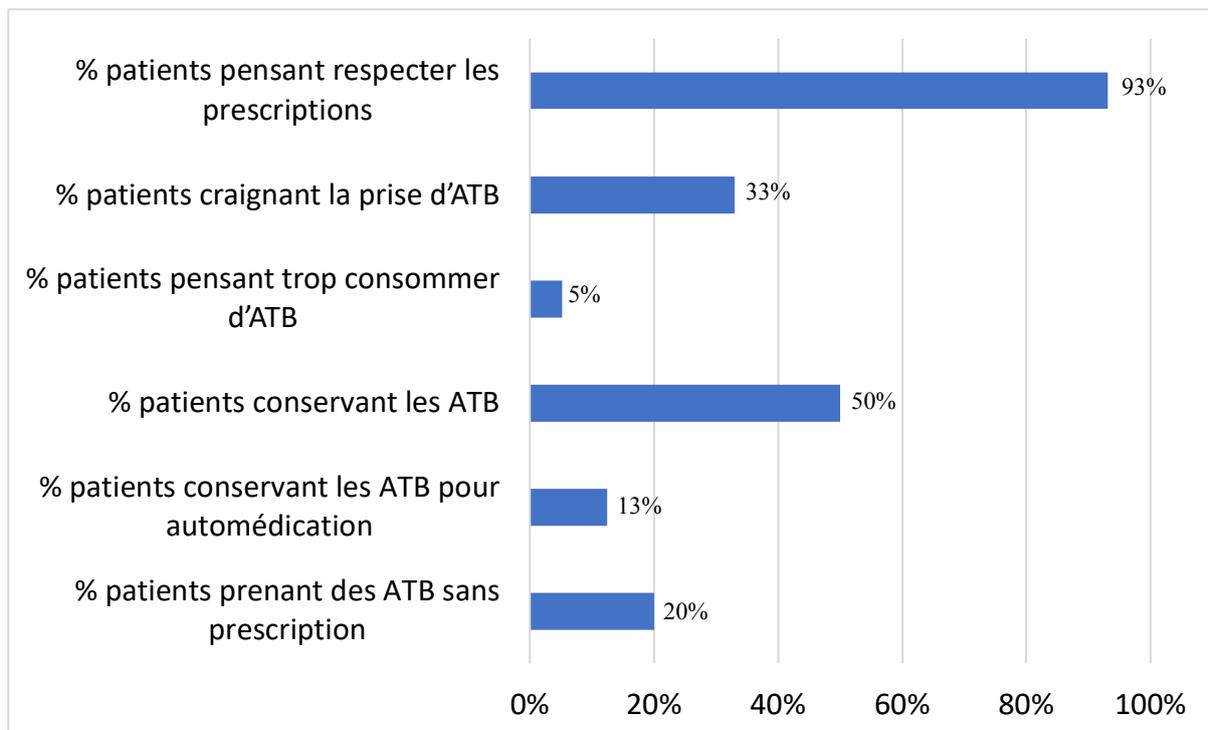
Pour autant, pour une faible proportion de répondants (11,8%), les antibiotiques pris en automédication sont parfois sollicités directement auprès des pharmaciens (Figure 46), avec des motivations qui recourent celles avancées précédemment pour justifier la prise d'antibiotiques hors avis médical (infections, notamment urinaires, symptômes grippaux, douleurs dentaires). Les individus concédant avoir déjà pris des antibiotiques sans avis médical sont à rechercher majoritairement chez les personnes ne craignant pas les antibiotiques (24,6% d'entre elles, versus 8,5% des individus déclarant les craindre, $p=0,024$).

Figure 46. Fréquence de sollicitation d'un antibiotique auprès du médecin

Vous arrive-t-il de demander sans prescription médicale un antibiotique à votre pharmacien?
2018 réponses



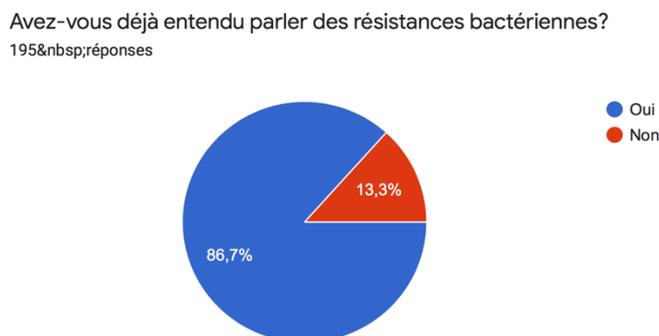
Encadré 2. Opinions et comportement des répondants envers les antibiotiques



2.4. Connaissances et expériences des résistances bactériennes

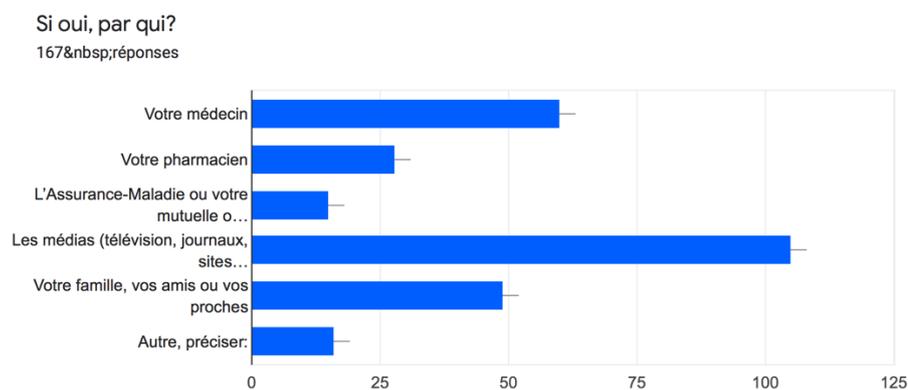
169 des 203 personnes interrogées (83,3%) déclarent avoir déjà entendu parler de résistances bactériennes (Figure 47).

Figure 47. Connaissance des résistances bactériennes



Les médias (62,9%), les médecins (35,9%), la famille et l'entourage (29,3%) et les pharmaciens (16,8%) sont les sources d'informations les plus fréquemment citées par les 169 répondants connaissant les résistances bactériennes (Figure 48).

Figure 48. Sources mobilisées pour la connaissance des résistances bactériennes

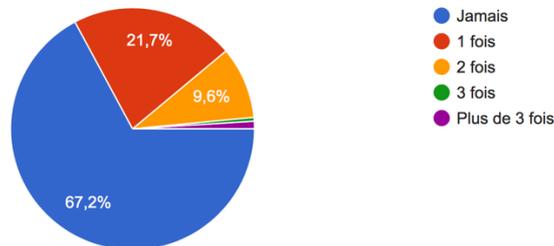


La connaissance des phénomènes de résistances bactériennes ne semble pas associée à la crainte des antibiotiques (36,3% des personnes connaissant le phénomène versus 26,9% de celles qui ne le connaissent pas, $p=0,478$). En revanche, 32% des répondants rapportent avoir été confrontés au moins une fois au phénomène (21,2% une fois, 9,4% deux fois, 1,5% trois fois ou plus) (Figure 49).

Figure 49. Expériences de résistances bactériennes

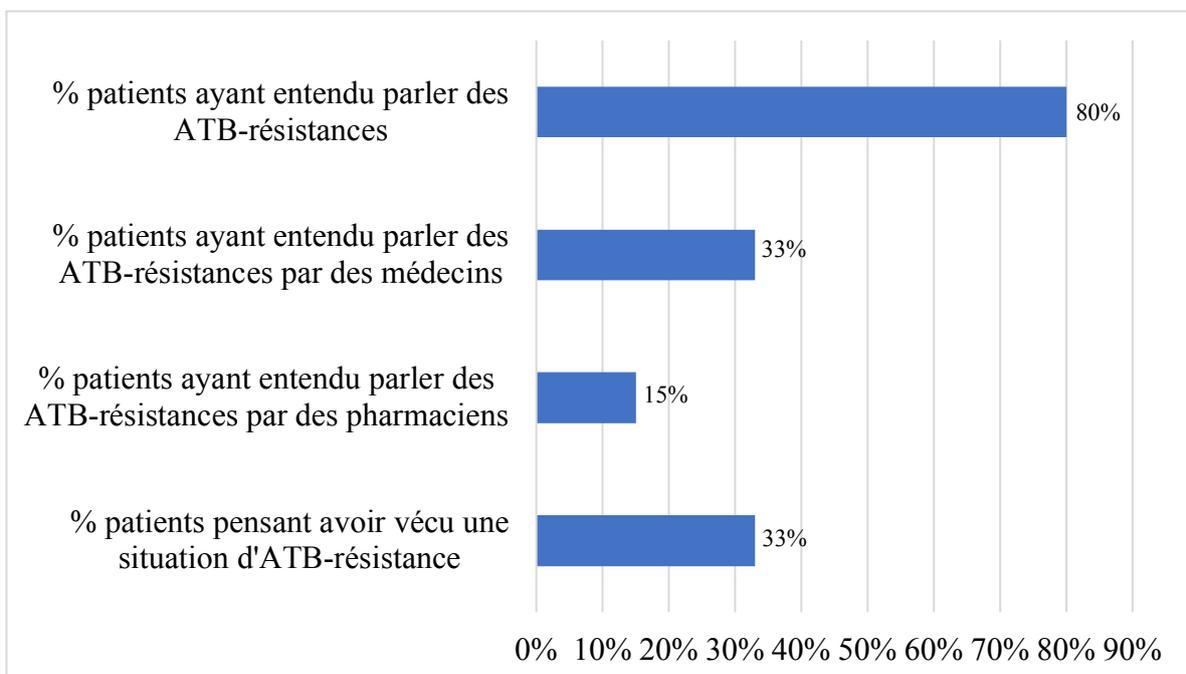
Vous est-il déjà arrivé d'être confronté(e) à une situation de résistance bactérienne, ou de devoir changer de traitement antibiotique car le premier prescrit n'était pas efficace?

1988 réponses



Pour l'essentiel, ces expériences d'antibiorésistance sont intervenues à l'occasion d'infections urinaires, respiratoires, dentaires, etc. (37,3% des cas), de bronchites (23,7%), de sinusites (8,5%) ou de troubles gastro-intestinaux (6,8%). C'est chez les personnes ayant vécu une situation d'antibiorésistance que la crainte des antibiotiques est le plus souvent manifestée (44,6% versus 31,1% de celles n'en ayant jamais connu, $p=0,084$) mais il n'y a en revanche pas de différence statistiquement significative entre ces deux catégories d'individus concernant la consommation d'antibiotiques hors avis médical : 21,5% des répondants ayant vécu au moins une expérience d'antibiorésistance contre 17,4% n'en ayant jamais connu ont déjà consommé des antibiotiques sans ordonnance ($p=0,625$).

Encadré 3. Connaissances des antibiorésistances par les répondants



2.5. Disposition à la dispensation à l'unité des antibiotiques

88,2% des répondants se déclarent disposés à se voir dispenser des antibiotiques à l'unité par leur pharmacien habituel et 78,3% par un autre pharmacien que celui habituel, ce qui manifeste une prime à la confiance accordée au pharmacien d'officine familier des répondants.

Une grande majorité de répondants paraît ainsi disposée, inconditionnellement, à la délivrance à l'unité d'antibiotiques. Les tableaux 7 et 8 établissent les associations entre la disposition à la DAU des antibiotiques et les variables documentées par l'enquête.

La disposition à la DAU des antibiotiques paraît ainsi, pour les niveaux de risque de première espèce usuellement considérés (5% ou 10%) indépendante du genre et de l'âge. Dans ce dernier cas, on relève toutefois une diminution avec l'âge de la disposition à la délivrance à l'unité, sans que cette tendance soit statistiquement significative. En revanche, les répondants disposant d'un diplôme au moins égal au baccalauréat se révèlent plus disposés que les autres à la délivrance à l'unité. Ni le statut devant l'activité, ni la profession exercée ou anciennement occupée ne paraissent quant à eux significativement associés à cette même disposition. Les personnes ayant sollicité des médecins généralistes ou spécialistes au cours des douze derniers mois ne s'avèrent pas significativement plus ou moins disposés à une délivrance à l'unité des antibiotiques. Ce n'est pas le cas des personnes hospitalisées au cours de la même période, pour lesquelles la disposition à la délivrance à l'unité est significativement plus faible.

Tableau 7. Association de la disposition à la délivrance des antibiotiques à l'unité avec les variables de l'enquête

Variable	Disposition à se voir délivrer des antibiotiques à l'unité							
	Test de comparaison des proportions				Régression Logistique			
	Non	Oui	Total	p-value	OR	IC 95%	p-value	
Genre								
	Homme	14,0	86,0	100,0	0,567			
	Femme	10,3	89,7	100,0				
Age								
	Moins de 40 ans	8,1	91,9	100,0	0,652			
	de 40 à moins de 55 ans	7,5	92,5	100,0				
	de 55 à moins de 70 ans	11,8	88,2	100,0				
	70 ans et plus	15,6	84,4	100,0				
Diplôme								
	Inférieur au bac /Sans diplôme	17,6	82,4	100,0	0,059	Réf.		
	Bac et supérieur au bac	7,9	92,1	100,0		2,59	1,03-6,52	0,041
Statut devant l'activité								
	Actif	10,5	89,5	100,0	0,328			
	Retraité	14,9	85,1	100,0				
	Inactif autre que retraité	0	100	100,0				
Profession ou dernière profession								
	Ouvrier(ère)s	10,0	90,0	100,0	0,961			
	Employé(e)s	11,6	88,4	100,0				
	Professions intermédiaires	5,9	94,1	100,0				
	Cadres et professions intellectuelles supérieures	12,5	87,5	100,0				
	Artisans, commerçant(e)s, chefs d'entreprise	21,1	78,9	100,0				
	Ne travaille pas ou n'a jamais travaillé	14,3	85,7	100,0				
Consultation de médecins généralistes au cours des douze derniers mois								
	Aucune	0	100,0	100,0	0,18			
	Au moins une	12,9	87,1	100,0				
Consultation de médecins spécialistes au cours des douze derniers mois								
	Aucune	4,9	95,1	100,0	0,184			
	Au moins une	13,6	86,4	100,0				
Hospitalisation au cours des douze derniers mois								
	Aucune	9,5	90,5	100,0	0,089	Réf.		
	Au moins une	20,5	79,5	100,0		0,52	0,20-1,34	0,518
Prescription d'antibiotiques au cours des douze derniers mois								
	Aucune	7,4	92,6	100,0	0,094	Réf.		
	Au moins une	15,9	84,1	100,0		0,40	0,14-1,12	0,078
Boîtes d'antibiotiques délivrées au cours des douze derniers mois								
	Aucune	7,5	92,6	100,0	0,381			
	Entre 1 et 4	15,2	84,8	100,0				
	Entre 5 et 8	20,0	80,0	100,0				
	Plus de 8	20,0	80,0	100,0				
Pensez-vous consommer beaucoup d'antibiotiques ?								
	Non	11,6	88,4	100,0	0,955			
	Oui	16,7	83,3	100,0				
Craignez-vous de prendre des antibiotiques?								
	Non	11,5	88,5	100,0	0,001	Réf.		
	Oui	12,5	87,5	100,0		1,10	0,42-2,86	0,835
Confiance envers le médecin traitant								
	Confiance faible à médiocre	12,3	87,7	100,0	0,001	1,20	0,44-3,27	0,715
	Confiance forte	11,6	88,4	100,0		Réf.		

Tableau 8. Association de la disposition à la délivrance des antibiotiques à l'unité avec les variables de l'enquête

Variable	Disposition à se voir délivrer des antibiotiques à l'unité						
	Test de comparaison des proportions				Régression Logistique		
	Non	Oui	Total	p-value	OR	IC 95%	p-value
Doute sur la pertinence de la prescription d'antibiotiques							
Jamais	12,4	87,6	100,0	0,826			
Parfois /Souvent /Toujours	10,0	90,0	100,0				
Doute sur la pertinence de la non-prescription d'antibiotiques							
Jamais	8,5	91,5	100,0	0,089	Réf.		
Parfois /Souvent	17,6	82,4	100,0		0,53	0,20-1,37	0,185
Pensez-vous respecter les prescriptions des médecins concernant les traitements ?							
Non	22,2	77,8	100,0	0,713			
Oui	11,6	88,4	100,0				
Vous arrive-t-il de prendre des antibiotiques sans avis du médecin?							
Jamais	10,4	89,6	100,0	0,286			
Parfois ou souvent	18,4	81,6	100,0				
Avez-vous déjà entendu parler des résistances bactériennes?							
Non	3,8	96,2	100,0	0,384			
Oui	11,2	88,8	100,0				
Confrontation à un phénomène d'antibiorésistance							
Jamais	12,0	88,0	100,0	0,001	Réf.		
Au moins une fois	12,3	87,7	100,0		1,55	0,56-4,25	0,398

OR : Odds-Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Ce phénomène ne semble pas totalement lié à l'âge des répondants, la part des répondants à l'enquête ayant vécu au moins une hospitalisation au cours de l'année écoulé ne croissant pas uniformément avec l'âge.

De façon assez intéressante, ce sont les consommateurs d'antibiotiques qui sont significativement les moins disposés à une délivrance à l'unité, ce qui indique la cible à viser pour d'éventuelles campagnes de sensibilisation aux phénomènes d'antibiorésistance. Même si la tendance n'est pas statistiquement significative, il semble de plus que plus le nombre de boîtes consommées au cours de l'année écoulée a été importante, plus faible est la disposition à la DAU. Les personnes pensant consommer beaucoup d'antibiotiques ne sont pas disposées à la délivrance à l'unité (l'association n'est toutefois pas statistiquement significative), de même que celles qui craignent de prendre des antibiotiques (association statistiquement significative).

D'un point de vue statistiquement significatif, les répondants rapportant les plus forts niveaux de confiance en leurs médecins sont plus fréquemment disposés à la DAU. On ne trouve pas d'association notable avec le doute sur la pertinence des prescriptions d'antibiotiques passées et une association sensible avec le doute sur la pertinence de leur non-prescription, les répondants qui auraient préféré la prescription d'antibiotiques étant plus hostiles à une délivrance à l'unité. La disposition à la délivrance à l'unité ne paraît pas particulièrement associée avec le respect des prescriptions des médecins concernant les traitements, l'automédication ou

la connaissance du phénomène de résistance bactérienne. En revanche, la confrontation à un événement de ce type sensibilise les répondants en les faisant très sensiblement moins adhérer à l'idée de délivrance à l'unité.

Lorsque toutes les variables dont l'association avec la disposition à la DAU des antibiotiques est statistiquement significative à un seuil de signification inférieur à 10% dans les tests de comparaison des proportions (les colonnes 2 à 5 du tableau) sont introduites dans un modèle de régression logistique permettant l'estimation de la disposition à la DAU *toutes choses égales par ailleurs* (les trois dernières colonnes du tableau), seules deux variables conservent une contribution statistiquement significative : le diplôme qui majore la disposition à la DAU et la consommation d'antibiotiques qui la minore. Ainsi, le rapport entre personnes disposées et non-disposées à la DAU des antibiotiques est, *toutes choses égales par ailleurs*, 2,59 fois plus élevé chez les répondants détenant un diplôme au moins égal au baccalauréat que chez les répondants détenant un diplôme inférieur au baccalauréat. Ce même rapport est 60% inférieur chez les répondants rapportant au moins une consommation d'antibiotiques au cours des douze derniers mois comparativement à ceux n'en ayant eu aucune. La perte de leur contribution statistiquement significative des variables dont pourtant l'association révélée par le test de comparaison des proportions était forte (crainte des antibiotiques, confiance en le médecin, confrontation à des phénomènes d'antibiorésistance) s'explique par leurs relations avec les deux seules variables dont la contribution à la variable expliquée, dans le modèle logistique, est statistiquement significative : le diplôme et la consommation antérieure d'antibiotiques. Ainsi, la crainte des antibiotiques est aussi bien associée au diplôme (36,9% des personnes avec un diplôme inférieur au baccalauréat craignent les antibiotiques contre 36% des personnes avec un diplôme au moins égal au baccalauréat, $p=0,001$) qu'à la prise d'antibiotiques au cours de l'année écoulée (43% des répondants avec au moins une prise d'antibiotiques au cours de l'année écoulée craignent les antibiotiques contre 26,6% de ceux qui n'en ont pas eu, $p=0,021$). La confiance en les médecins est également associée au diplôme (73,7% des personnes ayant au moins le baccalauréat contre 68,2% des personnes avec un diplôme inférieur au baccalauréat ont confiance en leur médecin, de façon toutefois non significative, $p=0,503$) et à la prise d'antibiotiques (la confiance est plus forte chez les non-consommateurs : 76,8% que chez les consommateurs : 68,2%, $p=0,224$). De même, la confrontation aux phénomènes d'antibiorésistance est logiquement déclarée plus souvent par les personnes ayant consommé des antibiotiques

(44,2%) que chez celles n'en ayant pas consommé (20,2%, $p=0,001$), mais aussi par les personnes dont le diplôme est inférieur au baccalauréat (35,4%) comparativement aux personnes disposant d'un diplôme au moins égal au baccalauréat (35,4%, $p=0,569$).

Globalement, les résultats paraissent attester d'une disposition importante (plus de 3 répondants sur 4 et près de 9 sur 10 si le pharmacien qui délivre à l'unité est le pharmacien habituel) à la délivrance à l'unité des antibiotiques. Cette disposition paraît en revanche plus conséquente chez les personnes n'ayant pas eu à en consommer au cours de l'année écoulée ou encore qui n'ont pas été confrontés à des phénomènes d'antibiorésistance. Les personnes peu diplômées sont également moins enclines à se voir délivrer des antibiotiques à l'unité, indépendamment de leurs propres expériences avec les antibiotiques. En effet, parmi les répondants n'ayant pas consommé d'antibiotiques au cours de l'année écoulée, 88,6% des personnes détenant un diplôme inférieur au baccalauréat se déclarent disposées à une DAU des antibiotiques contre 95,2% de celles qui ont un diplôme au moins égal au baccalauréat ($p=0,171$). Parmi les répondants en ayant consommé, 75% des personnes détenant un diplôme inférieur au baccalauréat se déclarent disposées à une DAU des antibiotiques contre 89,2% de celles qui ont un diplôme au moins égal au baccalauréat ($p=0,081$). L'expérience d'une consommation d'antibiotiques récente paraît ainsi accroître le différentiel de disposition à la DAU des antibiotiques entre personnes moins et personnes plus diplômées. Il semblerait donc que l'adhésion au principe de dispensation des antibiotiques à l'unité soit plus le fait de personnes n'ayant pas connu les vicissitudes ordinaires de leur administration. Cela suggère que la population à cibler prioritairement la population des consommateurs, indépendamment de leur niveau de diplôme, si jamais la DAU devient un objectif de délivrance des antibiotiques en officine de ville. Une action d'information pourrait être entreprise au moment de la délivrance des antibiotiques au comptoir.

Encadré 4. Facteurs associés à la disposition des répondants à la DAU des antibiotiques

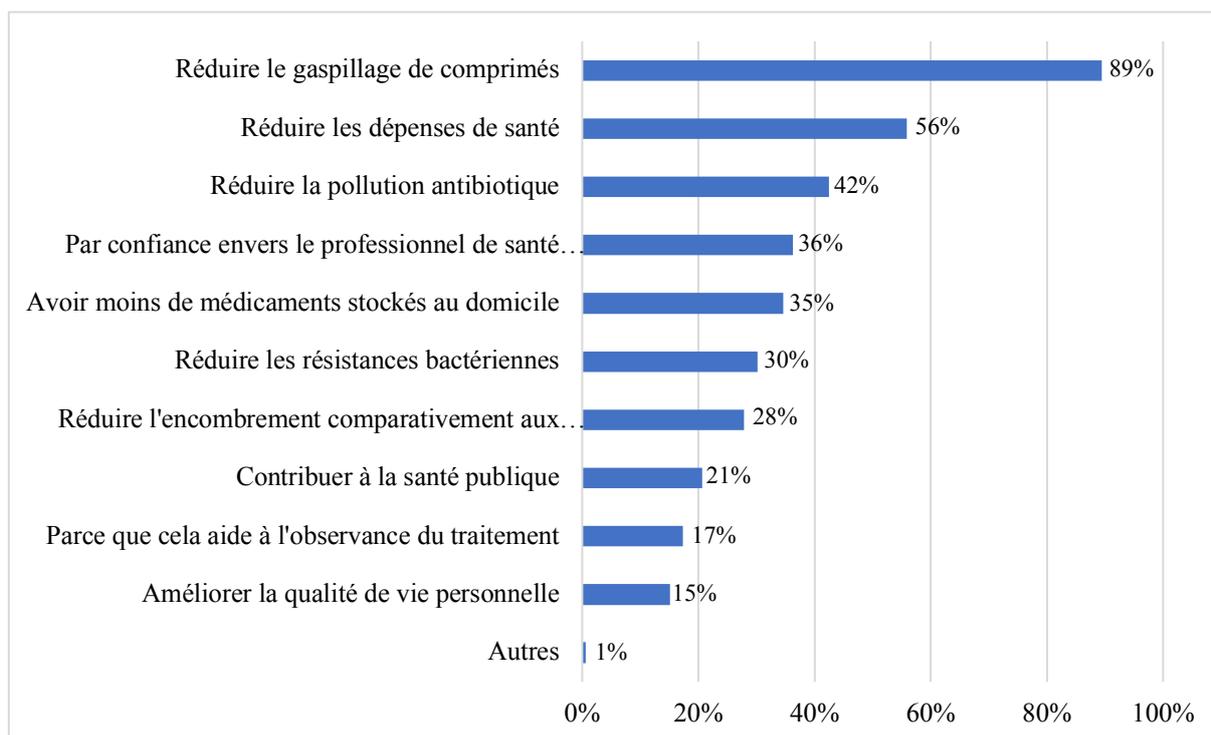
Prime à la DAU par le pharmacien habituel (88,2% des répondants favorables) mais acceptabilité d'une DAU par un pharmacien occasionnel (78,3%)
Les consommateurs fréquents d'antibiotiques plus réticents à la DAU
La disposition à la DAU plus forte chez les diplômés et chez les répondants ayant une forte confiance en leur médecin

2.6. Les motivations des patients pour la DAU des antibiotiques

2.6.1. Réduction du gaspillage

Dans le questionnaire personnel réalisé, la question était posée de savoir pour quelles raisons les patients accepteraient de se voir délivrer leur traitement antibiotique à l'unité. Le motif d'acceptation le plus cité (89,3% des personnes ayant répondu oui) est celui de réduire le gaspillage de comprimés (Figure 50).

Figure 50. Motifs d'acceptation de la dispensation à l'unité des antibiotiques



Des patients peuvent présenter des ordonnances pour différentes personnes de la famille et avec les mêmes médicaments prescrits. La plupart du temps, les patients proposent de ne se voir délivrer qu'une seule fois le médicament parmi les différentes ordonnances si la quantité est suffisante pour toutes personnes. Dans les cas où les patients ne sont pas à l'origine de cette initiative et où il leur est proposé de procéder de la même façon, la réponse est majoritairement favorable. Il arrive également de plus en plus souvent que les patients demandent à ce que certaines lignes de médicaments ne soient pas délivrées car disposant de boîtes entamées chez eux et ne voyant pas l'utilité d'en stocker inutilement de nouvelles.

Les patients manifestent parfois leur incompréhension devant les quantités inappropriées des boîtes, trop importantes à leurs yeux, ce qui les motive à renvoyer aux expériences de pays étrangers où la délivrance des médicaments se fait déjà à l'unité ¹⁵⁴. Des patients en font même

¹⁵⁴ La Tribune. Pourquoi les grands groupements de pharmacies freinent sur la vente de médicaments à l'unité. La

la suggestion, arguant que toutes délivrances devraient s'opérer ainsi, avec le nombre exact d'unités délivrées dont ils ont besoin, selon la posologie et la durée prescrites. Pour ces derniers, cela serait un moyen efficace d'éviter le gaspillage de médicaments.

2.6.2. Réduction des dépenses de santé de l'Assurance-Maladie

Dans l'enquête personnelle, le deuxième motif le plus cité par les patients favorables à une délivrance à l'unité des antibiotiques était la réduction des dépenses de santé de l'assurance maladie. Près de 56% des patients ont cité cette raison. On peut trouver un lien direct avec le motif le plus cité de réduction du gaspillage, puisque une réduction du gaspillage sous-entend une élimination des délivrances et facturations inutiles. Les patients prêts à accepter une délivrance à l'unité des antibiotiques laissent paraître à travers leurs réponses une attitude juste et raisonnée face à l'utilisation des antibiotiques, et peut être plus globalement des médicaments en général, avec un souci d'économie de santé.

2.6.3. Réduction de la pollution antibiotique environnementale et réduction des résistances bactériennes

La troisième raison la plus citée est de réduire la pollution antibiotique environnementale. 42,7% des patients ayant répondu oui au questionnaire pour une délivrance à l'unité des antibiotiques ont cité cette raison. Le fait de réduire les résistances bactériennes a été cité de manière moindre par environ 30,3% des patients (c'est le sixième motif le plus cité). Il est intéressant de voir que les bénéfices apportés par une délivrance à l'unité des antibiotiques dans l'esprit des patients sont d'abord des bénéfices économiques au niveau des dépenses de santé, et non des bénéfices environnementaux et de santé.

De plus au niveau de l'impact sur l'écosystème bactérien, les patients citent plus souvent le fait de réduire la pollution antibiotique environnementale que de réduire les résistances bactériennes. En soi, les deux phénomènes sont liés, puisque la pollution antibiotique environnementale est une des causes inéluctables de l'augmentation des résistances bactériennes. On aurait pu dans le questionnaire ne proposer qu'un item regroupant ces deux raisons. Mais ces proportions de réponses entre les deux items illustrent peut être aussi le fait que les patients n'ont pas tout à fait conscience des conséquences finales qu'entraîne un mauvais usage des antibiotiques.

Tribune. Accessible à : <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/pourquoi-les-grands-groupements-de-pharmacies-freinent-sur-la-vente-de-medicaments-a-l-unite-670247.html>

2.6.4. Contribution à la santé publique et amélioration de la qualité de vie personnelle

20,7% des patients se déclarant favorables à une délivrance à l'unité des antibiotiques à l'officine le sont pour contribuer à la santé publique et 15,1% afin également d'améliorer leur qualité de vie personnelle. Ces taux de réponses font partie de trois raisons les moins citées avec l'apport d'une aide à l'observance du traitement. Ces chiffres démontrent un peu plus que les patients ne pensent pas, du moins pas en premier lieu, aux effets bénéfiques en termes de santé personnelle et collective d'un juste usage des antibiotiques et donc également des effets néfastes qu'un mauvais usage peut avoir.

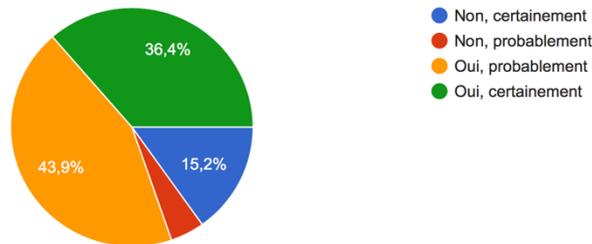
La question a été posée précédemment dans le questionnaire de savoir si les patients avaient déjà entendu parler de résistances bactériennes, question à laquelle les patients ont répondu par l'affirmative très majoritairement (86,7% des répondants). Ce problème de santé publique est donc loin d'être inconnu auprès de la population. Mais les patients ne perçoivent peut-être pas encore entièrement les enjeux et les finalités de cette question majeure de santé publique. Pour rappel, seulement une personne sur trois interrogée a cité la DAU comme moyen de lutter contre les résistances bactériennes, et seulement 16,8% des personnes ayant entendu parler de résistances bactériennes l'ont été par leur pharmacien alors que ce dernier est pourtant l'un des professionnels les mieux placés pour pouvoir prodiguer et sensibiliser les patients, qui plus est de manière simple lors de la délivrance d'antibiotiques. Le pharmacien a donc sûrement devant lui une perspective de progrès dans l'éducation des patients et leur sensibilisation au recours à la DAU contre les résistances bactériennes et aux bénéfices sanitaires individuels et collectifs.

2.6.5. Confiance accordée au professionnel de santé

Près d'un patient sur trois (36,3%) a cité la confiance envers le professionnel de santé comme raison d'acceptation de la délivrance à l'unité dans l'enquête personnelle. Ce résultat vient confirmer une fois de plus le rôle du pharmacien dans la quête d'un meilleur usage des antibiotiques. Il a été demandé également si les patients accepteraient cette délivrance à l'unité si elle leur était proposée par un pharmacien différent de leur pharmacien habituel (Figure 51).

Figure 51. Disposition à la dispensation à l'unité par un pharmacien occasionnel

Si cela vous était proposé par un autre pharmacien que votre pharmacien habituel, accepteriez-vous de vous voir délivrer votre prochain traitement antibiotique à l'unité?
198 réponses



Les patients n'ont répondu positivement à 80,3% au lieu de 88,2%. De plus, ils n'étaient plus que 36,4% à répondre « oui, certainement » contre 47,3% auparavant, et 15,2% à répondre « non certainement » contre 6,2% auparavant.

Les patients pouvaient justifier pourquoi ils refuseraient la DAU des antibiotiques si elle ne leur était pas proposée par leur pharmacien habituel. 31,3% des patients ont répondu pour les mêmes raisons qui les amènent à refuser ce mode de dispensation si elle leur était proposée par leur pharmacien habituel. Surtout, 37,5% des patients ont répondu négativement car leur pharmacien habituel est supposé mieux connaître leurs besoins et 54,2% car ils portent une confiance plus importante en leur pharmacien habituel.

Ces chiffres viennent démontrer un peu plus la confiance que peuvent donner les patients envers leur pharmacien habituel et sur l'influence directe que les pharmaciens peuvent avoir sur la prise de décision des patients sur des mesures de santé publique.

2.6.6. Diminuer le nombre de médicaments stockés au domicile et réduire l'encombrement des boîtes au niveau du rangement

Toujours dans l'enquête personnelle, parmi les raisons d'acceptation de la délivrance à l'unité des antibiotiques, 34,6% des personnes ont mentionné la réduction du stock de médicaments à leur domicile, et 27,9% la réduction de l'encombrement des boîtes au niveau du rangement. La praticité d'une délivrance à l'unité en termes de rangement et de stockage est donc apparente pour environ un tiers des patients et comme pour la réduction du gaspillage et des dépenses de santé publiques, ces motifs sont plus évidents aux yeux des patients que des enjeux de qualité de soins et de réduction d'événements indésirables bactériens.

2.6.7. Aide à l'observance du traitement

Le second motif le moins cité comme raison d'acceptation d'une délivrance à l'unité des antibiotiques par les patients dans l'enquête personnelle après l'amélioration de la qualité de vie personnelle est l'aide à l'observance du traitement.

On pourrait supposer logiquement qu'avec ce mode de délivrance la prise et le suivi de prise du traitement seraient simplifiés. Les patients auraient en leur possession une quantité de comprimés parfaitement adapté à la durée du traitement, et auraient comme repère simple de bonne observance du traitement, l'indication de prendre la totalité des comprimés délivrés.

Pourtant seulement 17,3% des patients pensent que ce mode de délivrance facilite l'observance du traitement. Il est possible qu'une part des patients ayant répondu positivement à la délivrance à l'unité des antibiotiques soit déjà observante quant à la prise de leur traitement et le soit justement par rapport aux antibiotiques car les patients ont pris conscience des risques que pouvaient apporter un mauvais usage de ce type de médicaments. Pour autant, cette raison est peu citée et questionne un peu plus quant à l'impact bénéfique que peut avoir ce mode de délivrance en termes d'observance comparés aux mésusages et aux erreurs qu'elle pourrait également provoquer chez des personnes fragiles ou âgées faisant déjà face à des difficultés dans la prise de leurs traitements.

2.7. Limites

La conduite d'une enquête ad hoc, réalisée dans deux officines de l'agglomération marseillaise, a été réalisée pour tenter de recouper, éventuellement circonstancier et enrichir, les résultats de l'enquête réalisée par des chercheurs de l'INSERM, adossée à une expérimentation nationale suivant un protocole scientifique rigoureux. L'enquête ad hoc ne peut raisonnablement pas revendiquer le même respect des critères gouvernant à la réalisation d'une enquête en population. Comme indiqué plus haut, la conduite d'une enquête randomisée, le cas échéant stratifiée pour autoriser la généralisation des résultats à l'échelle de la population des patients, n'était ni dans mes intentions ni dans mes compétences. A fortiori, les raisons du refus (même faible) par les personnes interrogées à la participation à l'enquête, possiblement associées au rejet lui-même de la DAU des antibiotiques, n'ont pas été investiguées, ce qui peut créer un biais favorable de sélection (seules les personnes sensibles à la DAU acceptant de répondre). Pour autant, les exploitations statistiques réalisées restent intéressantes à l'échelle du public interrogé et leurs résultats ont valeur de témoignage, parmi d'autres.

3. Opinions et retour d'expérience du personnel de pharmacie sur la délivrance à l'unité des antibiotiques

Les patients sont *in fine* les destinataires et, il faut l'espérer, les bénéficiaires d'une DAU des médicaments, qu'ils y soient favorables ou non. Les deux premiers chapitres de cette deuxième partie convainquent assez largement que pareille initiative gagnerait à être accompagnée par les professionnels de santé, au premier rang desquels les pharmaciens d'officine, pour en garantir intelligibilité, réalisation et efficacité. Cela suppose néanmoins une adhésion raisonnée de ces derniers dans un tel dispositif s'il devait être généralisé. Mais que savons-nous en fait des dispositions des pharmaciens face à une innovation dans l'organisation sanitaire aussi conséquente ? Des éléments de connaissance précieux sont produits dans l'étude motivée par l'expérimentation de la DAU des antibiotiques réalisée par les chercheurs de l'INSERM et présentée dans le premier chapitre de la deuxième partie.

3.1. Description du personnel de pharmacie participant

L'étude de l'INSERM a ainsi permis d'interroger tout le personnel des pharmacies ayant participé à l'expérimentation (pharmaciens titulaires, adjoints et stagiaires, ainsi que les préparateurs), avant sa mise en place, et un an après l'avoir débuté. Ce sont au total 465 personnes qui ont pu être sondées, dont 355 dans les pharmacies expérimentatrices et 110 dans les pharmacies témoins. L'âge moyen du personnel interrogé est de 40,9 ans, pour 76,13% de femmes. Le personnel se composait de 46,88% de préparateurs, 25,16% de pharmaciens titulaires, 25,59% d'adjoints et 2,15% de pharmaciens stagiaires.

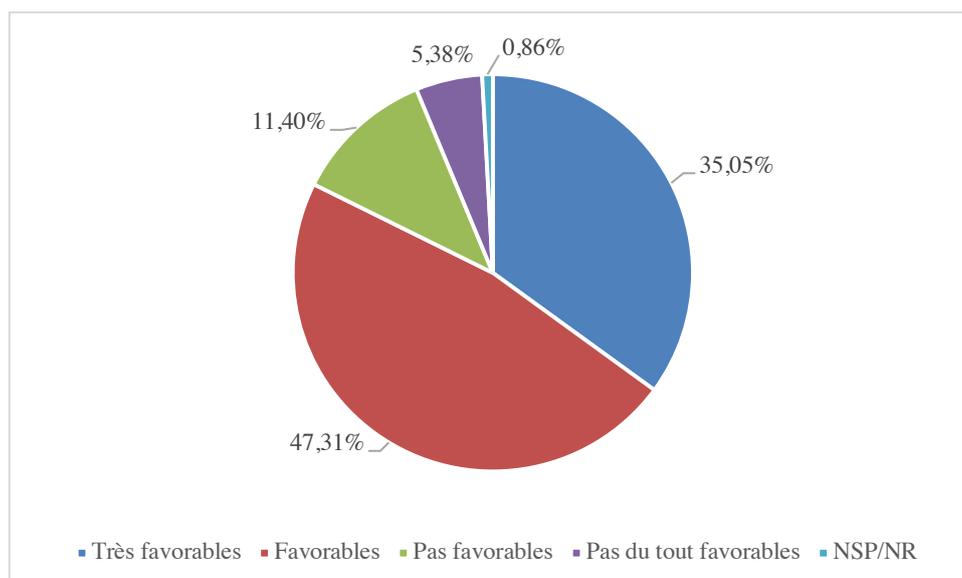
3.2. Opinions sur la délivrance à l'unité des antibiotiques avant le début de l'expérimentation

3.2.1. Acceptation de la délivrance à l'unité des antibiotiques

Au total, ce sont plus de quatre personnels de pharmacie interrogés sur cinq (83,08%) qui étaient favorables à la DAU des antibiotiques avant le début de l'expérimentation (35,05% très favorables et 47,31% favorables) (Figure 52).

Les personnels de pharmacie défavorables à la DAU des antibiotiques représentaient 16,78% du personnel (11,40% pas favorables et 5,38% pas du tout favorable). Les personnes ne voulant pas exprimer une opinion à ce sujet étaient très minoritaires (moins de 1%). Ces résultats montrent qu'une partie non négligeable (un professionnel du médicament d'officine sur six) est tout de même réticente à ce type de délivrance, malgré l'impact positif que pourrait avoir cette mesure sur la santé actuelle et future des patients.

Figure 52. Degré d'accord des personnels de pharmacie avec la DAU des antibiotiques¹³¹



En regardant en détail la répartition des avis favorables, 78,60% des pharmaciens étaient favorables à cette mesure et 88,02% des préparateurs en pharmacie l'étaient également. La part d'avis défavorables était donc plus importante chez les pharmaciens que chez les préparateurs en pharmacie. Tout le personnel interrogé a pu exprimer ses opinions sur cette mesure, avec selon lui les avantages et les inconvénients qu'elle peut apporter.

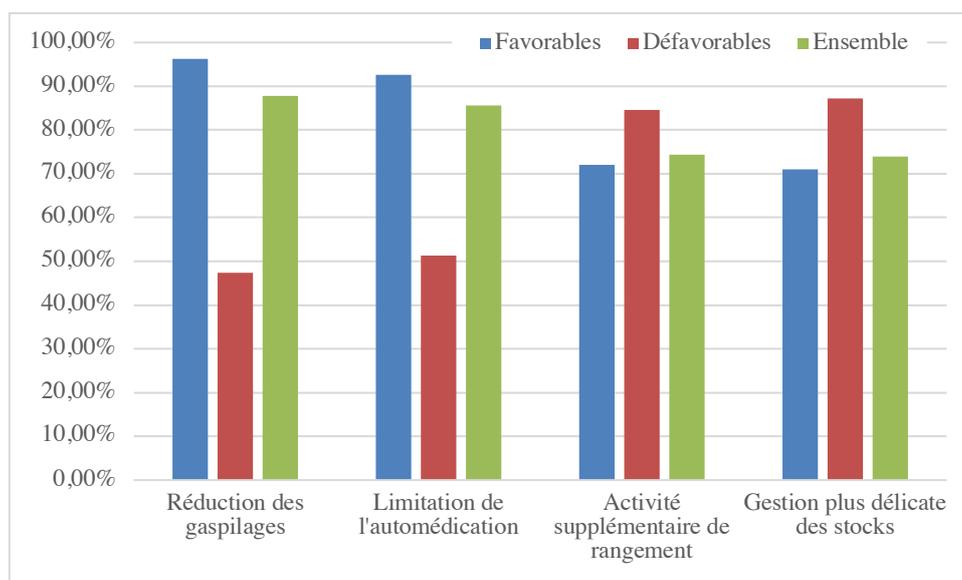
3.2.2. Principaux avantages et inconvénients cités

L'avantage principal, évoqué par 87,85% des pharmaciens et préparateurs en pharmacie est celui de réduire le gaspillage des antibiotiques (Figure 53). Chez les personnes favorables à la mesure, cet avantage est cité dans 96,32% des cas, tandis que chez les personnes défavorables à la mesure elle est citée dans 47,44% des cas.

Le second avantage le plus évoqué est celui de limiter l'automédication, cité par 85,62% des personnes interrogées (92,63% des personnes favorables à la mesure et 51,32% des personnes défavorables). Ces chiffres reflètent bien la réalité de l'automédication, connus des pharmaciens et préparateurs et sont en corrélation avec le principal motif de refus par les patients de cette mesure, celui de pouvoir conserver des comprimés pour un usage ultérieur.

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Figure 53. Avantages et inconvénients de la DAU des antibiotiques perçus par les pharmaciens et préparateurs en pharmacie selon le degré d'accord avec la mesure¹³¹



Les deux principaux inconvénients cités sont quant à eux, la crainte d'occasionner une activité de rangement supplémentaire, citée par 74,34% des personnes interrogées (72% des personnes favorables à la DAU des antibiotiques et 84,62% des personnes n'y étant pas favorables) et la crainte de problèmes de gestion de stock citée également par 73,95% du personnel de la pharmacie (70,97% des personnes favorables à la DAU et 87,18% des personnes n'y étant pas favorables).

Lorsque l'on regarde les principaux avantages que pourraient amener ce mode de délivrance, les pharmaciens et préparateurs qui y sont défavorables semblent peu convaincus. Seulement une personne sur deux cite ces avantages. Mais lorsque l'on regarde les principaux inconvénients cités, les pharmaciens et les préparateurs favorables à la mesure sont environ sept sur dix à les citer et ont un avis sur la question qui se rapproche fortement de celui des personnes défavorables à la mesure. Les pharmaciens et préparateurs favorables à ce type de délivrance ont donc la même prise de conscience sur les inconvénients qu'elle peut entraîner, mais divergent quant à la nature de la réponse à y donner, quand ils daignent y voir un problème. Là où ces mêmes inconvénients freinent certains à la mise en place de cette mesure, eux y restent favorables. Ce constat est révélateur d'une adhésion raisonnée au principe d'une DAU de la part des pharmaciens et préparateurs en pharmacie qui y sont favorables tout en étant conscients

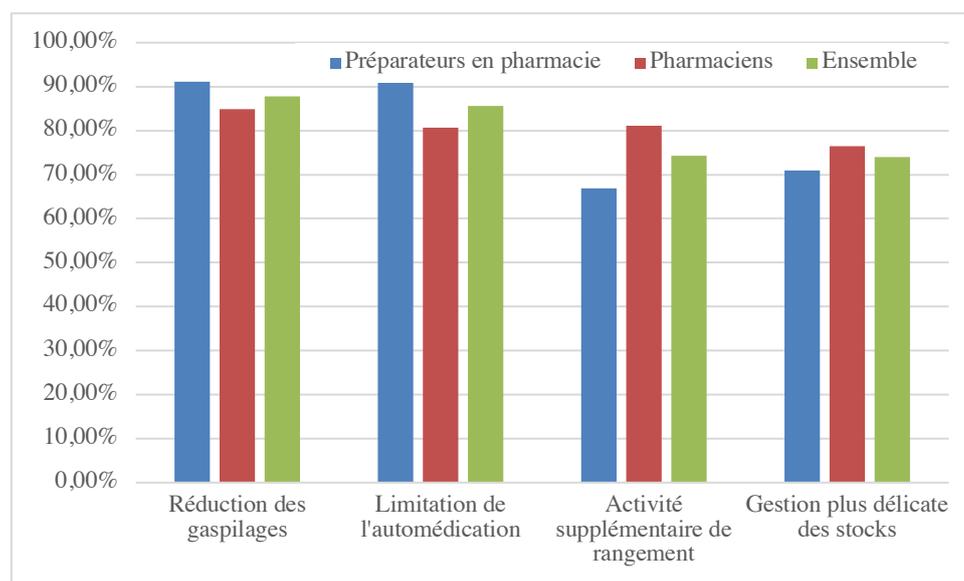
¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

des difficultés objectives de sa mise en place.

Ces pharmaciens et préparateurs défavorables à une délivrance à l'unité des antibiotiques ne croient-ils pas aux bénéfices qu'elle pourrait amener ? Estiment-ils les avantages négligeables par rapport aux efforts à fournir et aux inconvénients engendrés ? Ces personnes considèrent-elles que d'autres solutions plus pertinentes et moins contraignantes existent ? Ou encore se sentent-ils peu ou pas concernés par cette question fondamentale de santé publique, dont ils sont pourtant l'un des acteurs ?

Lorsque l'on regarde la répartition des opinions en fonction du statut du personnel, les préparateurs sont ceux qui, à la fois, citent le plus les deux principaux avantages énumérés et le moins les deux principaux inconvénients énumérés, comparés aux pharmaciens (Figure 54). Ces résultats sont en cohérence avec ceux vus juste auparavant qui montraient que les préparateurs étaient plus favorables à la délivrance à l'unité des antibiotiques. Concernant les avantages attendus de la réduction du gaspillage et de limitation de l'automédication, ils sont respectivement 91,20% et 91,12% à les citer contre 84,84% et 80,74% chez les pharmaciens.

Figure 54. Avantages et inconvénients de la DAA des antibiotiques perçus selon la profession¹³¹



Concernant les inconvénients de générer du rangement supplémentaire et des problèmes de gestion de stocks, ils sont respectivement 66,82% et 70,95% à les citer contre 81,15% et 76,45% chez les pharmaciens. Les préparateurs ont l'air donc moins inquiets que les pharmaciens sur la

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

tâche de travail supplémentaire relative au rangement des médicaments, alors qu'ils sont pourtant souvent les plus concernés par ces tâches qui pourraient paraître comme les plus contraignantes. Ils prennent peut être justement mieux la mesure de l'incidence que pourrait avoir ce mode de délivrance sur l'organisation et les pratiques habituelles.

La gestion de stocks incombe d'ordinaire à un pharmacien. De façon symétrique à ce qui a été écrit à l'instant, les préparateurs, moins concernés par cette tâche, décèlent peut-être moins le surplus de travail que cela peut amener et la complexité d'organisation de cette nouvelle gestion de stock.

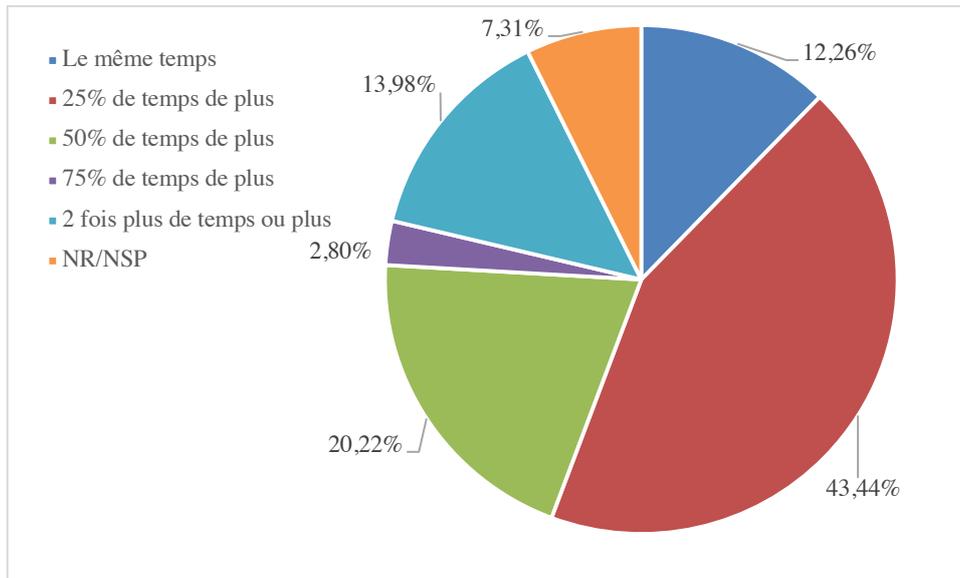
Il y a un argument à ne pas oublier, qui peut expliquer que les pharmaciens et, plus précisément, les pharmaciens titulaires, soient plus réticents que les préparateurs en pharmacie au sujet de la délivrance à l'unité des antibiotiques et citent plus souvent les inconvénients potentiels apportés par ce mode de délivrance. Les préparateurs en pharmacie, voire une partie plus ou moins importante des pharmaciens adjoints, sont salariés dans leurs pharmacies d'officine. Quels que soient le volume d'activité et le chiffre d'affaires de la pharmacie, leur rémunération annuelle restera identique. Mais pour les pharmaciens titulaires de la pharmacie, l'officine représente un investissement personnel. Ils ne sont pas salariés et leur revenu dépendra fortement du chiffre d'affaire de la pharmacie. On peut donc comprendre que ces pharmaciens s'inquiètent plus que les autres des conséquences que pourraient avoir ce nouveau mode de fonctionnement dans l'activité de l'officine en temps opératoires nécessités par les manipulations, et aux coûts d'opportunité qui leur sont associés¹⁵⁵. Il se peut ainsi qu'il existe une hétérogénéité des dispositions des pharmaciens à l'encontre de la DAU qui se nourrisse de la différence de leurs statuts au sein de l'officine, selon qu'ils sont propriétaires ou salariés.

Il avait été également demandé au personnel enquêté de donner son avis sur le temps supplémentaire apporté par la DAU par rapport à une délivrance traditionnelle (Figure 55). 80,44% des personnes interrogées supposaient du temps supplémentaire pour ce mode de délivrance.

Du temps supplémentaire lors de délivrances au comptoir peut signifier des files d'attentes plus importantes, des patients moins satisfaits, voire des pertes de patients et donc une perte d'activité, ce que redoute le plus une officine.

¹⁵⁵ Le Moniteur des pharmacies. Dispensation à l'unité : les syndicats divergent - 02/05/2019 - Actu - Accessible à: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/190502-dispensation-a-l-unite-les-syndicats-divergent.html>

Figure 55. Estimation par les pharmaciens et préparateurs en pharmacie du temps requis par la DAU des antibiotiques¹³¹



3.3. Opinions sur la DAU et constats avant et après une année d'expérimentation pour les pharmacies expérimentatrices

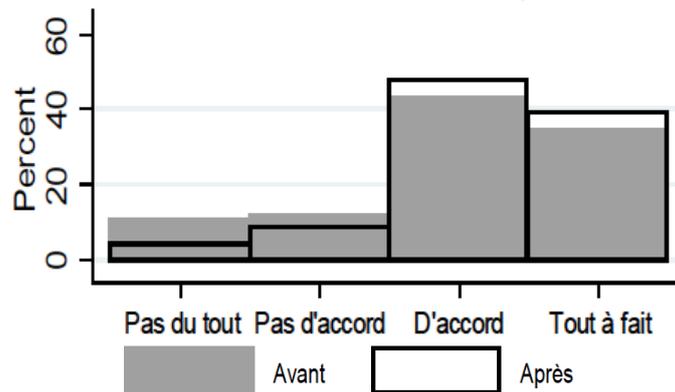
3.3.1. Diminution du nombre d'antibiotiques délivrés et réduction du gaspillage

Avant le début de l'expérimentation, 77% du personnel pensaient que la mise en place de la DAU des antibiotiques entraînerait une diminution du nombre d'antibiotiques délivrés. Après une année d'expérimentation, ils sont un plus grand nombre à penser que ce mode de délivrance réduit la quantité d'antibiotiques délivrés, puisque 87% du personnel interrogé a répondu favorablement (Figure 56).

Comme dit précédemment, même si les conditionnements des boîtes sont pensés pour correspondre aux pratiques de prescriptions les plus fréquentes chez les médecins, les conditionnements ne peuvent pas être systématiquement adaptés, et malgré des recommandations de plus en plus précises et nombreuses sur les modalités de prescriptions, celles-ci peuvent varier selon les professionnels amenant également à des posologies et un nombre de comprimés non en adéquation avec les conditionnements de boîte. Il paraît donc logique qu'en délivrant exactement le nombre d'unités prescrites et nécessaires à la durée du traitement, les surplus d'unités délivrés auparavant seraient supprimés, entraînant une diminution du nombre d'antibiotiques dispensés.

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

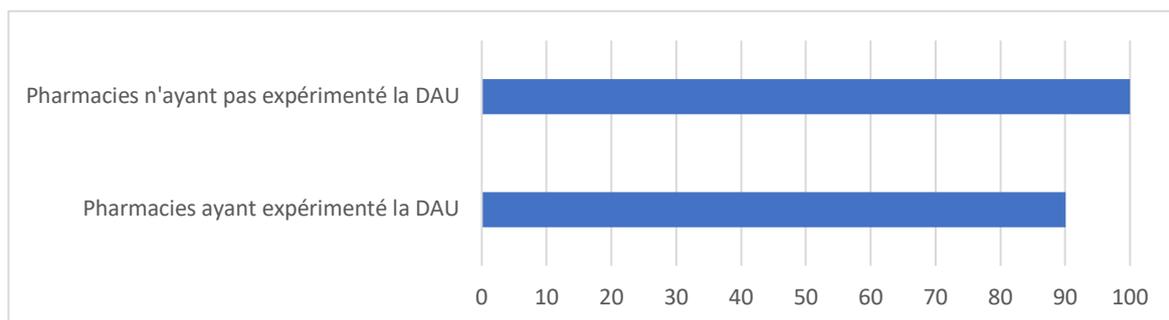
Figure 56. La DAU réduit le nombre d'antibiotiques délivrés (accord/désaccord)¹³¹



Au total durant l'expérimentation, parmi les patients ayant accepté une DAU des antibiotiques, 62% ont déclaré avoir bénéficié d'un déconditionnement de boîte lors de la délivrance de leur traitement, corrélé par les chiffres annoncés également par les personnels de pharmacies, ayant procédé dans 61% des cas à un déconditionnement. Dans plus d'un cas sur deux, le conditionnement des boîtes n'était pas adapté aux quantités prescrites, ce qui aurait signifié lors de délivrance classique, des surplus d'unités délivrés inutilement. Mais dans ces situations où un déconditionnement était possible, qu'en est-il du nombre de comprimés économisés comparé à une délivrance classique ? L'étude adossée à l'expérimentation a justement permis de quantifier combien d'unités en moins ont pu être délivrées parmi tous ces cas, grâce à la DAU.

Lorsqu'une pharmacie témoin délivrait 100 comprimés d'antibiotiques, les pharmacies expérimentant la DAU en délivraient à peine plus de 90 (Figure 57).

Figure 57. Nombre de comprimés d'antibiotiques délivrés en fonction de l'expérimentation de la dispensation à l'unité²⁴⁸



Base 100 : nombre moyen de comprimés d'antibiotiques délivrés par les officines n'ayant pas expérimenté la DAU

On peut ainsi considérer que, pendant l'expérimentation, la DAU a permis une réduction d'environ 10% du nombre d'antibiotiques. Ce pourcentage peut paraître bas comparé au

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

nombre de situation où un déconditionnement a été nécessaire. Cependant, ramené au nombre d'antibiotiques délivrés chaque année en France, qui représentaient au moment de l'expérimentation près de 127,6 millions de boîtes délivrées en officine de ville et 116,4 millions en 2019, et en prenant en compte les risques que pourraient ou engendrent déjà la situation de résistances bactériennes, toute diminution du nombre d'antibiotiques délivrés importe, d'autant plus lorsque l'on sait le mésusage qui peut être fait de comprimés d'antibiotiques restants d'une prescription médicale initiale pourtant fondée.

Les personnes ayant répondu négativement à cette opinion peuvent-ils penser que la proportion d'unités d'antibiotiques que cela permettrait de ne pas délivrer inutilement est dérisoire comparée à la tâche de travail supplémentaire que cela implique ? Ou bien ne croient-ils peut être pas d'une manière globale à la réduction du nombre d'antibiotiques délivrés ? Il est vrai que la consommation antibiotique française des dernières années semble aller dans ce sens, avec des tendances à la baisse qui tardent à être observées. Ces professionnels de santé peuvent avoir des raisons de croire que la consommation antibiotique est vouée à rester importante.

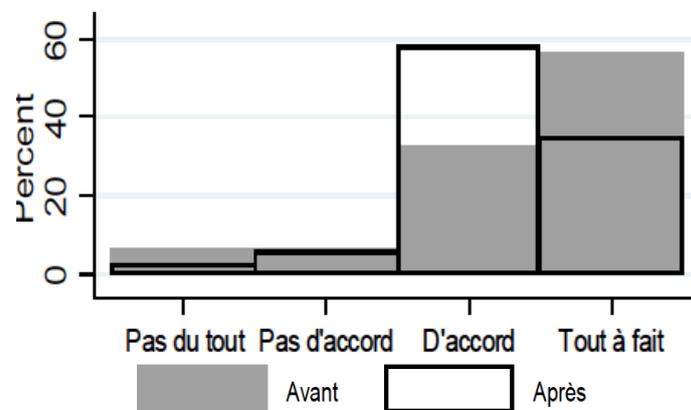
Avec le vieillissement de la population, il y aura de plus en plus de personnes dans des états de santé fragiles, et beaucoup plus susceptibles de contracter des pathologies infectieuses et donc d'avoir recours à des traitements antibiotiques. La population française est plus nombreuse que par le passé, ce qui augmente aussi logiquement la probabilité d'avoir plus de personnes tombant malade et pouvant avoir recours à des traitements antibiotiques.

Dans le même temps, en délivrant exactement le nombre nécessaire de comprimés pour le traitement prescrit par le médecin, le gaspillage des unités restantes devrait être réduit. Cette opinion semble plus faire consensus au sein du personnel de la pharmacie puisque environ 87% ont répondu positivement avant l'expérimentation, et 3% de plus étaient convaincus après une année d'expérimentation (Figure 58).

Comme vu précédemment, les patients peuvent faire des usages différents des comprimés d'antibiotiques restants, parfois bons en les ramenant à la pharmacie ou en les conservant dans l'éventualité d'une nouvelle prescription du médecin pour ne pas les jeter, parfois mauvais en faisant de l'automédication ou en les jetant à la poubelle. Mais hormis les situations où les patients viendraient à se voir prescrire le même traitement et finir les comprimés d'antibiotiques restants non périmés, situations qui restent rares, toutes les autres situations concernent des comprimés qui auront été délivrés inutilement et qui dans le meilleur des cas seront recyclés via le service Cyclamed. Cette réduction du gaspillage a toute son importance puisqu'encore

aujourd'hui des patients avouent jeter des médicaments à la poubelle, malgré une prise de conscience de plus en plus importante de la nécessité de ramener les médicaments non utilisés à la pharmacie ¹⁵⁶.

Figure 58. La DAU réduit le gaspillage des unités restantes (accord/désaccord)¹³¹



Les patients enquêtés par téléphone, se sont vus poser la question de la gestion des antibiotiques restant à la fin d'un traitement. Au total, 1 193 patients ont répondu à cette question. Environ deux patients sur trois (65,88%) ont déclaré ramener à l'officine le reliquat du traitement. Le pourcentage est sensiblement le même entre les patients ayant accepté d'avoir une DAU des antibiotiques (67,17% pour ceux n'ayant pas fait l'objet d'un déconditionnement de boîte et 64,27% chez ceux en ayant fait l'objet) et ceux ayant refusé (67,31%). Parmi les personnes déclarant ne pas être disposées à rapporter à la pharmacie boîtes d'antibiotiques restant, environ 18,78% ont déclaré vouloir les conserver et 13,16% les jeter. C'est à dire que sur toutes les personnes qui vont avoir la bonne attitude devant un surplus de médicaments à la fin du traitement, celle de ne pas les conserver, environ 16,65% déclarent vouloir les jeter dans l'environnement. Chez les patients ayant refusé la délivrance à l'unité des antibiotiques, c'est le cas de 3,85% seulement ; c'est 10,24% des patients n'ayant pas eu besoin de déconditionnement et 15,47% ayant eu besoin d'un déconditionnement les jettent. De ce point de vue, le déconditionnement ne paraît pas influencer l'issue réservée aux comprimés surnuméraires de la façon attendue, ce qui signifie que la décision d'acceptation du déconditionnement par les patients n'est pas l'expression d'une disposition générale d'esprit de leur part vis-à-vis de l'usage des antibiotiques et de leur impact sanitaire à l'échelle de la société.

¹⁵⁶ Cyclamed. Enquête sociologique auprès du grand public : Étude BVA - Mars 2019. Cyclamed. 2019. Accessible à: <https://www.cyclamed.org/enquete-sociologique-aupres-du-grand-public-une-notoriété-en-forte-hausse-et-un-retour-de-plus-en-plus-affine-des-mnu-en-pharmacie-8802/>

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Encadré 5. Faits saillants de la dispensation à l'unité des antibiotiques

Sur 100 ordonnances présentées aux officines concernées par l'expérimentation, 62 étaient associées à un déconditionnement

10% de comprimés en moins délivrés lorsque la DAU est appliquée

13 à 33% de reliquats de comprimés jetés dans l'environnement évités

3.3.2. Limitation de l'automédication et amélioration de l'observance

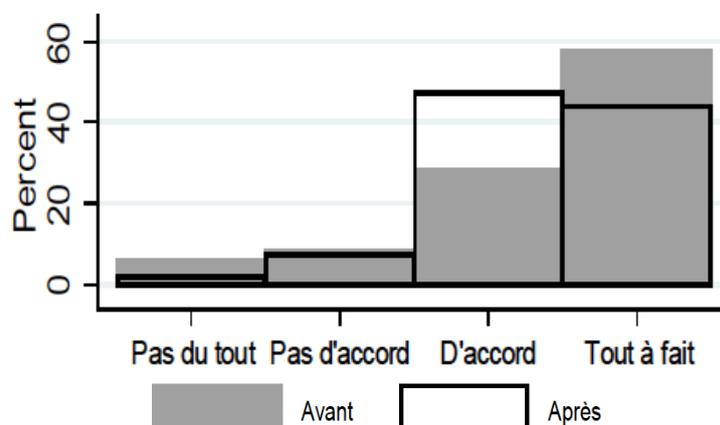
Un des objectifs, voire l'objectif principal, de l'expérimentation de la DAU des antibiotiques, est de permettre un moindre usage des antibiotiques et y associer un meilleur usage, permettant une inflexion de l'évolution des résistances bactériennes. En délivrant exactement le nombre d'unités nécessaire au traitement et en donnant l'information au patient de prendre toutes ces unités délivrées pour que le traitement soit parfaitement pris et assurer la meilleure prise en charge possible, l'observance devrait être améliorée. Il n'y aura pas non plus de place pour de l'automédication, vu qu'il ne devrait pas rester d'unités à l'issue du traitement. Avec les conseils du pharmacien, concernant les modalités de prise des antibiotiques, l'espoir d'une observance parfaite est justifié.

Comme dit précédemment, 85,62% des personnes interrogées avant le début de l'expérimentation citaient la limitation de l'automédication comme l'un des principaux avantages de la DAU. Les patients qui auraient tendance à s'automédiquer et conserver des unités restantes à l'issue du traitement seront contraints, s'ils souhaitent se soigner correctement, de prendre la totalité des unités délivrées et n'auront pas la possibilité d'en conserver un excédent pour plus tard. Mais parmi les personnes interrogées défavorables à cette mesure expérimentatrice, une personne sur deux ne pense pas que ce mode de délivrance permettrait de diminuer l'automédication. Au total, parmi toutes les personnes interrogées, environ 7% ne sont pas du tout d'accord vis-à-vis de cette affirmation et environ 9% ne sont pas d'accord (Figure 59).

Un an après, l'expérimentation de la DAU des antibiotiques semble avoir convaincu le plus grand nombre dans la capacité de pouvoir limiter les comportements d'automédication puisque près de 90% des personnes interrogées répondent favorablement. C'est d'ailleurs l'opinion la plus citée après un an d'expérimentation, avec la réduction du gaspillage d'antibiotiques. Pour autant, la part de réponse « tout à fait d'accord » est moins importante après une année d'expérimentation : environ 43% versus 57% avant la mise en place de la DAU. Le nombre de personnes pensant que la DAU peut limiter les comportements d'automédication est donc plus important mais les personnes qui croyaient déjà à cet effet bénéfique en semblent moins

convaincus.

Figure 59. La DAU limite les comportements d'auto-médication (accord/désaccord)¹³¹



On l'a vu, le fait d'accepter le principe de la DAU des antibiotiques n'empêche pas certains patients de pratiquer tout de même l'automédication (les personnes ayant accepté la DAU étaient environ 7,7% à avouer pouvoir utiliser des antibiotiques sans avis du médecin).

Lorsque l'on compare le groupe témoin et le groupe expérimentateur ayant accepté la DAU quant au nombre de cas ayant plus de 4 comprimés à la fin du traitement, on se rend compte que la situation se présente pour environ 20% des patients du groupe témoin contre seulement près de 6% pour le groupe expérimentateur. Même si la DAU des antibiotiques ne peut pas aboutir à la suppression totale de l'automédication, elle doit pouvoir en tout cas en réduire l'importance en réduisant le nombre de comprimés restants à la fin du traitement.

Mais comment les patients ayant accepté la DAU des antibiotiques et ayant été inclus dans le bras expérimentateur peuvent-ils se retrouver avec un excédent d'unités à la fin du traitement ? Même si des pharmaciens et préparateurs sont contre la DAU des antibiotiques, il est peu pensable que certains viennent à délivrer volontairement plus d'unités que prévu ou investissent peu d'efforts quant aux conseils d'observance du traitement. Si le surplus d'unités coïncidait avec une incompréhension de la prise du traitement due au mode de délivrance à l'unité, cela relèverait alors plus d'un mésusage involontaire du patient et donc d'observance, plutôt que d'un souhait d'automédication de sa part. Les personnels de santé pourraient alors fortement réduire ce mésusage grâce à leurs conseils auprès du patient.

Est-ce que la DAU des antibiotiques pourrait provoquer chez certains patients un

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

comportement économe, les amenant volontairement à ne pas prendre la totalité du traitement pour pouvoir conserver des comprimés chez eux et s'automédiquer par la suite ? Les personnels de santé en désaccord avec l'opinion de limiter l'automédication ne craignent-ils pas alors que la DAU incite encore plus les patients à ce type de comportement et provoque un effet rebond inverse de celui espéré, c'est-à-dire une diminution de l'observance au lieu d'une amélioration ?

Il est probable que pour ces professionnels de santé, les conseils pharmaceutiques et médicaux avisés sont vains face à la conviction du patient et sa volonté d'automédication. La majorité des professionnels de santé ayant participé à l'expérimentation sont plutôt convaincus que la DAU des antibiotiques devrait pouvoir permettre une réduction de l'automédication. Cependant, même si l'on peut supposer que la DAU diminuera la proportion d'automédication en réduisant le nombre de comprimés délivrés et le surplus de comprimés à la fin du traitement, il est compliqué de pouvoir mesurer ces effets par cette simple réflexion.

Une situation où il reste des comprimés d'antibiotiques n'est pas pour autant systématiquement sanctionnée par des cas futur d'automédication. De plus des patients avouant avoir eu recours à de l'automédication antibiotique ne le reproduiront peut-être pas, et inversement des patients affirmant ne pas consommer d'antibiotiques sans avis du médecin dérogeront peut-être à ces déclarations. Cela reste une condition nécessaire, mais non suffisante, de l'automédication. Cependant, l'observance des patients durant l'expérimentation pourrait être un premier réel indicateur révélateur sur l'impact de la délivrance à l'unité sur les comportements d'automédication. En effet, si l'observance d'un traitement est respectée, cela veut obligatoirement dire que toutes les unités d'antibiotiques ont été prises et que la possibilité physique d'une automédication disparaît.

3.4. Mesures de l'observance via le comptage des unités restantes

3.4.1. Mesures de l'observance via le comptage des unités restantes

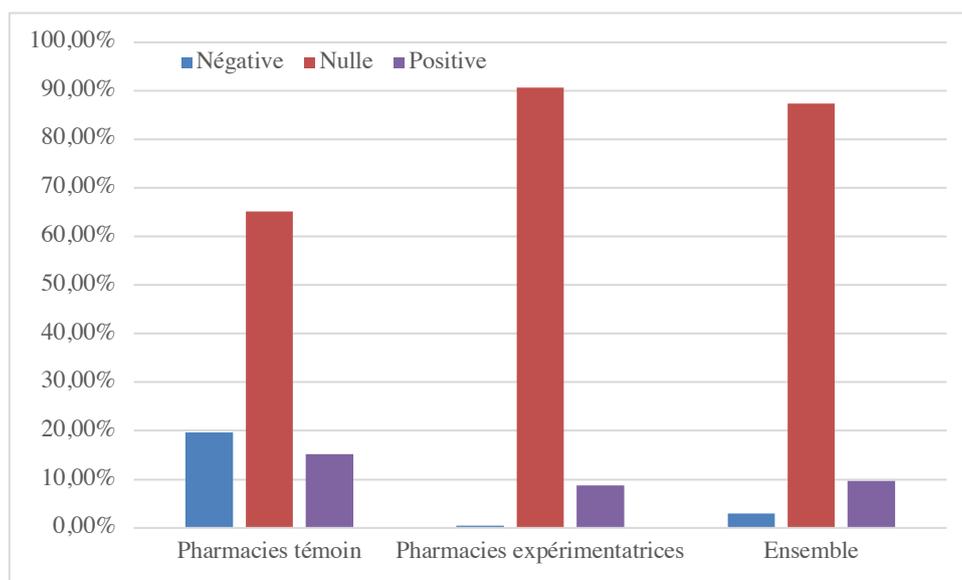
Il a donc été demandé aux patients participant à l'expérimentation de la DAU des antibiotiques combien de comprimés avaient été donnés au début du traitement et combien il en restait une fois le traitement terminé. Pour le groupe expérimentateur, un patient était défini comme observant s'il ne lui restait donc aucun comprimé, une quantité résiduelle positive de comprimés signifiant que le patient n'aurait pas entièrement pris son traitement, synonyme de non observance.

Dans le groupe témoin, pour rappel les patients ne faisaient pas l'objet de déconditionnement de boîtes ni de DAU. Il pouvait donc y avoir une quantité résiduelle positive

de comprimés, due au conditionnement des boîtes qui n'était pas adapté à la prescription du docteur. Cependant, dans le registre des pharmacies, étaient indiqués les nombres précis de comprimés prescrits par les médecins, ce qui a permis de calculer les excédents théoriques devant logiquement être retrouvés pour chaque patient dans ces cas-là. Pour le groupe témoin étaient donc considérés comme observants les patients pour lesquels le nombre de comprimés restant était nul ou égal à l'excédent net théorique calculé. Deux cas de mauvaise observance pouvaient être observés : un reste de comprimés inférieur (dévoilant une surconsommation d'antibiotiques) ou supérieur (dévoilant à l'inverse une sous consommation d'antibiotique) à l'excédent théorique calculé.

Dans les pharmacies témoins, 65,15% des patients (parmi 132 au total) avaient une quantité résiduelle nulle d'antibiotiques (Figure 60). Dans les pharmacies expérimentatrices, une quantité résiduelle nulle concernait 90,75% des cas (parmi 876 au total).

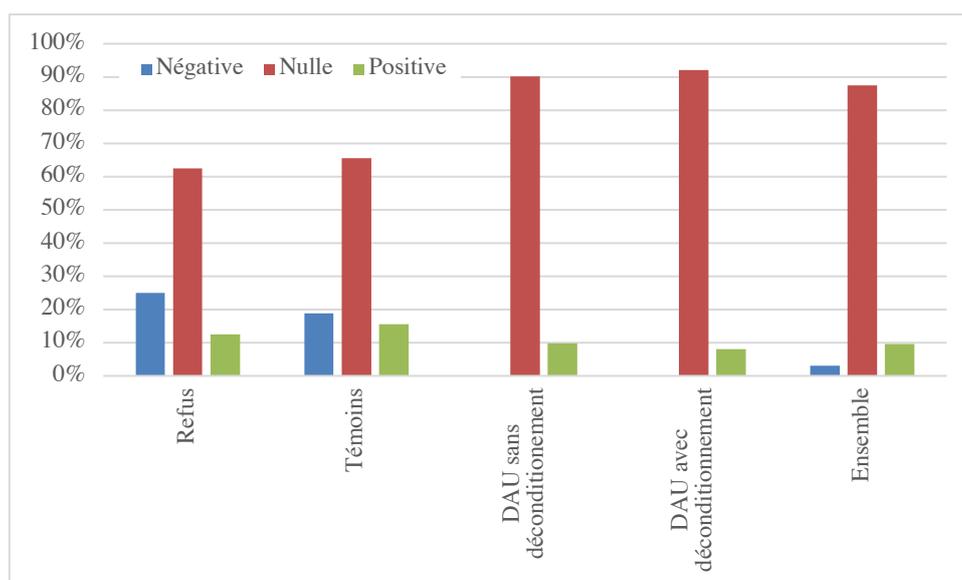
Figure 60. Quantités de médicaments restant selon le statut de la pharmacie¹³¹



Grâce au déconditionnement des boîtes et à la délivrance à l'unité des antibiotiques, par cette mesure méthodologique de l'observance, environ neuf personnes sur dix étaient observantes, soit environ deux à trois de plus que lorsque la délivrance se fait de manière classique (Figure 61).

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Figure 61. Quantités de médicaments restant selon le statut du patient¹³¹



Si on compare les quantités résiduelles pour les délivrances des patients dans les pharmacies expérimentatrices ayant eu ou pas un déconditionnement de boîtes, on se rend compte que lorsqu'il y a un déconditionnement, l'observance est encore plus importante. 92,02% des patients ayant reçu le nombre exact d'unités d'antibiotiques avec un déconditionnement de boîte n'avaient plus d'unités restantes, contre 90,22% chez ceux ayant reçu également le nombre exact d'unités restantes mais sans déconditionnement des boîtes. Dans les pharmacies témoins on observe une quantité résiduelle positive dans 15,15% des cas. Dans les pharmacies expérimentatrices, cette même quantité résiduelle positive est inférieure, seulement retrouvées dans 8,79% des cas.

Comme écrit précédemment, un faible stock de médicaments pourrait devenir anxiogène pour certains patients et les amener à sous consommer leur traitement afin de pouvoir s'automédiquer par la suite. On pourrait aussi imaginer que des patients pourraient être amenés à réduire la prise de leur traitement et stocker inutilement des médicaments sans souhait réel d'automédication, mais simplement pour se rassurer à l'idée d'avoir une réserve de médicaments « au cas où », comme cela arrive de le voir pour d'autres médicaments. Ces chiffres pourraient donc démontrer que la DAU n'incite pas plus les patients à sous-consommer volontairement leur traitement antibiotique. Là où on aurait pu croire que ce mode de délivrance peut créer un effet rebond négatif sur l'observance des patients, il n'en n'est rien.

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Concernant la quantité résiduelle négative dans les pharmacies témoins, on la retrouve dans 19,7% des cas. On se rend donc compte que chez les patients ayant une délivrance d'antibiotique classique, il y avait légèrement plus de personnes qui consommaient plus d'antibiotiques par rapport à ceux qui en consommaient moins que la quantité prescrite. Les patients non-observants auraient donc plus tendance à surconsommer des antibiotiques qu'à en sous-consommer. Mais il est intéressant de voir également que chez les personnes ayant refusé un déconditionnement des boîtes et une délivrance à l'unité dans les pharmacies expérimentatrices (pour rappel les patients pouvaient accepter de participer à l'expérimentation mais refuser une DAU de leur traitement antibiotique), 25% avaient par la suite consommé plus d'antibiotiques que prescrits, alors que 12,5% en avaient consommé moins que prévu.

La DAU pourrait donc avoir un premier impact fort sur l'observance et en particulier le mésusage lié à la sur la surconsommation d'antibiotique. Si cette surconsommation peut plutôt paraître involontaire de la part des patients des pharmacies témoins, par faute d'inattention, ou de mauvaise interprétation de la prescription et rapidement résolue par des conseils appropriés donnés aux patients, elle peut aussi être plus volontaire de la part des patients des pharmacies expérimentatrices ayant refusé une DAU de leur traitement. Cependant, un refus de DAU des antibiotiques ne signifie pas obligatoirement une mauvaise observance, puisque 62,5% des patients ayant refusé un déconditionnement de boîtes avait une quantité résiduelle nulle de comprimés.

Ces premiers résultats d'expérimentation prouvent que la DAU permet d'améliorer l'observance des traitements et réduire les possibilités d'automédication, la meilleure observance étant même observée chez les patients pour lesquels il y a eu une DAU avec un déconditionnement de boîtes. Cette amélioration de l'observance semble aller vers un moindre usage des antibiotiques puisque les cas de mésusage les plus fréquents dans les pharmacies témoins étaient des cas de surconsommation de traitement. Mais il n'est pas simplement question de moindre usage des antibiotiques. La lutte contre les résistances bactériennes doit passer par un moindre usage des antibiotiques certes, mais également par un meilleur usage.

Il est nécessaire de rappeler qu'une bonne observance ne dépend pas seulement du fait de prendre le bon nombre d'unités de médicament. Un traitement entièrement pris peut présenter autant de risque qu'un traitement pris de manière incomplète, si le protocole de prescription et les modalités de prises ne sont pas respectés. Un patient est observant de son traitement lorsqu'il respecte les moments de prises ainsi que les doses recommandées par prise.

De manière plus générale, en ne respectant pas les posologies indiquées, le patient s'expose dans des cas de surdosage, à des effets secondaires et dans les cas de sous dosage à des inefficacités thérapeutiques. Le nombre de jours de traitements prescrits, voire les jours mentionnés, doivent être respectés.

Afin de mesurer de manière plus précise l'observance des patients durant l'expérimentation, et en particulier le degré de concordance entre leur comportement et les recommandations posologiques médicales, une seconde méthode a donc été utilisée : l'échelle de Morisky.

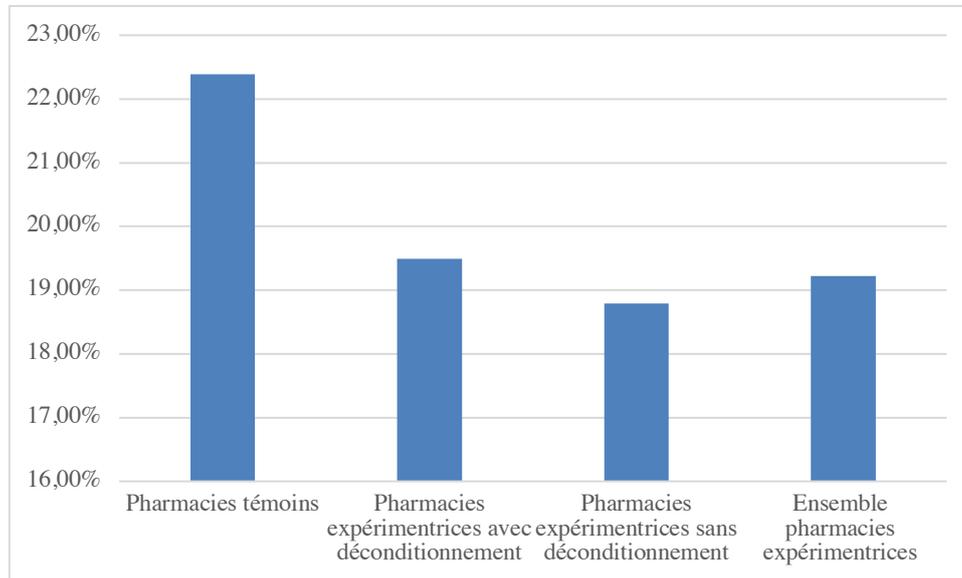
3.4.2. Mesure de l'observance par l'échelle de Morisky

L'échelle de Morisky est une méthode d'évaluation de l'observance basée sur une série de questions auxquelles les patients doivent répondre par oui ou par non. A chaque question est rattaché un point en fonction de la réponse, le total de point permettant de définir un niveau d'observance. Dans le cas de l'expérimentation, cinq questions étaient posées aux patients concernant la prise de leur traitement. Les patients devaient dire s'il leur était arrivé d'oublier de prendre des comprimés durant le traitement, s'ils avaient effectué un arrêt de prise de comprimés durant le traitement en cas d'aggravation ou en cas d'amélioration des symptômes, si les prises ont été faites de manière régulière dans le respect des posologies et si ils avaient rencontré des difficultés à se rappeler de la prise du traitement. Si le patient répondait de manière négative à la bonne prise du traitement une seule fois parmi toutes ces questions, il était considéré comme non-observant.

Lorsque l'on compare les pharmacies témoins et les pharmacies expérimentatrices, on se rend compte que la non-observance est inférieure pour les patients des pharmacies expérimentatrices (Figure 62). Pour les pharmacies témoins, 22,39% des patients sont décrits comme non observant alors que dans les pharmacies expérimentatrices environ 19,22% le sont également. On observe une non observance de 18,79% pour les patients des pharmacies expérimentatrices n'ayant pas fait l'objet de déconditionnement dans la délivrance de leur traitement et 19,49% pour ceux ayant eu un déconditionnement. L'échelle de Morisky paraît consacrer la DAU des antibiotiques comme vecteur d'une amélioration de l'observance des patients. Cependant, même si l'observance est meilleure dans le groupe des pharmacies expérimentatrices, l'écart entre les deux groupes n'est pas statistiquement significatif. On notera que le pourcentage de non-observance est supérieur pour les patients des pharmacies expérimentatrices ayant eu une DAU à travers l'échelle de Morisky comparé à la méthode du comptage du nombre d'unités restantes (19,22% pour l'échelle de Morisky contre 9,25% par comptage d'unités restantes). En revanche, l'observance est meilleure pour les patients des

pharmacies témoins via cette échelle (77,61% contre 65,15%) et également pour les personnes ayant refusé une DAU (86,79% contre 75%).

Figure 62. Taux de non-observance selon le statut de la pharmacie¹³¹



Ces différences de résultats sont complexes à analyser. Les déclarations des patients relatives à leur observance via l'échelle de Morisky sont possiblement entachées de biais déclaratifs. Les patients peuvent interpréter et répondre de manière différente à des situations de prises de leur traitement qui pourraient paraître identiques et ces réponses peuvent être dépréciées par des soucis de souvenance. Dans la mesure où elle est l'œuvre de l'enquêteur, la méthode du comptage du nombre d'unités restantes paraît moins manipulable par les patients que les réponses aux questions alimentant l'échelle de Morisky. En cela, elle paraît plus fiable, en dehors de tout biais d'approche de la part de l'enquêteur bien évidemment. Ces résultats remettent peu en doute ceux observés par la méthode précédente. Les résultats obtenus à l'aide de l'échelle de Morisky, s'ils ne démontrent pas d'amélioration de l'observance via une DAU, ne démontrent pas non plus pour autant une aggravation de la non-observance.

Une chose est certaine, la DAU des antibiotiques pourrait permettre de réduire les cas d'automédication, via les résultats présentés. Cependant si une interrogation pourrait quant à l'effet bénéfique de ce mode de délivrance sur l'observance des patients, le pharmacien est tout trouvé pour accompagner la DAU de ses conseils afin d'amener le patient à une observance totale et un meilleur usage des antibiotiques.

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Encadré 6. Observance du traitement et dispensation à l'unité des antibiotiques

Meilleure observance obtenue par la DAU (nombre exact de comprimés pris pour 90% des patients versus 65% lorsqu'il n'y a pas de DAU), a fortiori lorsqu'il y a déconditionnement des boîtes (92%)

Constat corroboré par le recours à une méthode d'objectivation de l'observance (Morisky), quoique non statistiquement significatif (81% versus 78%)

Lors de mauvaise observance, tendance à la surconsommation plutôt qu'à la sous-consommation

Réduction du nombre de comprimés restants et du risque consécutif d'auto-médication

3.5. Limitation du temps consacré à informer le patient ou amélioration des conseils sur la prise du traitement

Il est indispensable que les pharmaciens et préparateurs en officine accompagnent le patient dans la DAU de son traitement pour parvenir à un moindre et meilleur usage des antibiotiques. Le patient doit donc prendre conscience de l'utilité apporté par ce changement de mode de délivrance, qui doit pouvoir aussi simplifier la prise du traitement. Mais après avoir compris le fonctionnement de la DAU, le patient doit également être prévenu et conseillé sur les risques de tels traitement, et sur la bonne conduite à tenir pour l'usage d'un traitement antibiotique afin d'avoir la meilleure observance possible.

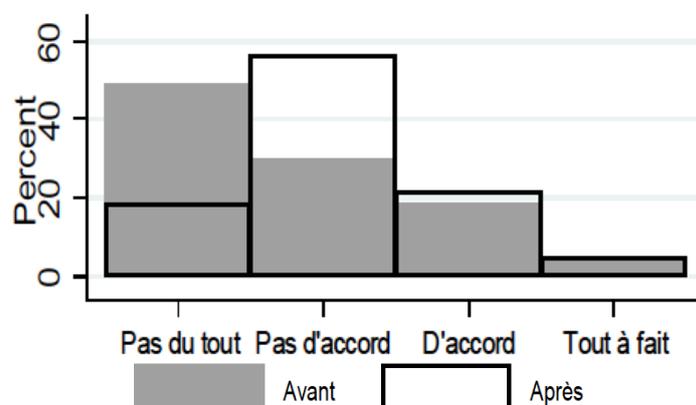
Avant toute chose, un traitement antibiotique est prescrit pour une durée déterminée. Cette durée a été réfléchié et établie pour permettre d'éliminer l'infection avec la meilleure efficacité et avec une pression de sélection la plus minime possible. Cette durée est associée à une posologie déterminant le nombre de prises par jour, le nombre de comprimés par prises et les moments dans la journée auxquels les prendre, voire même la façon de les prendre. Si cette durée et cette posologie ne sont pas respectées le patient mettra en péril la bonne efficacité du traitement, s'exposant à un risque de mauvais rétablissement voire à une aggravation de son état ou même d'effets secondaires, et à l'émergence de résistances bactériennes.

Par un message simple, le personnel de santé doit pouvoir faire mémoriser au patient l'importance de respecter la durée du traitement et le nombre de prise par jour. Dans le cas de la DAU, le patient aura bien pris son traitement s'il se retrouve à la fin de celui-ci avec plus aucun comprimé.

Mais les préparateurs en pharmacie et les pharmaciens pourront-ils continuer à assurer la même qualité de conseils avec ce nouveau mode de délivrance qu'est la DAU ? La DAU demande une adaptation à un nouveau mode de fonctionnement et d'organisation pour la préparation de l'ordonnance, et pour la réalisation de la délivrance au comptoir. Le comptage des comprimés pourrait demander plus de concentration et de temps de la part du personnel de santé de la pharmacie. Ceux-ci avaient une tâche en plus à effectuer puisqu'ils devaient retranscrire sur une feuille les informations nominales du patient, le nom du médicament avec sa posologie et un numéro de traçabilité, ainsi que des informations identifiant la pharmacie faisant la délivrance. Ils devaient également penser à remettre une notice d'information du médicament aux patients. On peut imaginer que le temps passé à effectuer ces tâches, ainsi que l'attention et la concentration apportées pour les réaliser, a pu réduire le temps consacré à ces conseils, les rendant plus brefs et moins précis, d'autant plus si les pharmaciens ou préparateurs devaient également expliquer le principe et le but de la DAU des antibiotiques. Il a donc été demandé aux personnels des pharmacies si la DAU limitait le temps consacré à informer les patients ou si au contraire le fait de modifier le mode de délivrance des antibiotiques pour essayer d'initier un meilleur usage faisait prendre conscience de l'importance d'éduquer le patient et renforçait encore plus les messages de conseils au sujet de la prise du traitement.

Avant le début de l'expérimentation, les pharmaciens et préparateurs en pharmacie étaient assez unanimes sur le fait que la DAU n'aurait pas l'effet désavantageux de limiter le temps consacré à informer les patients (Figure 63). En effet, environ 80% du personnel de santé ont répondu négativement à cet opinion, et la majorité des répondants n'était même « pas du tout d'accord » (près d'une personne sur deux).

Figure 63. La DAU limite le temps consacré au patient (accord/désaccord)¹³¹

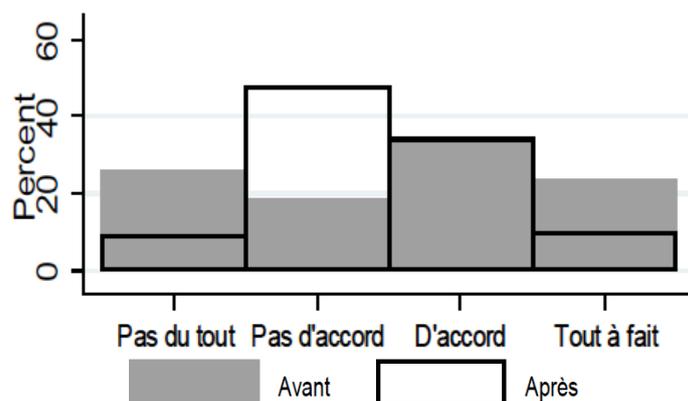


¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Les préparateurs et pharmaciens sont avant tout des professionnels de santé avertis et responsables. Ces acteurs de santé publique ont été formés pour accompagner le patient et assurer une qualité de traitement la plus élevée possible. A travers ces réponses, ils affirment que leur priorité première en tant qu'expert du médicament reste la sécurité du patient avec son traitement, face à n'importe quelle situation.

Les avis avant l'expérimentation sont plus mitigés concernant l'opinion de donner plus d'information sur la prise du traitement à travers la DAU des antibiotiques. Environ 55% sont en accord avec cette opinion contre environ 45% de désapprobation (Figure 64). Ces réponses peuvent être interprétées de plusieurs façons.

Figure 64. La DAU nécessite de donner plus d'information sur le traitement (accord/désaccord)¹³¹



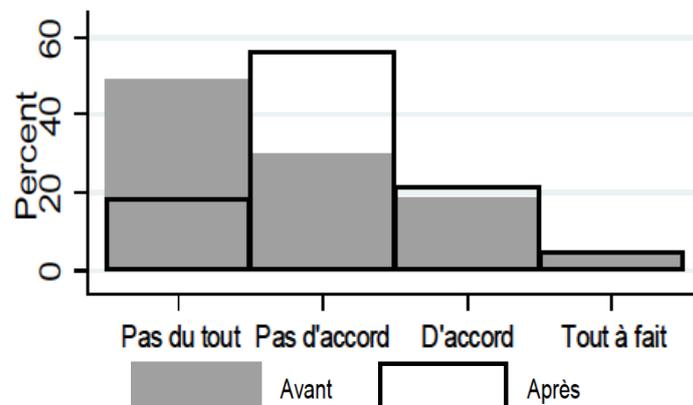
Une moitié du personnel de la pharmacie pense donc que cette DAU doit permettre d'améliorer le partage d'informations sur la prise du traitement. Il paraît logique qu'en expliquant au patient le fonctionnement de la DAU, un ajout d'information se fera, comparé à une délivrance classique. Mais le surplus d'informations peut se porter également sur les types de conseils cités plus haut. Pour certains pharmaciens ou préparateurs, la situation de DAU des antibiotiques peut amener à reconsidérer l'importance des conseils sur la bonne prise du traitement et donner le sentiment de devoir accentuer encore plus le conseil auprès du patient. Cette situation de DAU est peut-être opportune pour amener une prise de conscience totale aux patients en face de soi sur le comportement à avoir avec un traitement antibiotique.

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

A l'inverse, les pharmaciens ou préparateurs ayant répondu négativement à cette opinion peuvent estimer que leur rôle d'éducation du patient est déjà satisfaisant et qu'il n'y a pas lieu de rajouter d'information à un conseil sur la prise du traitement déjà complet.

Après un an d'expérimentation, on se rend compte que les préparateurs et les pharmaciens ont quelque peu changé d'avis sur cette opinion de l'apport plus important d'information sur la prise du traitement. En effet le pourcentage de réponse s'est inversé, avec environ 55% de personnes répondant négativement et 45% positivement (Figure 65). L'opinion concernant la limitation du temps consacré à informer le patient reste à peu près le même après un an d'expérimentation avec environ 75% de réponse toujours négative à ce sujet.

Figure 65. La DAU réduit le temps consacré à informer le patient (accord/désaccord)¹³¹



Si le temps à informer le patient reste le même, ce temps passé durant une DAU des antibiotiques ne semblerait pas permettre de mieux informer le patient pour plus d'un préparateur ou pharmacien sur deux. Ne pas donner plus d'informations est une chose, et les patients sont déjà peut-être conseillés de manière pertinente par le personnel de la pharmacie, mais que les patients soient moins bien conseillés en est une autre. Est-ce que la part de réponse en désaccord avec cette opinion traduirait une perte de la qualité du conseil sur la prise du traitement du fait de renseigner le patient sur la DAU ? La question a pu être posée aux patients des deux groupes (pharmacies témoins et expérimentatrices) sur le type d'informations données par le pharmacien ou le préparateur lors de la délivrance du traitement antibiotique, afin de déterminer si la DAU pouvait influencer sur le conseil apporté (Tableau 9). Les informations données pouvaient être regroupées selon huit catégories : la durée du traitement, le nombre de prise par jour, l'es-

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

pacement des prises, le mode de conservation, les risques de non observance, le mode de recyclage, les précautions d'emploi et enfin les effets secondaires. A travers ces résultats, il n'est observé aucune différence significative entre les réponses des patients des pharmacies témoins et des pharmacies expérimentatrices. Si un doute persiste sur l'apport plus important d'informations sur la prise du traitement grâce à la DAU à travers le ressenti des patients, on se rend compte qu'elle n'empêche pas un apport d'informations au moins aussi important que lors d'une délivrance classique. La DAU semble donc compatible avec le bon conseil du patient, ce qui veut dire que les professionnels de santé ont pu s'adapter à ce nouveau mode de travail tout en maintenant la même qualité de service de traitement.

Tableau 9. Informations sur le traitement antibiotique données par le pharmacien au patient (en % des réponses)¹³¹

Informations données concernant	Ensemble	Expérimentatrices	Témoins	p-value
La durée du traitement	92,46	92,79	91,43	0,453
Le nombre de prise par jour	91,8	92,48	89,61	0,127
L'espace des prises	43,7	43,25	45,16	0,575
Le mode de conservation	10,2	10,35	9,71	0,758
Les risques de la non-observance	14,96	15,77	12,32	0,16
Le mode de recyclage	13,42	13,22	14,08	0,712
Les précautions d'emploi	47,59	48,07	46,01	0,551
Les effets secondaires	19,81	20,48	17,63	0,296
Observations	1181	905	276	

Il est intéressant de voir que les risques de la non-observance sont peu abordés entre le patient et le pharmacien ou le préparateur en pharmacie. On observe un conseil à ce sujet dans 14,96% des cas. C'est peut être l'un des points faibles du conseil des pharmaciens et préparateurs lors de ces observations. Connaissant les motivations de la DAU des antibiotiques, ces situations doivent être l'occasion toute trouvée de renforcer l'éducation des patients sur les risques de la non-observance et en particulier le risque de résistance bactérienne. Le message pourrait être mémorisé de manière bien plus efficace par les patients du fait de voir ce conseil associer à un nouveau mode de délivrance de leur traitement.

De la même manière, le mode de recyclage est une information peu partagée entre les pharmaciens ou préparateurs et les patients. On l'a dit, une mauvaise élimination du reste de com-

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

primés antibiotiques peut être de toute aussi lourde conséquence qu'une mauvaise consommation de ces médicaments. Même si dans l'enquête téléphonique, près de deux patients sur trois déclarent ramener les unités restantes à la pharmacie, ainsi que 42% des patients interrogés lors de l'enquête personnel, la présence d'antibiotiques retrouvée dans les ressources en eau, les rejets industriels, les boues, les fumiers, les sols, les plantes et les nappes phréatiques reste trop importante ¹⁵⁸. Ce sujet pourrait donc également être plus mis en avant par les pharmaciens et préparateurs en pharmacie pour réduire l'impact environnemental des antibiotiques, et de manière plus générale sur tout type de médicaments.

Encadré 7. Temps et qualité du conseil du pharmacien d'officine

La DAU ne réduit pas le temps de conseil associé à la délivrance La qualité du conseil reste identique

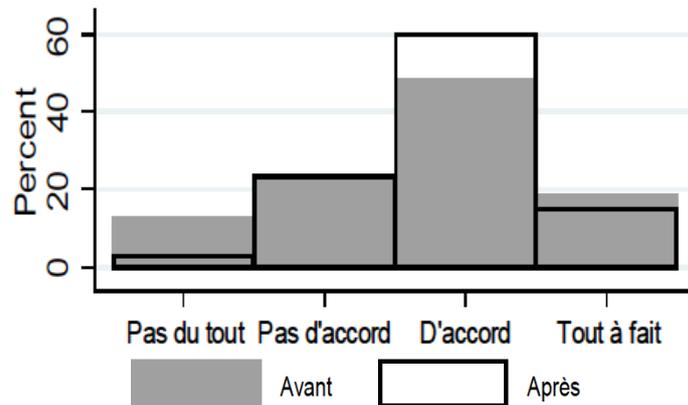
3.6. Augmentation des files d'attentes et ralentissement de l'activité

Lors de la DAU des antibiotiques, le pharmacien ou le préparateur qui délivre le traitement aura possiblement une tâche supplémentaire à effectuer, celle de déconditionner des comprimés de la boîte. Si c'est le cas, les unités déconditionnées nécessaire pour respecter précisément la posologie du traitement doivent être alors insérées dans un nouveau conditionnement extérieur. Le pharmacien ou le préparateur devait également comme on l'a dit retranscrire sur une feuille les informations nécessaires pour la traçabilité de la délivrance, ainsi que remettre une notice d'information du médicament devant se trouver initialement dans la boîte d'antibiotique déconditionnée non délivrée. En plus du rajout de ces tâches manuelles, les pharmaciens ou les préparateurs ont pu être confrontés à des interrogations et des craintes des patients sur ce nouveau mode de délivrance auxquelles ils ont dû répondre. Il ne faut pas oublier également que ces nouvelles tâches peuvent avoir une conséquence sur le temps de réflexion du personnel de santé, qui doit calculer les unités à déconditionner, mais qui doit aussi penser au nouveau mode de facturation du traitement délivré. Cette DAU des antibiotiques a donc initié un nouveau protocole de délivrance pour le personnel de santé de la pharmacie ayant pour première conséquence concevable, un rallongement du temps d'exécution, au moins au début le temps de s'adapter à cette nouvelle organisation, voire tout au long de l'expérimentation du fait du rajout de certaines tâches n'existant pas lors d'une délivrance classique.

¹⁵⁸ Gothwal R, Shashidhar T. Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. CLEAN – Soil, Air, Water. 2015;43(4):479-89 ; Manzetti S, Ghisi R. The environmental release and fate of antibiotics. Marine Pollution Bulletin. 15 févr 2014;79(1):7-15.

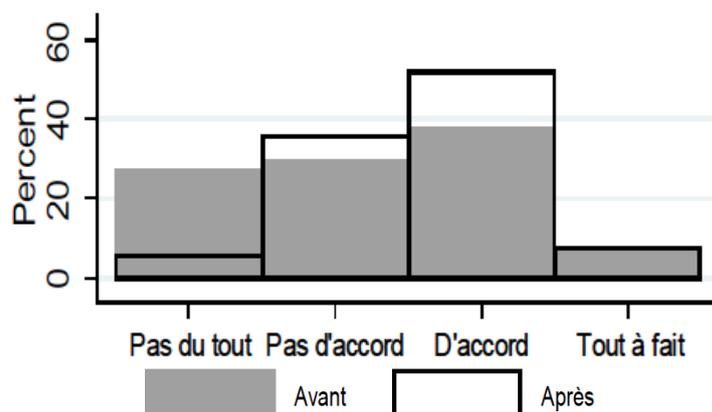
Si la DAU des antibiotiques demande un délai plus long d'accomplissement comparé à une délivrance classique, l'inquiétude des pharmaciens ou préparateurs en pharmacies de voir se produire un rallongement des files d'attente et un ralentissement de l'activité est concevable (Figure 66). D'ailleurs, deux personnes interrogées sur trois avant l'expérimentation étaient d'accord pour dire que la DAU allait entraîner une augmentation des files d'attente.

Figure 66. La DAU augmente les files d'attente (accord/désaccord)¹³¹



La réponse est plus partagée concernant le ralentissement de l'activité avec environ 56% de personnes en accord et 44% de personnes en désaccord (Figure 67). Chaque pharmacie a un afflux de patients différents, avec une patientèle et un type d'activité en découlant pouvant différer. Le nombre de postes de travail disponible pour la délivrance des traitements, ainsi que le nombre de personnels de la pharmacie, peuvent être également distincts.

Figure 67. La DAU ralentit l'activité (accord/désaccord)¹³¹



¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Il se peut donc que les pharmacies ne soient pas confrontées au même nombre de DAU et que certaines soient mieux équipées et préparées que d'autres pour absorber cette nouvelle charge de travail et donc soient moins inquiètes concernant une augmentation des files d'attente et du ralentissement de l'activité.

La proportion de personnes pensant que la DAU entraînera un ralentissement de l'activité est moins important comparée à celle pensant qu'il y aura une augmentation des files d'attente. Le fait de voir une augmentation du temps d'attente pour les patients n'est pas pour autant synonyme pour certains d'une diminution du rendement de la pharmacie. En effet, il est plus que courant de voir dans des pharmacies des patients attendre pour être servis. Les pharmaciens ou préparateurs ainsi que les patients sont habitués à ces situations. Mais pour certains pharmaciens ou préparateurs, une augmentation encore plus importante des files d'attente pourrait entraîner une situation peut être plus délicate à gérer que pour d'autres confrères ou consœurs, d'où cette crainte d'un ralentissement de l'activité. Il est certain qu'un temps plus long pour être pris en charge pour le patient est désagréable et peut amener à un mécontentement. Un mécontentement du patient est un risque de perte de clientèle, ce que cherche à éviter avant tout une pharmacie.

Aussi, une pharmacie qui serait moins bien équipée pour gérer ce flux d'attente a toutes les raisons de craindre une diminution de la qualité de service et une moindre optimisation du temps de travail à d'autres tâches essentielles également au bon rendement de la pharmacie.

3.7. Les temps nécessaires à la DAU

Il avait été demandé aux pharmaciens et préparateurs d'estimer le temps supplémentaire que représentait pour eux la DAU comparée à une délivrance classique d'un traitement antibiotique (Figure 65). Au total, environ 80% du personnel pensaient avant le début de l'expérimentation que la DAU des antibiotiques nécessiterait un temps supplémentaire à consacrer aux patients. La plupart estimait que ce temps supplémentaire serait de 25%, soit une charge de travail supplémentaire modérée. Environ une personne sur cinq estimait une augmentation de moitié du temps nécessaire pour effectuer ce mode de délivrance. Un rajout de 50% de temps supplémentaire commencerait à être non négligeable. Près de 14% du personnel estimaient même que le temps nécessaire serait doublé. Si tel était le cas, cette DAU poserait un doute sur sa compatibilité avec un rendement efficace d'activité de l'officine. Bien sûr, les ordonnances d'antibiotiques ne représentent pas la majorité des ordonnances délivrées chaque jour au sein d'une pharmacie d'officine, mais la DAU demanderait une remise en question de l'organisation et du

mode de fonctionnement de la pharmacie, chose à laquelle certaines structures sont vraisemblablement moins bien préparées ou ne souhaitent tout simplement pas s'adapter. Une part modeste des personnes interrogées (7,3%) n'a pas su déterminer si le temps de délivrance pour la DAU des antibiotiques serait plus important qu'une vente traditionnelle et un peu plus d'une personne sur dix (12,3%) pensaient que le temps serait le même. Certains pharmaciens et préparateurs pensent donc qu'il est possible que ces nouvelles tâches de la DAU soient rapidement intégrées à leur acte de délivrance sans demander un temps supplémentaire de réalisation.

Une méthode simple pour mesurer l'impact de cette DAU des antibiotiques sur le temps de délivrance a été de chronométrer indépendamment les différentes étapes de la délivrance de traitements faites de manière classique dans les pharmacies témoins et les délivrances avec une DAU dans le groupe expérimentateur. La délivrance du traitement a été décomposée en cinq étapes pour le groupe témoin avec l'accueil du patient, la lecture et l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la vérification du stock et l'acheminement des boîtes, les conseils au patient sur le bon usage du médicament et en dernier le bouclage du dossier avec les opérations informatiques et la facturation de l'ordonnance. Pour les pharmacies expérimentatrices pratiquant une DAU, deux étapes supplémentaires étaient mesurées : celle d'informer le patient sur la DAU et effectuer la signature du consentement, et celle de décompter le nombre exact d'unités d'antibiotiques à dispenser et la division éventuelle du conditionnement (Tableau 10).

3.7.1. Comparaison des temps totaux de délivrance

Lorsque l'on compare les temps totaux en secondes entre une DAU (avec ou sans déconditionnement) et une délivrance classique, on observe un temps supplémentaire de 179 secondes, soit environ trois minutes. Cette différence est très fortement significative (p -value < 0,001). Une délivrance classique dure en moyenne sept minutes et demie contre environ dix minutes et demie pour une DAU des antibiotiques. La DAU des antibiotiques ajoute donc bien un temps supplémentaire, d'environ 40%. On ne note aucune différence significative de temps entre les deux modes de délivrances pour des étapes comme l'accueil du patient, la lecture et l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, ou encore l'information et le conseil nécessaire au bon usage du médicament. Le temps identique accordé au patient sur le bon usage du médicament vient renforcer l'idée que la DAU des antibiotiques n'est pas un frein ni un obstacle pour continuer à accompagner le patient avec la même qualité de conseils et corrèle le ressenti des patients pour lesquels aucune différence n'était observé entre le groupe témoin et le groupe expérimentateur concernant le type de conseil apporté.

Tableau 10. Décomposition du temps consacré à la délivrance d'antibiotiques¹³¹

Étapes (en secondes)	Pharmacies			P-value
	Ensemble	Expérimentatrices	Témoins	
Accueil du patient et lecture de la carte vitale [D1-D9]	31 [5-60]	29 [5-60]	36 [6-60]	0,201
Lecture et analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale [D1-D9]	85 [20-180]	86 [20-180]	83 [20-180]	0,717
Information du patient sur la DAU et signature du consentement [D1-D9]	143 [45-300]			
Vérification des stocks et acheminement des boîtes au comptoir [D1-D9]	87 [30-180]	81 [30-180]	104 [30-300]	0,007
Décompte du nombre exact d'unités d'antibiotiques à dispenser et division éventuelle du conditionnement [D1-D9]	87 [30-180]			
Informations et conseils nécessaires relatif au bon usage du médicament [D1-D9]	121 [45-180]	119 [40-180]	128 [60-300]	0,291
Bouclage du dossier, opération informatique et facturation [D1-D9]	83 [30-180]	79 [30-180]	93 [45-180]	0,067
Temps total passé à délivrer l'antibiotique [D1-D9]	577 [250-975]	623 [285-1020]	444 [216-900]	0,000
Observations	368	274	94	

L'intervalle [D1-D9] a pour bornes le premier et le neuvième décile. Ainsi, [D1-D9]= [5-60] signifie que 10% des délivrances d'antibiotiques ont eu un temps d'accueil du patient et de lecture de la carte vitale inférieur à 5 secondes et que 10% ont eu un temps supérieur ou égal à 60 secondes.

Pour deux étapes, on observe une différence de temps entre les deux modes de délivrance : la vérification des stocks et l'acheminement des boîtes au comptoir ainsi que le bouclage du dossier et les opérations informatiques de facturation. On se rend compte que pour les pharmaciens ou préparateurs effectuant une DAU, ces tâches sont de manière surprenante plus rapidement effectuées. Ces observations sont rassurantes puisque cela démontre que même si la DAU des antibiotiques rajoute un temps supplémentaire pour les nouvelles tâches n'existant pas dans une délivrance classique, elle ne rallonge pas pour autant les autres étapes habituelles de la dispensation du traitement.

La vérification du stock et l'acheminement des boîtes a donc été plus rapide lors de DAU des antibiotiques d'environ 23 secondes en moyennes.

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Le personnel de la pharmacie a peut-être eu tendance à vouloir compenser le temps perdu par les nouvelles tâches de la DAU en accélérant ses mouvements pour aller chercher et ramener les boîtes de médicaments. Une autre possibilité serait que les pharmacies ont modifié l'organisation du rangement du stock de médicaments antibiotiques. Par exemple en privatisant un tiroir pour les antibiotiques concernés par l'expérimentation permettant une distinction et un accès simplifié à ces boîtes. Quelle que soit la raison pour laquelle ce temps a été raccourci, cela prouve que ces pharmacies ont réussi à s'adapter au stockage de boîtes déconditionnées en trouvant un nouveau mode de gestion du stockage ou n'ont tout simplement pas rencontré de problèmes à ceux que des boîtes soient déconditionnées et stockées parmi les rangements classiques déjà présents.

Au niveau du bouclage du dossier, des opérations informatiques et de la facturation, un gain de 14 secondes a été mesuré en moyenne pour les pharmacies effectuant une DAU des antibiotiques. Un aspect change avec la DAU, celui de la facturation du dossier de l'ordonnance du patient. Comme dit précédemment, les honoraires de dispensations restent identiques mais ce qui change est la facturation du nombre précis de comprimés d'antibiotiques délivrés et non un nombre de boîtes.

Lors d'un déconditionnement de boîtes le pharmacien ou le préparateur procédera à une facturation informatique comme pour une délivrance déconditionnée de médicaments stupéfiants : il devra mentionner d'abord le nombre de boîtes nécessaires à utiliser, pleines et déconditionnées, pour parvenir au nombre d'unités souhaitées, puis ensuite mentionner précisément le nombre de comprimés délivrés. Cette manière de procéder semblerait donc ne pas rajouter du temps à la facturation voire peut être même en gagner.

3.7.2. Temps liés au déconditionnement et à la délivrance du nombre requis de comprimés

Une des étapes nouvelles pour la DAU des antibiotiques comparée à une délivrance classique était donc le calcul du nombre d'unités nécessaires au traitement antibiotique et le déconditionnement de la boîte lors des situations y obligeant. En moyenne le temps mis pour effectuer ce calcul et la division des comprimés était d'environ une minute et trente secondes (87 secondes précisément). Ce temps est inévitable. Pour les 10% de délivrances les plus courtes, ce temps n'a pas excédé trente seconde ; pour les 10% les plus longues, ce temps a été supérieur ou égal à trois minutes. Un rajout de 87 secondes pour la DAU des antibiotiques ne paraît pas exagéré. Tout d'abord, la délivrance d'antibiotique ne demande pas systématiquement un déconditionnement des boîtes. On peut également supposer qu'à force d'appliquer ce type de DAU, les personnels de la pharmacie gagneront en efficacité selon un traditionnel mécanisme

d'apprentissage et pourront optimiser encore de quelques secondes ce temps consacré au déconditionnement. Il serait également intéressant de réfléchir à la capacité ou non des préparateurs et pharmaciens à utiliser ce temps supplémentaires passé à manipuler les boîtes, pour débiter certains conseils sur le bon usage du médicament, ce qui réduirait le temps nécessaire par la suite pour donner les informations nécessaires au bon usage du médicament.

3.7.3. Temps requis par l'information du patient sur la DAU

L'autre tâche nouvelle apportée par la DAU était donc l'information du patient sur la DAU et sur la signature du consentement. En moyenne le temps pris pour cette étape était de deux minutes et demie (143 secondes précisément). C'était l'étape durant le plus de temps parmi toutes les étapes chronométrées des délivrances antibiotiques. Cependant la durée de cette étape est autant rattachée aux tâches de la DAU qu'au contexte d'expérimentation d'une étude. Si la DAU des antibiotiques venait à être mise en place de manière permanente en France, cette étape serait totalement supprimée. Les pharmaciens ou préparateurs n'auraient plus à faire signer de formulaire de consentement aux patients puisque ce mode de délivrance deviendrait usuel. La DAU des antibiotiques serait une nouveauté pour la plupart des patients et la présentation de ce nouveau mode de délivrance serait nécessaire la première fois. Comme pour les pharmaciens, on peut envisager que des effets d'apprentissage, concernant les patients cette fois-ci, rendront ces derniers plus efficace dans le temps requis par l'assimilation et la compréhension des consignes relatives à la DAU, le temps d'information étant vraisemblablement appelé à s'amenuiser au cours du temps et au fil des expériences de DAU.

Lorsque l'on compare les opinions des pharmaciens et préparateurs après une année d'expérimentation sur le ralentissement de l'activité et l'augmentation des files d'attentes, les observations faites sur le rallongement du temps nécessaire pour effectuer une DAU se confirment puisque sont légèrement plus nombreux encore à répondre positivement à cet opinion (Figure 56). Ils étaient environ 73% à être d'accord ou tout à fait d'accord contre 66% auparavant. Les pharmaciens ou préparateurs, qui étaient 13% à ne pas être du tout être d'accord avec cette augmentation des files d'attentes avant l'expérimentation, n'étaient plus que 3% à répondre de manière identique un an après.

Alors qu'avant le début de l'expérimentation une majorité du personnel de la pharmacie pensait que la DAU ne provoquerait pas un ralentissement de l'activité, cet avis s'est inversé suite à la mise en place de l'expérimentation (Figure 57). Environ 58% du personnel ayant répondu à l'enquête a ressenti un ralentissement de l'activité. Comme pour la question sur les files d'attentes, une grande partie du personnel qui avait répondu ne pas être du tout d'accord a

vu son opinion changer, puisque les répondants n'étaient plus qu'environ 6% à le penser contre 27% un an auparavant.

D'après l'enquête auprès des pharmaciens et préparateurs ayant participé à l'expérimentation, cette DAU aurait bien un effet négatif sur le temps d'attente des patients au sein de la pharmacie et sur le rendement d'activité. Mais si la DAU des antibiotiques sortait du cadre de l'expérimentation et devenait chose courante, d'après les temps mesurés de l'enquête, le temps supplémentaire pourrait être bien plus limité. On passerait de trois minutes et cinquante secondes en plus à seulement une minute et vingt-sept secondes.

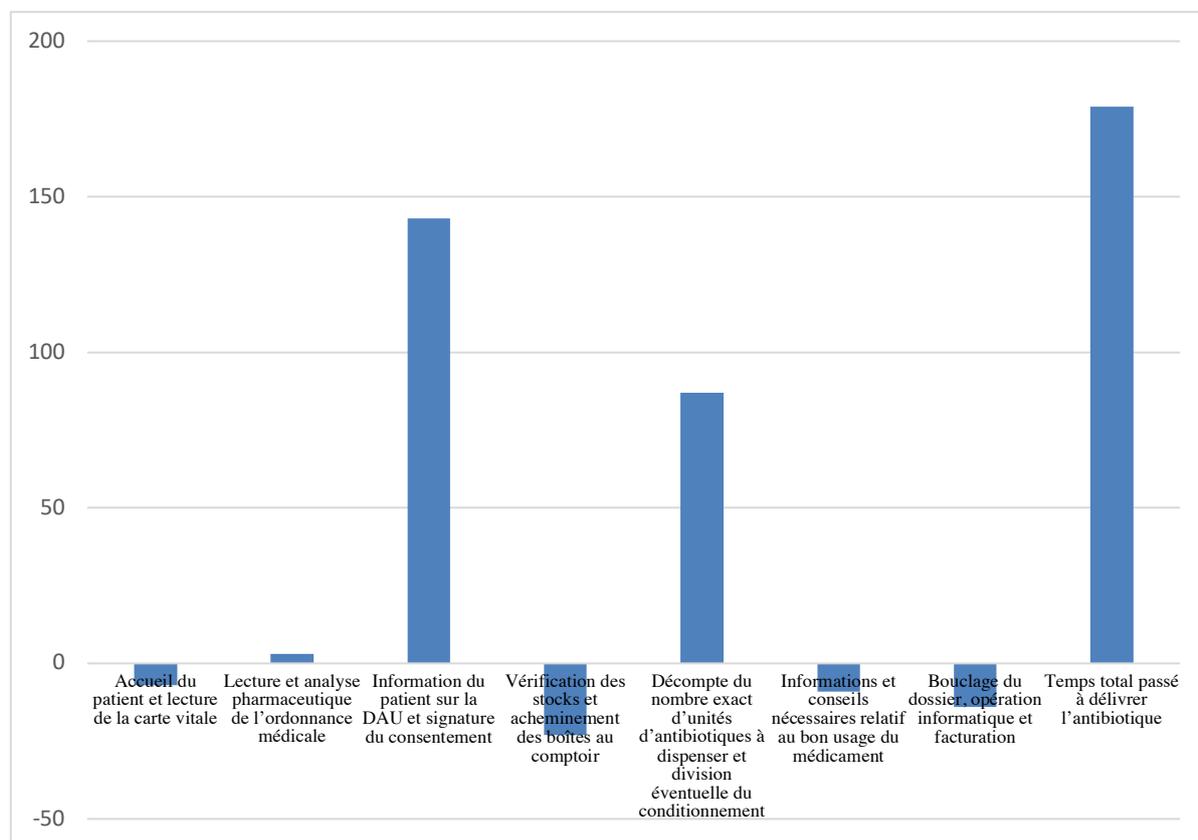
L'examen des écarts enregistrés sur chacune des sept activités, cinq communes à la DAU et à la délivrance ordinaire (accueil et lecture de carte vitale, lecture et analyse de l'ordonnance, vérification des stocks et circuit des boîtes au sein de l'officine, informations et conseils, bouclage du dossier et facturation) et deux spécifiques à la DAU (information du patient et consentement, décompte des comprimés et déconditionnement), révèlent que les seuls temps supplémentaires significatifs sont justement ceux spécifiques à la DAU (Figure 68). Pour les activités communes, il y a au pire un léger excédent de temps requis (pour la lecture et l'analyse de l'ordonnance), au mieux une économie de temps (pour les quatre autres activités).

Dans les étapes décrites et chronométrées, il n'est toutefois pas précisé la transcription des consignes d'étiquetages (nom de la spécialité délivrée, le dosage, la forme pharmaceutique, le numéro d'enregistrement informatique de la spécialité etc.) sur le support papier devant accompagner toute unité déconditionnée dans un souci de traçabilité et de reconnaissance du traitement pour le patient. Cette tâche, si elle n'a pas été prise en compte dans la durée des DAU, ajouterait certainement un nouveau temps supplémentaire. Mais si tel est le cas, cette tâche, dépendant du protocole de l'expérimentation, pourrait également être supprimée par la suite. Un système d'étiquetage informatisé contenant toutes les informations de lisibilité et de traçabilité du traitement pourrait être mis en place comme on peut le voir pour la préparation des piluliers dans certaines pharmacies pour les patients en établissement de soin. L'instauration de ce modèle d'étiquetage demanderait néanmoins pour la plupart des pharmacies un investissement matériel et logistique pour lequel elles ne sont a priori pas préparées.

La DAU pourrait donc imposer un temps supplémentaire plus limité que celui estimé si une adaptation des pratiques de la DAU était faite avec les conditions réelles de délivrance. Si la DAU des antibiotiques venait à être adoptée dans le code de la santé publique comme an-

noncé au 1er janvier 2022 et rentré dans les mœurs de la population, le temps d'attente supplémentaire des patients pourrait également devenir chose courante, et être beaucoup mieux accepté ¹⁵⁹.

Figure 68. Synthèse des écarts (en secondes) de temps nécessaires à la délivrance des antibiotiques, avec et sans DAU¹³¹



Une différence positive indique que la DAU nécessite plus de temps que la délivrance ordinaire des antibiotiques.

Cependant, toutes les pharmacies n'auront pas les mêmes capacités humaines, financières et matérielles d'adaptation. Même si l'impact sur l'allongement des files d'attente est moins à craindre, certaines pharmacies pourraient en pâtir de manière plus importante que d'autres et observer un ralentissement de l'activité, comme cela semble être le cas pour plus d'une pharmacie sur deux après une année d'expérimentation.

Le temps de travail d'un pharmacien ou d'un préparateur en pharmacie ne se résume pas simplement au comptoir lors du service au patient. Le temps passé en plus pour ces DAU et la nouvelle organisation pouvant être mise en place pour s'adapter au nouveau flux de patient

¹⁵⁹ Assemblée Nationale. Amendement n°1400 au projet de Circulaire relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire. 2274 nov 20, 2019. Accessible à: <http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2274/CION-DVP/CD1400>

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

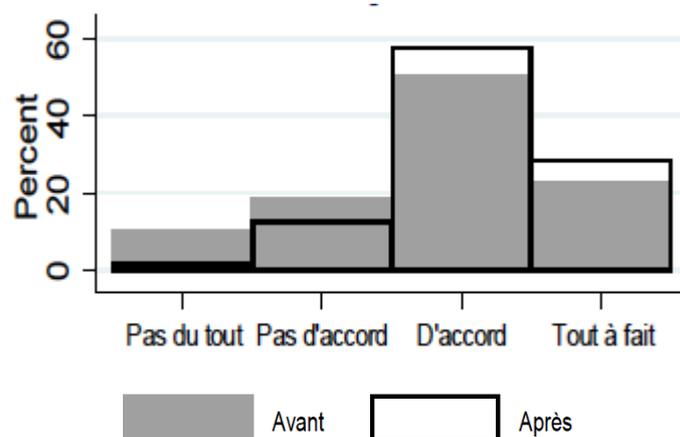
risque de réduire le temps consacré à d'autres tâches d'activités et de gestion de l'officine et avoir des conséquences sur le rendement de l'officine à plus ou moins long terme.

Encadré 8. Impact de la DAU sur les temps de délivrance

Majoration du temps de délivrance d'une minute et 27 secondes en moyenne
 Pas de temps supplémentaire requis pour les tâches habituelles (analyse de l'ordonnance, acheminement des boîtes, information, conseil, facturation)
 Majoration du temps imputable au déconditionnement des boîtes et à l'information spécifique à la DAU

3.7.4. Rangement supplémentaire pour la pharmacie et problèmes de gestion de stock
 Parmi les bouleversements apportés par la DAU des antibiotiques au sein de l'organisation des pharmacies d'officines ressortent le problème de la gestion des stocks et l'allongement du temps pour ranger les antibiotiques. Pour rappel, ce sont les deux inconvénients cités en premier lieu par le personnel de la pharmacie interrogé. Avant le début de l'expérimentation, environ 74% des pharmaciens et préparateurs pensaient que la DAU entraînerait des problèmes de gestion des stocks (Figure 69). 70,97% du personnel étant favorables à la DAU l'ont cité ainsi que 87,18% de ceux qui y étaient défavorables. Mais la DAU des antibiotiques n'apporterait pas réellement une nouvelle gestion des stocks, ou tout du moins, pas en entière partie.

Figure 69. La DAU augmente les problèmes de gestion des stocks (accord/désaccord)¹³¹



Certains médicaments classés comme stupéfiants doivent être délivrés selon le nombre exact d'unités prescrites, sans surplus et il est donc possible comme pour la DAU des antibiotiques de se retrouver avec un déconditionnement de boîtes, le restant de la boîte étant

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

par la suite remis en stock. Lors de la délivrance des stupéfiants, lorsque la boîte est scannée, le logiciel demande le nombre exact d'unités délivrées, afin de pouvoir ensuite déterminer précisément le reliquat de boîtes entières en stock, plus le nombre d'unités déconditionnées. Lorsque l'on consulte la fiche produit d'un de ces médicaments stupéfiants, le stock affiché indique le nombre de boîtes entières, ainsi que le nombre d'unités déconditionnées. Il arrive donc au pharmacien de devoir gérer le stock de produits déconditionnés. Lorsque l'on consulte la fiche de tout autre produit, le stock reste exclusivement affiché en nombre de boîtes. Mais un paramétrage informatique du logiciel pourrait permettre de visualiser de la même manière que les médicaments stupéfiants, le stock des médicaments antibiotiques concernés par la délivrance à l'unité.

Cependant, une différence existe entre la délivrance des médicaments stupéfiants et celle des antibiotiques, qui peut compliquer la gestion du stock des médicaments antibiotiques lorsqu'ils sont délivrés à l'unité. Il faut savoir que lorsque l'on délivre des médicaments stupéfiants, si une boîte doit être déconditionnée, on ne facture pas à l'unité de médicament délivrée, contrairement à la délivrance à l'unité des antibiotiques. A partir du moment où une boîte est déconditionnée et délivrée partiellement, elle est facturée comme si elle avait été délivrée entièrement. On facture au nombre de conditionnements utilisés. Il peut donc arriver qu'une boîte entamée déconditionnée soit délivrée et facturée une nouvelle fois pour une nouvelle délivrance. Et si cette boîte déconditionnée venait à périmer, cela ne représenterait pas en soit une perte financière pour la pharmacie puisque l'achat de la boîte aura déjà été rentabilisé par la première facturation. De ce fait, lors des commandes suivantes aux grossistes, les restants de boîtes et les unités restant à l'intérieur qui sont peu nombreux ne seront pas pris en compte.

Or, pour l'expérimentation de la délivrance à l'unité des antibiotiques, la facturation se fait selon le nombre d'unités délivrées. Si des unités venaient à périmer, cela représenterait une perte financière pour la pharmacie. Il est rare de voir des antibiotiques périmer. Cependant, la délivrance des antibiotiques et leur déconditionnement seront beaucoup plus nombreux que des ceux de médicaments stupéfiants. Au niveau de la gestion du stock et lors des commandes, cela demandera un effort supplémentaire car le pharmacien sera contraint de prendre en compte toutes les unités déconditionnées stockées et donc les ventes en termes de boîtes et d'unités déconditionnées vendues.

Dans cette gestion du stock, la crainte de l'équipe officinale peut se porter également sur les erreurs d'inventaire. Il faut savoir que les erreurs de stocks en pharmacie constituent un

événement rare et peuvent avoir des origines diverses : erreur dans la préparation d'une commande ou à sa réception, erreur à la délivrance ou à la facturation, pertes de boîtes, etc. Ces erreurs de stocks concernent des quantités parfois faibles, parfois plus élevées, indépendamment de la taille de la pharmacie.

Une bonne gestion des stocks est primordiale afin de réduire le nombre de produits manquants à récupérer plus tard par les patients, de ventes perdues ou encore le nombre de médicaments périmés, afin d'optimiser l'activité et la qualité de service de la pharmacie. Le simple fait de devoir facturer informatiquement à l'unité les médicaments peut être une source d'erreur. Les manipulations informatiques de facturation, la manipulation des boîtes et la découpe des blisters, le calcul des unités nécessaires, l'oubli d'une unité dans une boîte considérée comme vide, ou encore des blisters hors de leurs boîtes pouvant s'égarer dans les tiroirs peuvent être des causes d'erreur de stocks et de perte matérielle. Il peut donc paraître légitime que des pharmaciens ou des préparateurs s'inquiètent d'un changement d'organisation dans la gestion du stock, quel qu'il soit.

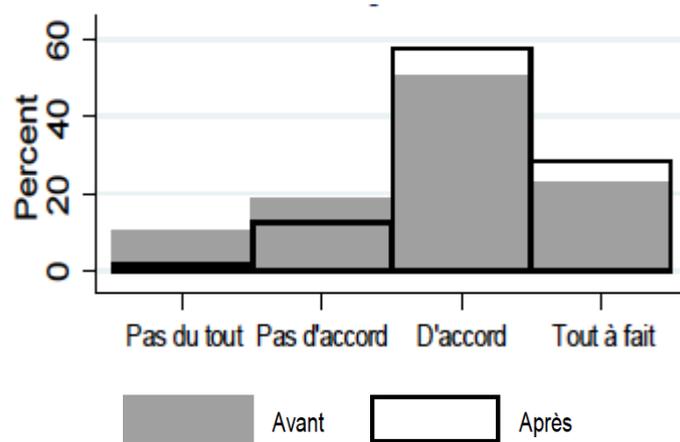
Pour de grandes pharmacies, on peut penser que les erreurs de stocks auront peu d'impact sur la qualité du service au patient, car les stocks d'antibiotiques seront importants et il n'y aura jamais de produits manquants. Mais pour des pharmacies plus petites et ayant une gestion de stock plus limitée quantitativement, ces erreurs pourraient mener à des ruptures de stock et mécontenter les patients qui seraient obligés de revenir pour obtenir le complément de leur traitement.

Le contrôle du stock sera également plus délicat. Pour des antibiotiques comme l'Amoxicilline associé à l'Acide Clavulanique, des dizaines de boîtes peuvent être en stock. Il est déjà laborieux de compter et vérifier le stock de médicaments avec un nombre de boîtes important, il le serait plus encore avec des boîtes déconditionnées dans lesquelles il faudrait vérifier le nombre d'unités restantes et ensuite additionner. La gestion de stock est un véritable point dur pour les pharmacies. Il faut éviter les périmés, adapter au maximum son stock à la délivrance des patients pour réduire les manquants, répondre à des besoins particuliers de certains patients souhaitant un laboratoire en particulier. Additionné au temps requis par la gestion des ruptures de médicaments de plus en plus fréquentes, le temps consacré aux commandes et au contrôle des stocks peut considérablement se rallonger. Le pharmacien ne souhaitera pas compliquer encore plus sa gestion de stock délicate.

Ces craintes se sont confirmées par la suite puisqu'un an après l'expérimentation, 85% du

personnel de la pharmacie étaient d'accord pour dire que la DAU génèrait des problèmes de gestion des stocks contre 74% auparavant (Figure 69). Mais ces problèmes de gestion des stocks s'accompagneraient également d'un rangement supplémentaire pour la pharmacie. Environ 74% des personnes interrogées communiquaient cet opinion avant l'expérimentation, opinion qui s'est confirmé après un an d'expérimentation puisque environ 77% du personnel répondait encore positivement à celui-ci (Figure 70).

Figure 70. La DAU engendre un rangement supplémentaire pour la pharmacie (accord/désaccord)¹³¹



La première action évidente qui nécessitera un temps supplémentaire de rangement pour l'équipe officinale est celle de ramener les boîtes déconditionnées entamées à leur lieu de rangement. Le changement d'organisation du rangement des boîtes antibiotiques pourrait être également une cause du rallongement du temps consacré à cette tâche. De manière classique, les boîtes antibiotiques sont rangées dans un tiroir avec possiblement un ordre de rangement en fonction de la date de péremption dans leur compartiment. Mais avec la DAU des antibiotiques, si les boîtes déconditionnées sont remises dans les tiroirs de rangement mélangées aux boîtes non entamées, le personnel de la pharmacie aura du mal à distinguer les boîtes entières de celles qui ne le sont pas.

Il sera donc sûrement préférable pour ne pas perdre de temps à préparer et acheminer le traitement au comptoir, de prévoir séparément un compartiment pour les boîtes entamées et un pour les boîtes neuves. Cependant, les boîtes ayant subi un déconditionnement n'auront pas systématiquement le même nombre d'unités restantes. Lorsqu'une boîte est déconditionnée comme par exemple pour les stupéfiants, la plupart du temps le pharmacien ou le préparateur

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

écrira sur le dessus de la boîte le nombre d'unités restantes et la date du déconditionnement pour la traçabilité. Même si les boîtes déconditionnées sont réunies ensemble, en fonction de la posologie et de la durée du traitement, les unités restant dans une boîte déconditionnée ne suffiront peut être pas. Le pharmacien ou préparateur devrait alors prendre plusieurs boîtes déconditionnées. Ceci requerrait du temps supplémentaire pour l'acheminement de boîtes, la vérification des quantités, mais également complexifierait la retranscription des données de traçabilité si les dates de péremptions et les numéros de lots sont différents.

Une solution qui paraît possible pour identifier rapidement la boîte déconditionnée avec le nombre d'unités restantes nécessaire à l'intérieur serait de prévoir un compartiment de rangement dans les tiroirs pour chaque quantité d'unités restantes possibles dans les boîtes. Ce mode de rangement demanderait évidemment une gestion de rangement supplémentaire mais permettrait d'optimiser au mieux le stock des boîtes déconditionnées et faciliterait l'acheminement des boîtes pour le personnel de la pharmacie.

Une situation qui serait également synonyme de rangement supplémentaire ou, du moins, de modification de l'organisation du rangement des boîtes, est celle des pharmacies possédant un robot automate pour le stockage et le cheminement des boîtes. Le transport de boîtes déconditionnées et de blisters découpés semblent avec un robot automate. La pharmacie sera donc sûrement amenée à revoir le stockage des antibiotiques et les stocker hors du robot comme d'autres produits plus volumineux incompatibles.

D'autres pharmacies stockent les médicaments les plus délivrés près des comptoirs sur des étagères à portée de main des pharmaciens et des préparateurs afin d'optimiser le temps de préparation de l'ordonnance et de maintenir un contact permanent avec le patient. Là encore une adaptation du rangement des boîtes sera nécessaire. Avec l'accumulation des boîtes déconditionnées, un emplacement plus important sera nécessaire si les préparateurs et pharmaciens souhaitent stocker ces boîtes au même endroit.

Quelle que soit l'organisation des pharmacies, le stockage des boîtes déconditionnées nécessitera une adaptation de l'aménagement des lieux de rangement et donc du temps pour effectuer cette tâche. Si les pharmacies souhaitent minimiser au mieux le nombre de boîtes déconditionnées, une remise en stock rigoureuse et précise demandera plus d'application et également plus de temps. Le temps de rangement supplémentaire pourrait être l'une des raisons du ralentissement de l'activité et de l'augmentation des files d'attentes observés par les pharmaciens et préparateurs.

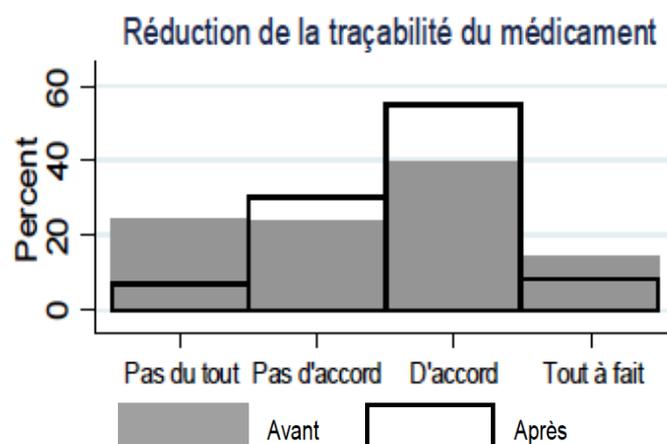
Mais, une nouvelle fois, cette nouvelle organisation de la pharmacie et l'impact sur son activité sont pharmacie-dépendantes. Pour des pharmacies avec un effectif important, il sera plus simple d'affecter certaines personnes à la réalisation d'un nouveau mode de rangement. Pour une pharmacie avec un effectif plus faible, si la mobilisation exclusive de personnel à la mise en place d'une nouvelle organisation de rangement est impossible, cette adaptation demandera plus de temps à être effective, ou réduira la disponibilité de personnel au comptoir avec un risque de réduction de cette activité.

A terme, les pharmacies auront toutes réussi à mettre en place une nouvelle organisation de rangement, mais cette adaptation peut avoir un coût sur l'activité de la pharmacie justifiant l'inquiétude des pharmaciens et préparateurs interrogés. Et des interrogations peuvent également subsister pour la suite de l'activité. Ce temps de rangement supplémentaire sera-t-il réellement compensé sur le long terme par une amélioration de la préparation et de l'acheminement des ordonnances d'antibiotiques ? Les pharmacies n'ont pas les mêmes capacités pour faire face à ce nouveau modèle d'activité et certaines pourraient sur du long terme avoir plus de mal à fournir des efforts supplémentaires face à de nouvelles contraintes.

3.7.5. Réduction de la traçabilité du médicament

Avant le début de l'expérimentation environ 55% du personnel étaient d'accord pour dire que la DAU des antibiotiques amènerait à une réduction de la traçabilité des médicaments. Après un an d'expérimentation ils étaient un peu plus nombreux encore à observer ce phénomène, puisque environ 63% y répondaient favorablement (Figure 71).

Figure 71. La DAU réduit la traçabilité du médicament (accord/désaccord)¹³¹



¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

Comme dit précédemment, ce mode de délivrance à l'unité peut déjà avoir un impact sur la traçabilité des médicaments lorsque ceux-ci sont stockés au domicile du patient sans retranscription complète des informations de numéro de lot et de date de péremption. Mais une incompatibilité se pose avec le déconditionnement des boîtes antibiotiques et la nouvelle sérialisation des boîtes de médicament.

Même si les pharmaciens et préparateurs respectent la législation des délivrances de médicaments, il sera par exemple impossible au patient d'avoir la certitude que la boîte déconditionnée qui n'a pas plus de dispositif d'inviolabilité soit restée stockée à la pharmacie et ne soit pas une boîte ramenée par un patient, que le pharmacien ou le préparateur déciderait de délivrer à nouveau de manière illégale. De plus, si une boîte est déconditionnée, celle-ci ne sera donc pas scannée par son code data-matrix puisque la facturation informatique se fera manuellement avec un code-produit ou un libellé spécifique. Mais si le pharmacien ou le préparateur ne bipe pas cette boîte, il n'aura alors aucune certitude de l'authenticité de celle-ci. Dans le cas inverse, si la boîte était scannée avant d'être supprimée de la facturation et déconditionnée, cela rajouterait une manipulation supplémentaire comparée à une délivrance classique.

Le maintien de la traçabilité des médicaments dépendra également du respect des bonnes pratiques de manipulation du personnel lors du déconditionnement des boîtes. Comme on l'a dit, si le conditionnement initial extérieur n'est pas conservé comme cela est préconisé et que la partie restante de blister ne contient plus également les informations d'identification, il sera impossible de conserver une quelconque traçabilité du médicament. Des erreurs de délivrances peuvent survenir à la pharmacie, et il n'est pas impossible que des erreurs de manipulations puissent également se produire, encore plus lors de l'apprentissage de nouveaux modes opératoires de délivrance.

Une autre situation épineuse pouvant se poser pour les patients est celle de la notice d'information. Lorsque des unités sont déconditionnées lors de la délivrance, elles sont remises dans un nouveau conditionnement avec une notice d'information également, identique à celles retrouvées dans des boîtes non déconditionnées, afin de maintenir le même accès d'informations aux consommateurs du médicament. Les pharmaciens et préparateurs en pharmacie craignent peut-être que la conservation de cette notice libre dans un nouveau conditionnement soit plus délicate que lorsque celle-ci se retrouve de manière classique dans une boîte, à cause des risques anticipés d'égarement. Lors de l'enquête téléphonique auprès des patients ayant parti-

cipé à l'expérimentation, 60% des patients répondants disaient ne plus posséder la notice d'information du médicament. Les cas de patients n'ayant plus de notice étaient justement plus nombreux chez ceux ayant eu un déconditionnement de leur traitement, puisque 64% d'entre eux n'en possédaient plus, alors que chez les patients des pharmacies témoins seulement 51% n'étaient plus en possession de cette notice (p-value=0,004). Cependant, parmi tous ces patients n'ayant plus la notice du médicament, la quasi-totalité (97,5%) affirmaient l'avoir volontairement jetée lorsque leur traitement s'est terminé. Les patients ne semblent donc pas réellement rencontrer de difficultés dans la conservation de cette notice d'utilisation du médicament remise hors d'une boîte.

Un risque peut toutefois persister comme pour la retranscription des informations de traçabilités de la boîte de médicament : celui de l'oubli par le personnel de la pharmacie de la remise de cette notice d'information, mais ce risque est indépendant des manipulations et du comportement des patients.

Ces particularités de la DAU des antibiotiques exposent cependant à des risques d'erreur de manipulation de la part du personnel de la pharmacie, qui n'existent pas lors d'une délivrance classique. Elles remettent également en question la compatibilité des conditionnements actuels des médicaments avec ce mode de délivrance. La remise de nouveaux consommables pour délivrer les unités déconditionnées et l'accompagnement systématique par une notice d'information imprimée représente un coût supplémentaire pour la pharmacie mais aussi une augmentation de la consommation de papier et donc de déchets potentiels. Si la DAU venait à être mise en place à long terme et à prendre plus d'ampleur en ne concernant plus seulement les antibiotiques mais tous les médicaments éligibles, les officines ne souhaitent pas être les seules à devoir absorber tous ces changements et être les seules à supporter les coûts d'organisation occasionnés dans la perspective de l'atteinte d'un objectif de santé publique pour lequel tous les acteurs concernés (industriels, officines, prescripteurs, patients, régulateur du champ sanitaire) doivent se mobiliser. En outre, cela obligerait les industriels pharmaceutiques à repenser leur production de boîtes, en fabriquant des conditionnements unitaires adaptés à la DAU des médicaments et permettant de garantir tout autant la sécurité et la traçabilité des produits. A ce sujet, Anne Carpentier directrice des Affaires pharmaceutiques du syndicat Les entreprises du

médicament (LEEM), prévenait du risque de « fragilisation » et de « tension » de l'approvisionnement en médicaments que cela pourrait engendrer ¹⁶⁰. Une autre solution de conditionnement pour les pharmacies serait alors celle de conditionnements en vrac, comme c'est le cas aux Etats-Unis ou au Canada par exemple. Les pharmacies y commandent les médicaments sous formes de flaconnages de dizaines ou centaines de comprimés dans lesquels sont ensuite piochées les unités nécessaires pour la durée du traitement. Mais ce type de conditionnement rendrait obsolètes toutes les études de stabilité des médicaments notamment en terme d'exposition à la lumière ou l'humidité, habituellement protégés par des blisters et forcerait là aussi les industries pharmaceutiques à recommencer toutes ces études. Ce système de conditionnement en vrac soulèverait aussi à son tour des contraintes avec le système actuel d'activité des pharmacies françaises. Au Canada par exemple, des techniciens sont employés exclusivement pour préparer les traitements à l'unité. En France, les pharmaciens et préparateurs ont des tâches multiples. Certaines grosses enseignes ont déjà la possibilité d'attribuer leurs préparateurs en pharmacie à la préparation de piluliers par exemple pour des maisons de retraites. Mais d'autres pharmacies, de taille plus modeste, n'auront pas la possibilité d'attribuer exclusivement à certains employés ces tâches. Cela impliquerait une réorganisation profonde du travail de la pharmacie afin de pouvoir répondre à ces nouvelles pratiques qui viendraient se cumuler avec celles déjà présentes. Ces pratiques nécessiteraient de plus un nouvel aménagement de la surface de l'officine avec la mise en place d'un espace réservé, du matériel approprié et avec des conditions d'hygiène strictes.

Dans un contexte économique déjà compliqué pour les pharmacies (depuis 2009, 1625 pharmacies ont cessé leur activité dont 219 en 2019 et 228 en 2018, représentant les chiffres les plus importants en dix ans) ¹⁶¹, impactées par la baisse des prix des médicaments dues aux lois de financement de l'assurance maladie, la concurrence des prix de plus en plus prononcée en parapharmacies avec l'augmentation de groupements pharmaceutiques ou encore la désertification médicale dans certaines régions, cette organisation risquerait de fragiliser encore plus les petites structures officinales. Or ce sont ces petites structures dont l'évolution du chiffre d'affaires est la moins importante, voire tend à diminuer, faisant peser des menaces de fermeture

¹⁶⁰ Thelliez B. Vente à la découpe. Le Pharmacien de France. n°1318. mars 2020;26-8.

¹⁶¹ Ordre National des Pharmaciens. Démographie des pharmaciens. Panorama au 1er janvier 2020.. Paris: Ordre National des Pharmaciens; 2020. Accessible à: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/506716/2312914/version/1/file/LA-DEMOGRAPHIE-2020.pdf>

¹⁶² : parmi les pharmacies ayant cessé leur activité en France, 70% possédaient un chiffre d'affaires inférieur à un million d'euros (le chiffre d'affaires moyen d'une officine en France est de l'ordre de 1,5 million d'euros ¹⁶³).

3.8. Impact économique de la DAU des antibiotiques

3.8.1. DAU et dépenses d'Assurance-Maladie

L'expérimentation de la DAU des antibiotiques assortissait un objectif de santé publique : permettre une réduction et une amélioration de l'utilisation des antibiotiques afin de lutter contre les phénomènes de résistances bactériennes, d'un objectif d'efficacité allocative : contribuer à court terme et à moyen-long terme à réduire les dépenses d'Assurance-Maladie. Concernant ce second objectif, les économies à court terme découlent directement de la délivrance maîtrisée des antibiotiques auprès de la population ; les économies à moyen terme sont générées par la meilleure utilisation des antibiotiques devant améliorer le soin et la prise en charge des patients et celles à long terme, plus délicates à évaluer, proviennent du coût évité des antibiorésistances. Lors du début de l'expérimentation, deux tiers des personnels des pharmacies soutenaient l'idée que la DAU contribuerait à faire réaliser des économies à l'Assurance-Maladie, une proportion confortée à l'issue de l'expérimentation où près de 72% continuait d'avancer cette idée (Figure 72).

Figure 72. La DAU fait réaliser des économies à l'Assurance-Maladie (accord/désaccord)¹³¹



¹⁶² KPMG. Pharmacies: moyennes professionnelles 2019. Paris: KPMG; 2020 p. 51. Accessible à: <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/fr/pdf/2019/09/fr-etude-moyennes-professionnelles.pdf>; Fiducial. Bilan économique de l'officine - décryptage des premières tendances pour 2019 avec FIDUCIAL. www.fiducial.fr. 2020. Accessible à: <https://www.fiducial.fr/Pharmacie/Comptabilite-et-gestion-de-votre-pharmacie/Bilan-economique-de-l-officine-decryptage-des-premieres-tendances-pour-2019>

¹⁶³ Lentschner K. Nombre record de fermetures de pharmacies en 2018. Le Figaro.fr. 2019. Accessible à: <https://www.lefigaro.fr/societes/nombre-record-de-fermetures-de-pharmacies-en-2018-20190522>

¹³¹ Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques, op.cit.

3.8.1.1. Effets sur les dépenses de médicaments à court terme

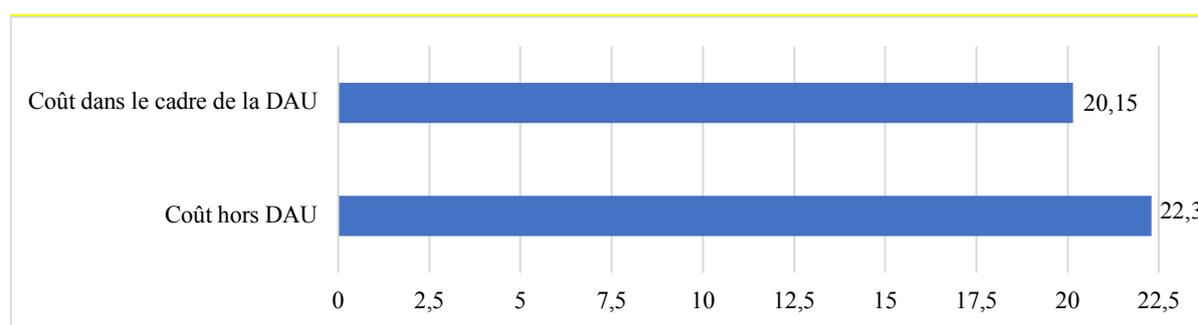
Les économies réalisées à court terme sont rapidement identifiables, la DAU permettant de s'affranchir des indivisibilités liées aux conditionnements originels n'autorisant des délivrances que de multiples du nombre de comprimés contenus dans les boîtes. En facturant seulement le nombre d'unités délivrées, et non plus la boîte entière avec potentiellement des comprimés qui n'auraient pas été consommés pour la durée du traitement, les montants transmis par les pharmacies d'officines à l'Assurance-Maladie et les montants remboursés doivent être mécaniquement moindres. Il est à noter que si le taux de couverture des dépenses d'antibiotiques présentés au remboursement de l'Assurance-Maladie n'est pas de 100%, les économies générées concernent aussi les autres parties concernées : assureurs complémentaires et ménages. La DAU ayant permis dans les pharmacies expérimentatrices d'économiser environ dix comprimés d'antibiotiques pour cent délivrés, ces économies sont grossièrement quantifiables à 10%.

L'estimation exacte de l'effet dépend bien évidemment de la façon dont ces 10% de comprimés délivrés en moins se répartissent, de façon uniforme ou non, entre les différentes spécialités d'antibiotiques, pour déterminer si cela se traduit aussi par une économie monétaire de 10% ou non. Pour tenter de préciser cet impact financier, prenons l'exemple de l'Amoxicilline-Acide Clavulanique. Les conditionnements pour cette spécialité sont des boîtes de seize ou vingt-quatre pour les comprimés, et de huit ou de douze pour les sachets. Si l'on délivre 100 comprimés sous forme de boîtes de seize comprimés avec un mode de délivrance classique, cela correspondrait à la facturation de sept boîtes soit 112 comprimés facturés. Dans le cadre de la DAU, pour 100 comprimés délivrés, 100 sont facturés. Le prix de facturation d'une boîte de seize comprimés est de 4,90 euros. Si le médicament n'est pas prescrit en Affection de longue durée (il est rare que les antibiotiques soient prescrits en ALD), il sera remboursé à 65% par l'Assurance-Maladie. Avec un mode de délivrance classique et en ignorant les honoraires de dispensation, une pharmacie aurait donc facturé 22,30 euros à l'Assurance-Maladie. Avec une DAU, le prix d'un comprimé correspond au prix total de la boîte divisé par le nombre de comprimés, soit dans notre exemple 31 centimes d'euros. La pharmacie aurait facturé avec une DAU 20,15 euros. Pour la délivrance de 100 comprimés cela donne un écart de 2,15 euros (Figure 73).

En prenant pour exemple une pharmacie de taille moyenne ayant délivré, pendant l'exercice 2019, 589 boîtes d'Amoxicilline-Acide Clavulanique, générique ou princeps, comprimés ou sachets, cela correspondrait à la délivrance de 8 368 comprimés et sachets

d'antibiotiques. En conservant la même proportion d'économie réalisée dans l'expérimentation grâce à la DAU sur le nombre de comprimés délivrés (7,38%), avec la DAU on délivrerait 7 748 comprimés ou sachets. Une pharmacie délivrant à l'unité les antibiotiques facturerait donc 1 763,71 euros (toujours sans prendre en compte les honoraires de dispensations), contre 1 890,48 euros pour une pharmacie avec une délivrance classique, soit un écart de 126,77 euros. En supposant que cette pharmacie représente raisonnablement l'ensemble des 20 966 officines recensées sur le territoire national français en 2018, on parvient à l'estimation d'une économie de l'ordre de 2,658 millions d'euros sur la seule association Amoxicilline-Acide Clavulanique.

Figure 73. Coûts (en €) pour l'Assurance-Maladie de la dispensation de 100 comprimés d'Amoxicilline-Acide Clavulanique selon le mode de dispensation



Plutôt que de répéter l'exercice d'évaluation monétaire des économies générées par la DAU sur chaque spécialité d'antibiotiques à partir d'une pharmacie considérée représentative de l'ensemble des officines françaises, il est possible d'utiliser les données de la base Medic'AM de l'Assurance-Maladie qui répertorie sur chaque année civile depuis 2001 toutes les délivrances de chaque médicament, remboursées par les différents régimes d'Assurance-Maladie en pharmacie d'officine de ville, occasionnées par des prescriptions de médecins de ville ou d'hôpitaux¹⁰³. En prenant en compte les antibiotiques remboursés à ce jour (la Norfloxacine par exemple qui était encore remboursée à la date de l'expérimentation mais qui a subi un déremboursement en raison d'un service médical rendu jugé insuffisant n'a pas été prise en compte dans les calculs¹⁶⁴) et dont la forme ou le conditionnement permettent un déconditionnement et une délivrance à l'unité (les antibiotiques sous forme de suspension buvable ou en conditionnement unitaire ont été exclus), il est possible de déterminer que près de 922 millions de comprimés d'antibiotiques ont été délivrés en 2019. En reportant la même proportion de comprimés délivrés en moins que durant l'expérimentation sur l'ensemble des

¹⁰³ Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur ; op.cit.

¹⁶⁴ Arrêté du 23 avril 2019 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

antibiotiques délivrés du 1^{er} janvier au 31 décembre 2019, une DAU des antibiotiques aurait amené à en délivrer environ 809 millions, soit 113 millions de moins que ceux effectivement dispensés en officine (Tableau 11). Les montants remboursés par l'Assurance-Maladie en 2019, qui prennent en compte un mode de délivrance et de facturation classique à la boîte, s'élèvent à un peu plus de 271 millions d'euros. Avec une DAU des antibiotiques, en transposant le prix de la boîte au prix du comprimé, le montant du remboursement de l'Assurance-Maladie représenterait 239 millions d'euros, soit une dépense réduite de près de 32 millions d'euros.

Tableau 11. Nombre de comprimés effectifs et théoriques délivrés dans le cadre d'une DAU en 2019

Comprimés	Nombre de comprimés (unités)	Dépense présentée au remboursement (€)
Effectivement délivrés en 2019	921 808 546	271 115 893
Théoriquement délivrés dans le cadre d'une DAU en 2019	809 155 397	239 108 819
Différence	- 112 653 149	- 32 007 074

Estimations réalisées à partir de Medic'AM¹⁰³.

3.8.1.2. Effets sur les dépenses d'Assurance-Maladie à moyen et long terme

Bien entendu, à l'échelle de l'ensemble des médicaments délivrés en officine et présentés au remboursement de l'Assurance-Maladie, les montants monétaires paraissent, en première analyse, très modestes (0,14% de la dépense totale de la dépense de médicaments délivrés en officine de ville serait économisée). Mais les économies les plus importantes pour l'Assurance-Maladie se situent plus vraisemblablement dans l'évaluation monétaire des effets à moyen et surtout long termes de la limitation, réalisée grâce à une meilleure utilisation des antibiotiques, des comportements d'automédication et d'usages inappropriés des antibiotiques contribuant aux phénomènes de pollution médicamenteuse et d'antibiorésistance. Dans une série de deux articles publiés à partir des mêmes données d'origine hospitalière, extraites du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) à partir du Système National des Données de Santé (SNDS)¹⁶⁵, une équipe de l'unité mixte de recherches 1181 de l'INSERM Biostatistique, biomathématique, pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses (B2PHI) a identifié 140 000 cas d'infections à bactérie résistantes, soit 12% des hospitalisations causées par une

¹⁶⁵ Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, Lagasnerie GD, Guillemot D, et al. Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016. *Epidemiology & Infection*. ed 2019 ;147 ; Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, et al. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case-Control Study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(3):381-9.

infection bactérienne et évalué à environ 290 millions d'euros le surcoût des hospitalisations dues à des infections à bactéries résistantes en France pour chaque année étudiée entre 2015 et 2016. Plus important encore que le coût financier de ces résistances, ces deux articles ont évalué la surmortalité entraînée par ces résistances, de manière plus générale que précédemment dans l'étude Burden ciblant des résistances bactériennes bien précises. Parmi toutes les infections à bactéries résistantes recensées lors de cette étude, et en comparaison avec des infections bactériennes sensibles aux antibiotiques, on estimait à 20% de plus le nombre de décès. Les études ne s'attardent par ailleurs pas sur les altérations de la qualité de vie des personnes développant les antibiorésistances et devant faire face à leurs complications. Leur considération alourdirait très significativement le coût monétaire qui leur est associable.

Si un meilleur usage des antibiotiques est instauré de manière pérenne, une réduction des résistances bactériennes est envisageable. Cela permettrait de réduire l'incidence des infections à bactéries résistantes de sévérité plus grande, entraînant des solutions thérapeutiques plus complexes, ainsi que des durées de traitements et d'hospitalisations plus longues, synonyme de coût supplémentaire comme on vient de le voir. Le bon usage des antibiotiques pourrait également tout simplement permettre de réduire ce nombre d'hospitalisations soulignées par ces recherches et contribuer à une meilleure efficacité dans l'allocation des ressources consacrées à la santé. Moins de résistances bactériennes, moins de complications de prise en charge, moins de traitements consommés, moins d'hospitalisations et moins de décès, tel pourrait être la conséquence non négligeable de cette mesure de DAU des antibiotiques.

Encadré 9. Coûts évités par la dispensation à l'unité des antibiotiques

Délivrance évitée de 113 millions de comprimés (année 2019)
Dépense de médicaments réduite de 32 millions d'euros pour l'Assurance-Maladie
Surcoût évité de 290 millions d'euros lié aux hospitalisations pour infections bactériennes résistantes

3.8.2. Impact sur les résultats économiques des officines

Les estimations réalisées par nous-mêmes concernant l'impact à court terme de la DAU des antibiotiques sur la dépense de pharmacie en ville et celles empruntées à des travaux issus de la littérature récente sur l'impact à moyen-long terme sur les dépenses totales de santé ont été calculées en considérant le point de vue du payeur principal des soins (l'Assurance-Maladie), exprimant l'intérêt des assurés sociaux. Il va de soi que les ventes de médicaments, si elles représentent une composante importante de la consommation de soins et de biens médicaux

(32,6 milliards d'euros dans un total de 208 milliards en 2019) sous l'aspect de dépenses, constituent pour les officines un revenu. Mécaniquement, non compensée par des mesures d'accompagnement idoines, la réduction du nombre de doses d'antibiotiques délivrées en officine constitue pour les pharmacies une diminution du chiffre d'affaires.

3.8.2.1. Impact sur le chiffre d'affaires

En conservant l'exemple de la pharmacie de taille moyenne précédemment évoqué et si l'on regarde la délivrance sur l'année de tous les antibiotiques de l'expérimentation, la pharmacie délivre 366 boîtes de moins, soit un total de 955 boîtes. En transposant une fois de plus les économies réalisées durant l'expérimentation, une pharmacie appliquant une DAU des antibiotiques délivrerait 10 873 comprimés au lieu de 11 962 pour une délivrance classique (soit 1 089 comprimés de moins).

Le montant facturé à l'Assurance-Maladie sur l'année serait égal à 3 392,50 euros si la dispensation se faisait à l'unité, contre 3 777,81 euros si la délivrance se faisait de manière habituelle, soit une différence de 385,31 euros. Ces différences observées selon le mode de délivrance d'antibiotiques peuvent apparaître négligeables, rapportées à la situation d'une seule pharmacie. Cependant, ces économies réalisées pour l'assurance maladie qui correspondent à des pertes brutes de rémunération pour les pharmacies d'officine rendent délicate la perspective d'une DAU des antibiotiques, voire de l'ensemble des médicaments pour lesquels cela est techniquement faisable et peuvent alimenter un sentiment de malaise voire de contestation de ce mode de délivrance par la profession si les honoraires de dispensation prévus pour accompagner la DAU ne compensent pas, au moins partiellement, la perte de chiffre d'affaires. Dans un sondage publié par le Pharmacien de France en mars 2020, environ 85% des pharmaciens participant pensaient de la DAU des médicaments était une mauvaise idée¹⁶⁰.

En moyenne, le chiffre d'affaire annuel d'une officine est de l'ordre de 1,7 million d'euros. Le chiffre d'affaire annuel de la pharmacie prise en exemple dans cette section était de l'ordre d'un million d'euros. La perte de 385,31 euros de chiffre d'affaires peut paraître dérisoire en rapport du chiffre d'affaires annuel. Cependant, la facturation à l'assurance maladie ne représente qu'une partie de la facturation totale d'un dossier. La plupart des antibiotiques sont remboursés à 65% par l'Assurance-Maladie. Les 35% restant sont rémunérés par les organismes de mutuelles ou d'assurances complémentaires ou par la participation des patients eux-mêmes lorsqu'ils ne possèdent pas de contrats auprès de ces organismes. La perte de rémunération

¹⁶⁰ Thelliez B. Vente à la découpe, op.cit.

serait donc un peu plus importante que celle estimée dans notre exemple, quoique non significativement différente au niveau de sa proportion comparée au chiffre d'affaire annuel global. Pour autant, l'expérimentation ne prend pas en compte tout le panel d'antibiotiques délivrés par les pharmacies d'officines, dont par l'exemple l'Amoxicilline qui est l'antibiotique le plus délivré en France chaque année (en 2019, cela constituait près de 32,3 millions de boîtes remboursées par l'Assurance-Maladie d'après Medic'AM). Cette perte de chiffre d'affaire est donc sous-évaluée en comparaison de ce qu'elle devrait être si la DAU des antibiotiques venait à être instaurée, comme prévu, en 2022.

3.8.2.2. Impact sur les marges

Il est de plus fortement probable que le préjudice que la DAU des antibiotiques fait peser sur la marge des officines soit plus conséquent que celui sur le chiffre d'affaires, la marge associée à la délivrance d'antibiotiques en officine étant la plupart du temps plus importante que pour les autres classes de médicaments. La quasi-totalité des antibiotiques est délivrée sous forme de génériques aujourd'hui et les antibiotiques les plus délivrés sont tous génériques. Pour exemple dans l'expérimentation, sur les quatorze antibiotiques inclus, neuf ont un générique. Or les médicaments génériques sont des médicaments pour lesquels la délivrance est l'une des plus avantageuses financièrement pour la pharmacie, car les conditions d'achats et les remises commerciales sur les médicaments génériques sont les plus intéressantes.

3.8.2.3. Coût d'opportunité de la DAU et honoraire de dispensation spécifique

Qu'il soit quantifié en regard du chiffre d'affaires ou de la marge des officines, le préjudice occasionné par la DAU des antibiotiques ne considère fondamentalement pas le coût d'opportunité lié à la DAU. La notion économique de coût d'opportunité renvoie à la perte du résultat d'un usage alternatif du temps et des moyens consacrés à l'ensemble des activités procédant de la DAU (déconditionnement des médicaments, décompte des comprimés, traçage, etc.). En d'autres termes, le temps et les moyens que les officines consacrent à la DAU ne sont pas utilisés à d'autres activités, possiblement plus rémunératrices ou rentables. Une des solutions pour compenser cette perte de rémunération et les nouvelles contraintes associées à la pratique journalière de ce type de délivrance serait de mettre en place un honoraire de dispensation spécifique, comme cela a pu être fait lors de ces dernières années dans l'évolution du modèle de rémunération des officines par l'assurance maladie à travers les rémunérations sur objectifs de santé publique opposables aux pharmaciens.

En effet, depuis plusieurs années déjà, des baisses successives des prix des médicaments remboursables ont été appliquées par des projets de lois de financement de la sécurité sociale

entre 2016 et 2018, afin de réaliser des économies pour l'assurance maladie. Ces baisses des prix ont entraîné logiquement des baisses de rémunérations des pharmacies d'officines. Pour y remédier, une réorganisation du système de rémunération des pharmacies a été faite, amenant de nouveaux honoraires de dispensation à l'ordonnance pour compenser cette baisse des prix, comme les honoraires de dispensation liés à l'âge, à la complexité des ordonnances ou à un statut spécifique du médicament, le souhait étant de rémunérer les pharmacies en fonction des actes pharmaceutiques de délivrance et moins en fonction du volume et du prix des médicaments dont la marge est de plus en plus réglementée par l'Assurance-Maladie ¹⁶⁶.

Encadré 10. Balance avantages-coûts de l'expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques pour la société (patients, pharmaciens, Assurance-Maladie)

Avantages	Coûts
Réduction de 10% du nombre de comprimés délivrés	Majoration du temps de délivrance (environ 1min30s)
Amélioration de l'observance	Augmentation du temps de rangement
Diminution de l'automédication par diminution des situations de surplus d'unités	Augmentation des problèmes de stockage des médicaments en officine
Qualité de la délivrance et du conseil conservée	Traçabilité moindre
Coûts directs et indirects évités pour l'Assurance-Maladie estimés à plusieurs dizaines de millions d'euros	Perte pour le patient du repérage du traitement par la boîte
	Complexité de l'étiquetage de l'emballage et de la notice

La mise en place de la DAU des antibiotiques et d'un nouvel honoraire de dispensation, qui viendrait donc s'ajouter aux autres honoraires récemment instaurés, amène à d'autres discussions sur le mode de rémunération du pharmacien. La DAU vient s'inscrire dans une politique globale de bon usage du médicament. Le pharmacien est d'ailleurs depuis quelques années rémunéré pour des missions y participant, comme la pratique de bilans de médicaments partagés ou des entretiens thérapeutiques. Mais est-ce suffisant ? Dans d'autres pays comme le Canada, l'Australie ou l'Angleterre par exemple, le meilleur usage du médicament et l'entretien de ce bon usage sont plus amplement valorisés, à travers de multiples actes découlant naturellement du rôle de pharmacien. Les pharmaciens sont autorisés, entre autres, à renouveler des prescriptions, prescrire des analyses de biologies médicales ou certains médicaments, vacciner plus largement (rôle que les pharmaciens d'officine ont, en France, très largement endossé, lors de la diffusion de la vaccination contre le SARS-COV-2).

¹⁶⁶ Arrêté du 14 décembre 2017 portant approbation de l'avenant 11 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.

Ils peuvent aussi prescrire des recommandations de prescriptions de médicaments s'ils l'estiment nécessaire. En cas de rupture de médicaments, ils peuvent substituer sans avis médical le médicament manquant. Surtout, tous ces actes sont rémunérés. Le pharmacien le sera également lors de refus de délivrance s'il identifie un risque médicamenteux le justifiant. A travers tous ces actes rémunérés, l'opinion pharmaceutique est mise en avant et récompensée. Ces actes sont pour la plupart des actes déjà réalisés naturellement par les pharmaciens d'officines françaises. Aujourd'hui, les missions du pharmacien d'officine évoluent une fois de plus avec la responsabilité de la DAU des antibiotiques, et ce nouveau rôle ajouté serait peut-être l'occasion pour la profession de solliciter un remaniement encore plus important du modèle de rémunération officinal.

Encadré 11. Acceptabilité de la dispensation à l'unité des antibiotiques dans les deux enquêtes

	Enquête INSERM	Enquête ad hoc
Acceptation de la DAU par les pharmaciens et préparateurs	83,1%	
Acceptation de la DAU par les patients	80,6%	88,2%
Première raison d'acceptation de la DAU		Réduction du gaspillage (89,3%)
Raison majeure de refus de la DAU	Automédication (60%)	Sentiment d'un bon comportement vis-à-vis des ATB (33,3%)
Non-retour des reliquats d'ATB en pharmacie	33,0%	
Part des patients ayant déjà entendu parler de résistance bactérienne		83,3%
Acceptation de la DAU afin de réduire les résistances bactériennes		30,3%

CONCLUSION

Depuis maintenant une vingtaine d'années, période depuis laquelle la France a initié sa lutte contre l'antibiorésistance, on observe principalement la propagation des EBLSE, mesurée mais continue, avec une densité d'incidence en faisant un épisode bactérien qui n'est plus rare. Le risque de dissémination à plus grande échelle est rendu perceptible et conséquent par l'apparition dans plus de la moitié des cas de ces infections résistantes bactériennes au sein de l'espèce *E. coli*, bactérie ubiquitaire ayant une place prépondérante au sein de la flore commensale humaine. Même si la réduction de la sensibilité des antibiotiques se mesure à quelques pourcents avec une stabilisation depuis cinq années, la sensibilité des antibiotiques reste moins élevée qu'en 2000. Le danger de ces résistances bactériennes peut paraître difficile à discerner, dont l'importance est, pour l'heure, certainement masquée et délicate à quantifier du fait de sa lente évolution et de ses faibles répercussions actuelles. Il s'agit pourtant bien d'un enjeu de santé publique qui revêt une dimension mondiale, avec des pays devant déjà faire face à des situations d'impasses thérapeutiques préoccupantes. Ce danger s'immisce un peu plus au sein du système de santé français. En témoigne l'apparition depuis dix ans de BHRé comme les EPC, conséquence directe de l'utilisation d'antibiotiques de derniers recours vis-à-vis des EBLSE, alors que la recherche pharmaceutique peine à renouveler et élargir l'arsenal des molécules antibiotiques.

Une prise générale de mesures comme l'amélioration de la couverture vaccinale, l'apprentissage à la gestion du risque infectieux, l'organisation d'un système de surveillance épidémiologique national, le développement de la recherche, une mise à jour des recommandations des traitements antibiotiques et une harmonisation des pratiques ou encore des campagnes de sensibilisation auprès du grand public et des professionnels de santé ont malgré tout permis de réduire d'autres types de résistances bactériennes. Mais la France reste pourtant le troisième plus gros consommateur d'antibiotiques en Europe malgré la diminution notable enregistrée entre 2000 et 2015, fruit des mesures et initiatives décrites plus haut.

La DAU des antibiotiques constitue une initiative originale dans l'organisation de l'accès aux soins des patients. Elle confie aux pharmaciens d'officine une mission de santé publique qui, du fait de leur proximité naturelle avec les patients, doivent constituer des leviers efficaces dans la réduction de la consommation antibiotique française, mais aussi la promotion d'un meilleur usage afin de renforcer la lutte contre l'évolution lente mais continue des résistances bactériennes.

Cette mesure expérimentatrice ne faisait pas consensus au sein de la population et des pharmacies participantes puisqu'environ quatre patients ou professionnels de santé sur cinq y étaient favorables. Pourtant, la DAU des antibiotiques s'est révélée efficace puisqu'elle a permis de réduire de 10% la délivrance d'antibiotiques sur l'échantillon de molécules sélectionné mais aussi d'améliorer l'observance via le comptage d'unités restantes à la fin des traitements. Elle se positionne ainsi comme un moyen de lutte efficace contre le risque d'automédication, qui reste aujourd'hui le motif de refus le plus cité contre la DAU, et un vecteur des résistances bactériennes via le mauvais usage des antibiotiques. Il s'est avéré également que ce nouveau mode de délivrance n'impactait pas le comportement des pharmaciens ou préparateurs en pharmacie auprès des patients lors de la délivrance des traitements, n'ayant aucune influence de manière qualitative ou quantitative sur les conseils prodigués. Même si la mesure n'avait pas pour objet premier une réduction particulière des dépenses pharmaceutiques, l'économie directe engendrée par la DAU des antibiotiques a été tout de même estimée à 32 millions d'euro pour l'année 2019, à comparer avec les 290 millions d'euros dus chaque année aux dépenses générées par les résistances bactériennes qui pourraient être en partie réduites par un meilleur usage des antibiotiques grâce à la DAU et les autres mesures de santé publique qui l'accompagnent.

Pour autant, cette nouvelle manière de délivrer des traitements antibiotiques à grande échelle, soulève des questions difficiles à ignorer, à la fois au sein de l'activité professionnelle et vis-à-vis de la population. Alors que la DAU des antibiotiques doit permettre et a permis lors de l'expérimentation d'améliorer l'observance du traitement, deux craintes sont ressorties paradoxalement en majorité auprès des patients enquêtés : la peur de perdre des comprimés et d'avoir du mal à reconnaître le traitement. Dans le même temps, l'un des bénéfices le moins souvent évoqués était celui de l'aide à l'observance du traitement. On peut alors légitimement questionner le bénéfice réel de cette DAU si elle peut générer deux effets opposés dont le solde est délicat à apprécier. Une part de solution pourrait se trouver dans une des déficiences relevées lors de l'expérimentation de la DAU : l'étiquetage et le nouveau packaging des comprimés déconditionnés. L'étiquetage pourrait également dissiper l'autre crainte majeure des patients vis-à-vis de la DAU qui est la traçabilité des médicaments.

Du côté de la profession, il s'est avéré avec l'étude comparative d'avant et après l'expérimentation que la DAU avait tendance à créer des problèmes de gestion de stock ainsi qu'une majoration des temps de rangement, avec une dégradation de l'organisation de l'officine, caractérisée par une augmentation des files d'attente et un ralentissement de l'activité.

Quels sont donc les avantages à tirer pour les pharmacies d'officine avec ce nouveau modèle de dispensation des antibiotiques ? La DAU semble prouver un meilleur et moindre usage des antibiotiques, atout majeur dans la lutte contre les résistances bactériennes. Portée par l'acteur de santé publique qu'est le pharmacien, cette mesure doit être encadrée de manière pérenne et permettre également de faire prendre conscience de cet enjeu de santé publique de manière encore plus profonde. Dans nos études quatre patients sur cinq interrogés affirmaient avoir déjà entendu parler du problème de résistance bactérienne et, pourtant, réduire le risque de résistance bactérienne ne venait seulement qu'en sixième position parmi les dix avantages cités pour ce nouveau mode délivrance. Mais ces effets à l'évidence favorables sur la santé des populations peuvent apparaître ténus aux yeux des titulaires d'officines certainement plus sensibles aux conséquences à court et long termes de la DAU sur l'activité et le rendement officinal de leur entreprise révélant des coûts matériels, logistiques et humains. Pour le régulateur du système de santé et l'Assurance-Maladie, la question qui reste ouverte si, au-delà des antibiotiques, la DAU devient la modalité préconisée de la délivrance des médicaments, est de savoir si les pharmaciens d'officine doivent à eux seuls internaliser le coût de la mesure, ce qui pourrait d'emblée en limiter les ambitions en dissuadant ces derniers de l'adopter, ou si des mesures incitatives, pouvant par exemple passer par une reconsidération des honoraires de dispensation, sont envisageables. Dans un système officinal français actuel où des petites structures sont de plus en plus mises à mal, il s'agit d'éviter qu'une mesure visant à satisfaire un objectif pertinent de santé publique ne vienne les fragiliser encore plus.

Le pharmacien d'officine tient une place centrale dans les actions de santé publique. Les mutations du système de soins, déplaçant sa régulation depuis des mesures de contrôle vers des mécanismes incitatifs, tendent et encouragent à rendre encore plus important ce rôle et valorisent l'image de professionnel de santé du pharmacien d'officine, rendant caduque sa représentation comme simple dispensateur de boîtes de médicaments. La DAU des médicaments est emblématique des défis qu'il est demandé au pharmacien de relever pour le compte de la société. Pour l'y accompagner, le décideur de la politique de santé doit rendre plus explicite l'intérêt qu'il pourra y trouver, pour lui éviter de devoir inférioriser la rentabilité de son activité vis-à-vis de son statut d'acteur de santé publique.

Références bibliographiques

- Académie Nationale de Pharmacie. Observance des traitements médicamenteux en France. Paris; 2015 déc. Accessible à: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_1_observance_medicamenteuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 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. Paris: AFSSAPS; 2011 mars. Accessible à: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques». 2013 nov p. 16.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. 2016 févr, p. 14. Accessible à: <https://www.ansm.sante.fr/content/download/85395/1077521/version/1/file/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017 janv. Accessible à: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament - Communiqué. 2019. Accessible à: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-d-alerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-Communique>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Fluroquinolones par voie systémique ou inhalée: risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessible à: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluroquinolones-par-voie-systemique-ou-inha-lee-risque-de-survenue-d-anevrisme-et-de-dissection-aortique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- Alfandari S. Mise au point sur les Fluoroquinolones. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2015 oct. (Info-antibio). Report No.: 55. Accessible à: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/ATB/info-antibio/info-antibio-2015-10.pdf
- Alfandari S. Quelles indications pour les carbapénèmes?. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2016 avr. (Info-antibio). Report No.: 66. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2016-04.pdf>
- Alfandari S. Propositions de la SPILF pour des antibiothérapies plus courtes. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2017 mars. (Info-antibio). Report No.: 73. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2017-mars.pdf>
- Alfandari, S, Bervas, C, Calas, C, Castan, B, Dumartin, C, Gauzit, R, et al. Evaluation des pres-

- criptions de Carbapénèmes. Guide méthodologique. 2014 juin. Accessible à: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/EPP/EvalCBP_methoVersion1_Juin2014.pdf
- Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.* 16 mai 1980;289(1036):321-31.
- Andremont A. La résistance aux glycopeptides : un scénario d'impact écologique, une menace majeure pour l'antibiothérapie. Accessible à: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI07/Sympo/sympo_eco-Andremont.pdf
- Anonyme. Traitement infections entérobactéries multirésistantes et prévention. 2017. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-merc.-11-oct/desc-commentaires-quizz-v2.pdf>
- ANSES. Résapath. Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. Bilan 2015. Paris: ANSES; 2016 nov. Accessible à: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2015.pdf>
- ANSES. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables! nov 2017.
- Antibiolor. AntibioVille. Référenciel lorrain d'antibiologie en pratique ambulatoire. 2018. Accessible à: [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)
- Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016. 2017 p. 116. Accessible à: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>
- Arrêté du 14 décembre 2017 portant approbation de l'avenant 11 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
- Arrêté du 23 avril 2019 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.
- Assemblée Nationale. Amendement n°1400 au projet de Circulaire relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire. 2274 nov 20, 2019. Accessible à: <http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2274/CION-DVP/CD1400>
- Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville - 2009 à 2018. Accessible à: <https://afpa.org/recommandation/consommation-dantibiotiques-secteur-de-ville-france-de-2009-a-2018/>
- Assurance-Maladie. Convention 2016 - Nouvelle ROSP. Accessible à: <https://convention2016.ameli.fr/valoriser-lactivite/nouvelle-rosp/>
- Assurance-Maladie. Fiche de non-prescription d'antibiotique. Accessible à: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/972015_ANTIBIOTIQUES_bdef_stc.pdf
- Avenir Pharmacie, Pharmagora Plus. Le pharmacien, premier interlocuteur santé du public. 2018. Accessible à: https://www.santeffi.com/sites/default/files/CP_Etude_AVENIR_PHARMACIE_29-03-18_VF-1.pdf

- Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* - Vers l'impasse thérapeutique ? *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2010;26(11):960-8.
- Batah J, Varon E. Rapport d'activité 2017. Laboratoire de Microbiologie Hôpital Européen Georges-Pompidou: Centre National de Référence des Pneumocoques; p. 80. Accessible à: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2017.pdf>
- Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol*. nov 2002;54(5):550-2.
- Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP. Economic Aspects of Antibacterial Adverse Effects. *PharmacoEconomics*. 1 janv 1998;13(1):35-49.
- Boibieux A. CAT devant des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français (mars 2010). Accessible à: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2013-DUCIV-Lyon-BOIBIEUX_ERG.pdf
- Brabers AE, Van Esch TE, Groenewegen PP, Hek K, Mullenders P, Van Dijk L, et al. Is there a conflict between general practitioners applying guidelines for antibiotic prescribing and including their patients' preferences? *Patient Prefer Adherence*. 21 déc 2017;12:9-19.
- Britten N, Ukoumunne OC, Boulton MG. Patients' attitudes to medicines and expectations for prescriptions. *Health Expect*. sept 2002;5(3):256-69.
- Brooks L, Shaw A, Sharp D, Hay AD. Towards a better understanding of patients' perspectives of antibiotic resistance and MRSA: a qualitative study. *Fam Pract*. 1 oct 2008;25(5):341-8.
- Bru J. Béta-lactamines 2018; CH d'Annecy. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/beta-lactamines-dutai-grenoble-2017-18-jpbbru.pdf>
- Caisse Nationale d'Assurance-Maladie. *ameli.fr* - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur. 2019. Accessible à: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2019.php>
- Canoui, Etienne, Gauzit, Rémy, Alviset, Sophie, Bruneau, Antoine, Hays, Constantin, Launay, Odile, et al. La réévaluation des carbapénèmes dans la vraie vie : la conformité est-elle médicale-dépendante ? 18èmes Journées Nationales d'Infectiologie; 2017 juin; Saint-Malo. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2017/com/jni2017-carbapenice-canoui.pdf>
- Carenco P. Antibiorésistance et biocides. *Bulletin CCLin-Arlin*. 2017;(7):9.
- Carle S. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important! *Pharmactuel*. 2009;42(Supplément 2):1-21.
- Carlet J, Le Coz P. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Paris: Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes; 2015 p. 150. Accessible à: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
- Casaurancq M-C, Campaigno EP de, Rueter M, Baricault B, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, et al. Consommation ambulatoire des antibiotiques à risque de résistances bactériennes en 2014 en France. *Thérapies*. 1 oct 2017;72(5):593-604.
- Caspar Y. Les résistances des bacilles Gram négatif. *DU Thérapeutiques anti-infectieuses*; 2018;

- Grenoble. Accessible à: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/dutai-grenoble-2019-2020-ycaspar-resistance-bgn.pdf>
- Cattoir V. Les nouvelles bêta-lactamases à spectre étendu. In: MAPAR 2008. Paris: Unithèque; 2008. p. 203-9. (Mise au point en anesthésie-réanimation).
- Cattoir V. Epidémiologie et mécanisme de la résistance des principales BMR en 2019. 2019 avr; CHU Rennes. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2019/seminaire-avril-2019/mercredi-03-04-2019/conf-3-mercredi-03-pr-cattoir.pdf>
- Cazenave C. Bactériémie à entérobactéries productrices de BLSE : actualités. 2017; Bordeaux. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-jeudi-13.04/bacteriemies-a-eb-blse-ccazanave.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus--New York, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 23 avr 2004;53(15):322-3.
- Centre National de Référence des Gonocoques. Rapport d'activité 2013. 2014 avr ; p. 86. Accessible à: http://www.institutfourmier.org/attachments/article/57/Rapport%20d%27activite_CNR%20gonocoques_2013.pdf
- Centre National de Référence Streptocoque. Streptocoque du groupe A. Accessible à: <https://cnr-strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-a-streptocoque-du-groupe-a>
- Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique, IMS Health. Améliorer l'observance. Traiter mieux et moins cher. Paris; Accessible à: <https://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>
- Challan Belval T. Les Bêta-lactamines. 2016 déc 1; Lyon. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/betalactamines-challan-belval-duciv-2016.pdf>
- Chidiac C. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; 2015. Accessible à: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPILF.pdf>
- Code de la santé publique - Article R5124-58. Code de la santé publique. Accessible à: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LE-GIARTI000026903086&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130102>
- Corbineau E. Antibiothérapie; CHU de Nantes. Accessible à: https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/antibiotherapie_1507800398136-pdf
- CPias. Bon usage des antibiotiques. Accessible à: <http://www.cpias.fr/campagnes/antibiotiques/bon-usage-antibiotiques.html>
- CPias. Les antibiotiques juste ce qu'il faut. Accessible à: <http://www.cpias.fr/campagnes/antibiotiques/les-antibios-juste-ce-qu-il-faut.html>
- CPias Grand Est. Consores. Accessible à: <https://www.consores.net/accueil.php>
- Cyclamed. Enquête sociologique auprès du grand public : Étude BVA - Mars 2019. Cyclamed. 2019. Accessible à: <https://www.cyclamed.org/enquete-sociologique-aupres-du-grand-public-une-notoriete-en-forte-hausse-et-un-retour-de-plus-en-plus-affine-des-mnu-en-pharmacie-8802/>

- Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist.* 20 déc 2019;12:3903-10.
- Daniau C, Léon L, Blanchard H, Bernet C, Caillet-Vallet E. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2017 mai p. 12.
- Dantan C. Les carbapénèmes. 2016 janv.
- de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* févr 2011;66(2):398-407.
- de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med.* 29 nov 2016;13(11).
- de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2011;55(4):1598-605.
- Décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques. 2014-1047 sept 15, 2014. Accessible à: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029460754&categorieLien=id>
- Dinh A, Bouchand F, Salomon J, Bernard L. Durée courte d'antibiothérapie. *La Revue de Médecine Interne.* 1 juill 2016;37(7):466-72.
- Donovan JL, Blake DR. Patient non-compliance: Deviance or reasoned decision-making? *Social Science & Medicine.* 1 mars 1992;34(5):507-13.
- Doucet J. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. *La Presse Médicale.* oct 1999;28(32):1789-93.
- Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1 déc 2001;54(12, Supplement 1):S57-60.
- EARS-Net. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. 2017 nov p. 108. Accessible à: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>
- EARS-Net. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. 2019 janv p. 100. Accessible à: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>
- EARS-Net France, 2002-2015. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2016. Accessible à: http://invs.santepublique-france.fr/content/download/141327/510970/version/7/file/Synthese_EARS-Net_France_2002-2015.pdf
- EARS-Net France, 2002-2017. Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2018. Accessible à: http://invs.santepublique-france.fr/content/download/98461/355365/version/9/file/Synthese_EARS_Net_France_2002-2017.pdf

- Edgar T, Boyd SD, Palamé MJ. Sustainability for behaviour change in the fight against antibiotic resistance: a social marketing framework. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2009;63(2):230-7.
- Elhani D, Bakir L, Aouni M. Changement de l'épidémiologie de *Klebsiella pneumoniae* productrice de β -lactamases à spectre élargi. *Annales de Biologie Clinique.* 1 oct 2011;69(5):523-9.
- Etienne C. Les anti-pyocyaniques à redécouvrir. Journée du RésO-Infectio-PACA-Est; mai 2017; Grasse. Accessible à: <https://www.reso-infectio.fr/upload/fichiers/Journées%20thématiques/Anti-pyocyaniques%20CEtienne.pdf>
- Etienne C, Pulcini C. Évaluation prospective des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *La Presse Médicale.* 1 mars 2015;44(3):e59-66.
- European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019 nov. Accessible à: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>
- Fernandes M, Leite A, Basto M, Nobre MA, Vieira N, Fernandes R, et al. Non-adherence to antibiotic therapy in patients visiting community pharmacies. *Int J Clin Pharm.* 1 févr 2014;36(1):86-91.
- Ferry T. Antibiothérapie des infections à BLSE et EPC. 2015; Hospices Civils de Lyon. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-tt-blse-epc-ferry.pdf>
- Fiducial. Bilan économique de l'officine - décryptage des premières tendances pour 2019 avec FIDUCIAL. www.fiducial.fr. 2020. Accessible à: <https://www.fiducial.fr/Pharmacie/Comptabilite-et-gestion-de-votre-pharmacie/Bilan-economique-de-l-officine-decryptage-des-premieres-tendances-pour-2019>
- Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland. *Health Policy.* 22 août 2006;78(1):77-92.
- François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, et al. The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. *BMC Health Services Research.* 9 août 2016;16(1):365.
- Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 mai 2016;22(5):416-22.
- Gaarslev C, Yee M, Chan G, Fletcher-Lartey S, Khan R. A mixed methods study to understand patient expectations for antibiotics for an upper respiratory tract infection. *Antimicrob Resist Infect Control.* 20 oct 2016;5. Accessible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5072313/>
- Gauzit R. BGN non fermentant multirésistants : options thérapeutiques en 2019?. 20èmes Journées Nationales d'Infectiologie; 2019 juin; Lyon. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2019/com/jni2019-nonfermentant-xdr-gauzit.pdf>
- Gauzit, Rémy, Péan, Yves, Alfandari, Serge, Bru, Jean-Pierre, Bedos, Jean-Pierre, Rabaud, Christian, et al. Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011. Journées

- Nationales d'Infectiologie; 2012 juin; Tours. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI12/2012-JNI-SPACarb-gauzit.pdf>
- Gerbier-Colomban S. Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRE). Recommandations pour la prévention de la transmission croisée. 2017 mars; Hospices Civils de Lyon. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/gerbier-colomban-bhre-duciv-2017.pdf>
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 12 févr 2005;365(9459):579-87.
- Gothwal R, Shashidhar T. Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. *CLEAN – Soil, Air, Water*. 2015;43(4):479-89.
- Gouriet F. Bactériologie générale. Faculté de Médecine, Université d'Aix-Marseille. Accessible à: https://medecine.univ-amu.fr/sites/medecine.univ-amu.fr/files/diplome/bacteries_dr_gouriet.pdf
- Grigoryan L, Burgerhof JGM, Haaïjer-Ruskamp FM, Degener JE, Deschepper R, Monnet DL, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2007;59(1):152-6.
- Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill*. 18 nov 2010;15(46).
- Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med*. 3 juill 2001;135(1):9-16.
- Gyssens IC, van den Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster Y, van der Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J Antimicrob Chemother*. nov 1992;30(5):724-7.
- Harris Interactive. Les Français et leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens. France. 2019. Accessible à: https://harris-interactive.fr/opinion_polls/les-francais-et-leurs-attentes-vis-a-vis-des-pharmaciens/
- Haskins J. High patient expectations can lead doctors to overprescribe antibiotics. *The Nation's Health*. 1 mai 2017;47(3):E8-E8.
- Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. 2010 févr ; p. 71. Accessible à: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100202_enterobactBLSE.pdf
- Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français. HCSP. Commission spécialisée « Sécurité des Patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques »; 2010 mars. Accessible à: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20090219_ERG.pdf
- Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRE). 2013 juill ; p. 79. Accessible à: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130710_reco-prevtransxbhre.pdf

- Haut Conseil de la Santé Publique. Complément d'information aux mesures de maîtrise de la diffusion recommandées dans l'avis du HCSP du 27 septembre 2016 au regard de l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (mcr-1) chez les entérobactéries. 2017 mai. Accessible à: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20170523_enterobactresistcolistine.pdf
- Haute Autorité de Santé. Avis sur le Tiénam. 2006. Accessible à: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032462.pdf>
- Haute Autorité de Santé. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. Recommander les bonnes pratiques. 2021 juill. Accessible à: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi_2021_07_15_v2.pdf
- Haute Autorité de Santé, « Sinusite de l'adulte. », Recommander les bonnes pratiques. 2021 juill. Accessible à: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_sinusite_adulte_durees_antibiotherapies.pdf.
- Haute Autorité de Santé. Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : état des lieux et propositions. 2010 déc ; p. 144. Accessible à: https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/argumentaire_gonocoque_vf.pdf
- Haute Autorité de Santé. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Paris: HAS; 2014 févr. Accessible à: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf
- Haute Autorité de Santé. Avis sur la Témocilline. Paris: Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; 2015 avr. Accessible à: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14132_NEGABAN_PIC_INS_Avis2_CT14132.pdf
- Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2017;73(9):1165-72.
- Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1324-34.
- Himmel W, Lippert-Urbanke E, Kochen MM. Are patients more satisfied when they receive a prescription? The effect of patient expectations in general practice. *Scand J Prim Health Care.* sept 1997;15(3):118-22.
- INSERM. Résistance aux antibiotiques. Inserm - La science pour la santé. Accessible à: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
- Institut National de la Veille Sanitaire. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR. 2015 juin. p. 24. Accessible à: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/116892/409658/version/1/file/Rapport_DMI_RATB_Burden_BAT.pdf
- InVS et Santé Publique France. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France / 2018 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil. Accessible à: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>

- InVS et Santé Publique France. Résistance aux anti-infectieux. Accessible à: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/23128/132404/version/8/file/2018_fiche_staphylococcus.pdf
- InVS, ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance. 2014 nov. Accessible à: https://www.ansm.sante.fr/afssaps/content/download/69905/891487/version/3/file/CP_ANSM_Antibiotiques_18-11-2014_Plaquette-Invs.pdf
- Jeannot K. Actualités sur la résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* et stratégie d'utilisation des antibiotiques anti-*Pseudomonas*. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/User-Files/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-merc.-11-oct/resist-chez-pseudomonas-aeruginosa-kjeannot.pdf>
- Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2002;49(6):897-903.
- Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1 août 2005;26(2):106-13.
- KPMG. Pharmacies: moyennes professionnelles 2019. Paris: KPMG; 2020 p. 51. Accessible à: <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/fr/pdf/2019/09/fr-etude-moyennes-professionnelles.pdf>
- La Tribune. Pourquoi les grands groupements de pharmacies freinent sur la vente de médicaments à l'unité. *La Tribune.* Accessible à: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/pourquoi-les-grands-groupements-de-pharmacies-freinent-sur-la-vente-de-medicaments-a-l-unite-670247.html>
- Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen J-A, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *The Lancet.* 9 janv 2016;387(10014):168-75.
- Le Figaro. Les Français se méfient des laboratoires pharmaceutiques. 2015. Accessible à: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/11/16/24318-francais-se-defient-laboratoires-pharmaceutiques>
- Le Monde. Pénurie de médicaments : Agnès Buzyn dévoile les pistes du gouvernement. 8 juill 2019; Accessible à: https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/07/08/agnes-buzyn-devoile-les-pistes-du-gouvernement-pour-lutter-contre-la-penurie-de-medicaments_5486908_3224.html
- Le Moniteur des pharmacies. Dispensation à l'unité : les syndicats divergent - 02/05/2019 - Actu - Accessible à: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/190502-dispensation-a-l-unite-les-syndicats-divergent.html>
- Le Quotidien du Médecin. Les tests d'angine bientôt remboursés pour un usage en pharmacie. *Le Quotidien du Médecin.* 2019. Accessible à: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/speciales/infectiologie/les-tests-dangine-bientot-rembourses-pour-un-usage-en-pharmacie>
- Le Quotidien du Médecin. Officines : 4 millions de personnes par jour | *Le Quotidien du Pharmacien.fr.* Accessible à: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/officines-4-millions-de-personnes-par-jour>
- Le Quotidien du Pharmacien. Avenir de l'officine : l'enquête qui rassure. 21 nov 2016; Accessible à: <https://www.csa.eu/media/1509/lequotidiendupharmacien.pdf>

- Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. Paris: Haute Autorité de Santé; 2005. Accessible à: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
- Lentschner K. Nombre record de fermetures de pharmacies en 2018. Le Figaro.fr. 2019. Accessible à: <https://www.lefigaro.fr/societes/nombre-record-de-fermetures-de-pharmacies-en-2018-20190522>
- Les Entreprises du Médicament. Conditionnement des médicaments. Pourquoi il est si important pour le patient?. 2013. Accessible à: https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf
- Lescure D, Paget J, Schellevis F, van Dijk L. Determinants of Self-Medication With Antibiotics in European and Anglo-Saxon Countries: A Systematic Review of the Literature. *Front Public Health*. 2018;6:370.
- LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. 2013 déc 23, 2013. Accessible à: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028372809>
- Lum EPM, Page K, Whitty JA, Doust J, Graves N. Antibiotic prescribing in primary healthcare: Dominant factors and trade-offs in decision-making. *Infection, Disease & Health*. 1 juin 2018;23(2):74-86.
- Mainardi, JL. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques. Faculté de Médecine, Université Paris-Descartes. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-action-et-resistance-atb-mainardi.pdf>
- Malik B, Bhattacharyya S. Antibiotic drug-resistance as a complex system driven by socio-economic growth and antibiotic misuse. *Scientific Reports*. 5 juill 2019;9(1):9788.
- Manzetti S, Ghisi R. The environmental release and fate of antibiotics. *Marine Pollution Bulletin*. 15 févr 2014;79(1):7-15.
- Martin MJ, Thottathil SE, Newman TB. Antibiotics Overuse in Animal Agriculture: A Call to Action for Health Care Providers. *Am J Public Health*. déc 2015;105(12):2409-10.
- McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2218-30.
- McLaughlin M, Kotis D, Thomson K, Harrison M, Fennessy G, Postelnick M, et al. Effects on Patient Care Caused by Drug Shortages: A Survey. *JMCP*. 1 nov 2013;19(9):783-8.
- Meunier O, Exinger J, Kara F. ARM, ABRI, E.BLSE... ERG et EPC. Des BMR à l'émergence des BHRe. 2016; Haguenau. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-atb/livret-bmr-bhre-bis.pdf>
- Meyohas M-C, Pacanowski J. Céphalosporines. Principaux produits, spectre et pharmacologie. 2007 janv. Accessible à: http://umvf.omsk-osma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%202/Cephalo-MEYOHAS_PACANOWSKI.pdf
- Ministère de la Santé et des Solidarités. Guide pour la prévention et l'investigation des infections hospitalières à *Streptococcus pyogenes*. 2006. Accessible à: https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/r_mt_0611_streptococcus.pdf

- Ministère de la santé et des sports. Plan stratégique national 2009-2013 de prévention des infections associées aux soins. Paris; 2009 juill ; p. 39. Accessible à: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_strategique_national_2009-2013_de_prevention_des_infections_associees_aux_soins.pdf
- Ministère de la santé et des sports. Sériation : une sécurité des médicaments renforcée. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019. Accessible à: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/serialisation-une-securite-des-medicaments-renforcee>
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. PROPIAS. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins. 2015 juin ; p. 43. Accessible à: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/propiasjuin2015.pdf>
- Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des Agences régionales de santé. AFSP1514775J, 2015 juin. Accessible à: <http://www.cclin-arlin.fr/nosobase/Reglementation/2015/instruction/19062015.pdf>
- Ministère des Solidarités et de la Santé. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ?. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020. Accessible à: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Boîte à outils pour le bon usage des antibiotiques. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020. Accessible à: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/professionnels-de-sante/article/boite-a-outils-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>
- Ministère des Solidarités et de la Santé. Antibio'Malin - Les antibiotiques : soyons malins, utilisons-les mieux. Accessible à: <https://sante.fr/antibiomalin#q=recherche/s-informer/antibio&nid=1281894>
- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. p. 82. Accessible à: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Circulaire DGS/RI/DGOS/PF n°2010-413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC). déc 6, 2010 p. 307-11. Accessible à: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-01/ste_20110001_0100_0127.pdf
- Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 1 oct 2014;124(10):4212-8.
- Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 25 avr 2018;7.
- Nolte O. Antimicrobial resistance in the 21st century: a multifaceted challenge. *Protein Pept Lett.* avr 2014;21(4):330-5.
- O'Neil J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. (The Review on Antimicrobial Resistance). Accessible à: <https://amr-review.org/sites/de->

fault/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

- Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport annuel. 2015. Accessible à: <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
- Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport annuel. 2017. Accessible à: <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
- OMS. Résistance aux antibiotiques. Accessible à: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, Lagasnerie GD, Guillemot D, et al. Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016. *Epidemiology & Infection*. ed 2019 ;147.
- Ordre National des Pharmaciens. Démographie des pharmaciens. Panorama au 1er janvier 2020.. Paris: Ordre National des Pharmaciens; 2020. Accessible à: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/506716/2312914/version/1/file/LA-DEMOGRAPHIE-2020.pdf>
- Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. nov 2010;65(11):2459-63.
- Péan Y, Berthelot P. Entérobactéries et BLSE en 2009 : épidémiologie et conséquences thérapeutiques. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI09/Referents/Referents2009-Atelier-EBLSE.pdf>
- Phuong JM, Penm J, Chaar B, Oldfield LD, Moles R. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *Plos One*. 3 mai 2019;14(5):e0215837.
- Piet E, Lotito A, Janssen C, Betegnien A, Jean A, Tolsma V, et al. Évaluation des antibiothérapies de plus de 7 jours dans un centre hospitalier régional. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2017;47(4, Supplément):S39-40.
- Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales*. 27ème éd. 2020.
- Plésiat P, Cattoir V, Bonnet R, Naas T. Rapport d'activité 2017. Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques; p. 17. Accessible à: http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/actualite/Rapport_CNR_2017_VF_2.pdf
- Pontiès V, Soing-Altrach S, Savitch Y, Dortet L, Naas T, Bernet C, et al. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) en France, de 2004 à 2015. *EPC-InVS-Santé Publique France*; 2015 déc. Accessible à: http://invs.santepublique-france.fr/content/download/135415/486698/version/1/file/Bilan_EPC_2015.pdf
- Pulcini C, Naqvi A, Gardella F, Dellamonica P, Sotto A. Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perceptions, attitudes et connaissances d'un échantillon de médecins généralistes. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 déc 2010;40(12):703-9.
- Pulcini C. Les bactéries multi-résistantes en 2015 : du SARM aux BLSEE et EPC, épidémiologie, causes et conséquences. 2015; Université de Lorraine. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-bmr-pulcini.pdf>
- Pulcini C. Politique nationale et internationale sur le bon usage des antibiotiques : quoi de neuf? Journées Régionales d'Infectiologie 2015; 2015; Nancy. Accessible à: <https://www.urml-normandie.org/wp-content/uploads/2018/04/Politique-Nationale-Internationale-sur-le->

bon-usage-des-antibiotiques.pdf

- Pulcini C, Pauvif L, Paraponaris A, Verger P, Ventelou B. Perceptions and attitudes of French general practitioners towards rapid antigen diagnostic tests in acute pharyngitis using a randomized case vignette study. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2012;67(6):1540-6.
- Rabaud C. Plan ATB et cadre réglementaire de l'activité de référent, du bon usage, et de sa place comme indicateur de qualité. 2017 oct 12; Paris. Accessible à: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-jeudi-12-oct/plan-atb-et-cadre-referent-crabaud.pdf>
- Rasigade J-P. Bacilles Gram négatif: état actuel de la résistance et mécanismes. Université Lyon 1. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/rasigade-bgn-duciv-sept-2016.pdf>
- Recommandations de Bonnes Pratiques. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. 2011 nov. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>
- Relman DA. The Human Microbiome and the Future Practice of Medicine. *JAMA.* 15 sept 2015;314(11):1127-8.
- Répias. Medqual Ville. Accessible à: <https://medqualville.antibioresistance.fr/>
- Réseau ATB Raisin. Surveillance de la consommation des antibiotiques en 2017. 2017 déc. Accessible à: <https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2018/01/protocole-atb-nal2018.pdf>
- Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. *Rev Esp Quimioter.* mars 2013;26(1):43-6.
- Roope LSJ, Smith RD, Pouwels KB, Buchanan J, Abel L, Eibich P, et al. The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. *Science.* 05 2019;364(6435).
- Santé Publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne: une menace mondiale, des conséquences individuelles. 2019 nov. Accessible à: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/publications/#tabs>
- Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* janv 1999;161(1):207-11.
- Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* nov 2007;60(5):913-20.
- Sellam A, Chahwakilian P, Cohen R, Béchet S, Vie Le Sage F, Lévy C. Impact des recommandations sur la prescription en consultation de ville d'antibiotiques à l'enfant. *Archives de Pédiatrie.* 1 juin 2015;22(6):595-601.
- Sirota M, Round T, Samaranyaka S, Kostopoulou O. Expectations for antibiotics increase their prescribing: Causal evidence about localized impact. *Health Psychology.* 2017;36(4):402-9.
- Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 11 mars 2013;346:f1493.
- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Communiqué de presse. 18 nov 2012;

Accessible à: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/positions/2012-com_presse-controle-antibiotiques.pdf

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations. Accessible à: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>

Subiros M, Bervas C, Venier AG, Colomb Cotinat M, Soing Altrach S, Pontiers V, et al. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001 - juin 2015. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. juill 2016;(24-25):419-27.

Thelliez B. Vente à la découpe. Le Pharmacien de France. n°1318. mars 2020;26-8.

Thériaque. Accessible à: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>

Thiolet J, Vaux S, Lamy M, Gautier A, Barret A, Léon L, et al. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; p. 181. Accessible à: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8953

Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, et al. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case-Control Study. Appl Health Econ Health Policy. 2019;17(3):381-9.

Toumi A. Les aminosides. 2008 nov 28; Monastir. Accessible à: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/aminosides.pdf

Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. PLoS One. 2017;12(9):e0184420.

Treibich C, Ventelou B. Validation of a short-form questionnaire to check patients' adherence to antibiotic treatments in an outpatient setting. Eur J Public Health. 01 2017;27(6):978-80.

Treibich C, Ventelou B, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Lescher S. L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques. Marseille: SESSTIM; 2016 févr. 48 p.

Turner B. Tackling antimicrobial resistance and climate change. The Lancet. 8 déc 2018;392(10163):2435-6.

Union Européenne. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. :14.

Université de Lausanne. Les céphalosporines de 3ème et 4ème générations. Accessible à: <https://www.objectif-preservation-antibiotiques.ch/conseils-bonnes-pratiques/article/2018/11/08/les-cephalosporines-de-3eme-et-4eme-generations/>

van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. International Journal of Antimicrobial Agents. 1 mai 2000;14(4):327-35.

Vanhaesebrouck A, Vuillermoz C, Robert S, Parizot I, Chauvin P. Who self-medicates? Results from structural equation modeling in the Greater Paris area, France. PLoS One. 17 déc 2018;13(12). Accessible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296538/>

Varon E, Janoir C. Rapport d'activité 2016. Laboratoire de Microbiologie Hôpital Européen

Georges-Pompidou: Centre National de Référence des Pneumocoques; p. 98. Accessible à: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2016.pdf>

VIDAL. Angine - Prise en charge. Accessible à: https://www.vidal.fr/recommandations/1441/angine/prise_en_charge/

VIDAL. Sinusite aiguë de l'adulte - Prise en charge. Accessible à: https://www.vidal.fr/recommandations/1475/sinusite_aigue_de_l_adulte/prise_en_charge/

VIDAL - Cystite aiguë de la femme - Prise en charge. Accessible à: https://www.vidal.fr/recommandations/1566/cystite_aigue_de_la_femme/prise_en_charge/

Wang X, Chen G, Wu X, Wang L, Cai J, Chan EW, et al. Increased prevalence of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in hospital setting due to cross-species transmission of the blaNDM-1 element and clonal spread of progenitor resistant strains. *Front Microbiol.* 16 juin 2015;6. Accessible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468908/>

WHO | Antibacterial agents in clinical development. WHO. [cité 27 mai 2019]. Accessible à: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/antibacterial_agents_clinical_development/en/

WHO | No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. WHO. World Health Organization; Accessible à: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/>

Woerther P. Impact écologique des antibiotiques sur le microbiote et conséquences sur la résistance. Accessible à: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2017/sembuatb-2017-microbiote-woether.pdf>

Zahar J-R, Bille E, Schnell D, Lanternier F, Mechai F, Masse V, et al. Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE). *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2009;25(11):939-44.

« 8 Français sur 10 ont confiance dans les médicaments ». Accessible à: <https://www.leem.org/presse/8-francais-sur-10-ont-confiance-dans-les-medicaments>

Annexe 1. Registres-patients

partie détachable

REGISTRE PATIENTS ATB - PHARMACIES EXPÉRIMENTATRICE

LE PATIENT ET SON TRAITEMENT			ELIGIBILITÉ		PARTICIPATION		
Sexe du patient	Année de naissance du patient	Nom du médicament délivré (DCI ou commercial)	Porteur de l'ordonnance	Porteur de l'ordonnance	Délivrance à l'unité	Enquête Téléphonique	Identifiant
<input type="checkbox"/> M	[][][][]	Nom du médicament délivré (DCI ou commercial)	<input type="checkbox"/> Majeur	<input type="checkbox"/> = Patient <input type="checkbox"/> = Père ou mère de l'enfant mineur, titulaire de l'ordonnance	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	AB /..... / 001
							Date : [][] / [][]
<input type="checkbox"/> F	[][][][]	Durée (en jour) : [][] nbre de prises/jour : [][] nbre de comprimés/prise : [][]	<input type="checkbox"/> Mineur = Non éligible	<input type="checkbox"/> Autre = Non éligible	Nom, prénom :
							NIR : [][][][]
<input type="checkbox"/> M	[][][][]	Nom du médicament délivré (DCI ou commercial)	<input type="checkbox"/> Majeur	<input type="checkbox"/> = Patient <input type="checkbox"/> = Père ou mère de l'enfant mineur, titulaire de l'ordonnance	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	AB /..... / 002
							Date : [][] / [][]
<input type="checkbox"/> F	[][][][]	Durée (en jour) : [][] nbre de prises/jour : [][] nbre de comprimés/prise : [][]	<input type="checkbox"/> Mineur = Non éligible	<input type="checkbox"/> Autre = Non éligible	Nom, prénom :
							NIR : [][][][]
<input type="checkbox"/> M	[][][][]	Nom du médicament délivré (DCI ou commercial)	<input type="checkbox"/> Majeur	<input type="checkbox"/> = Patient <input type="checkbox"/> = Père ou mère de l'enfant mineur, titulaire de l'ordonnance	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	AB /..... / 003
							Date : [][] / [][]
<input type="checkbox"/> F	[][][][]	Durée (en jour) : [][] nbre de prises/jour : [][] nbre de comprimés/prise : [][]	<input type="checkbox"/> Mineur = Non éligible	<input type="checkbox"/> Autre = Non éligible	Nom, prénom :
							NIR : [][][][]

À FAXER TOUS LES SOIRS AU 04 96 10 28 98

partie détachable

REGISTRE PATIENTS ATB - PHARMACIES TÉMOINS

LE PATIENT ET SON TRAITEMENT			ELIGIBILITÉ		PARTICIPATION		
Sexe du patient	Année de naissance du patient	Nom du médicament délivré (DCI ou commercial)	Porteur de l'ordonnance	Porteur de l'ordonnance	Avis favorable à la délivrance à l'unité	Enquête Téléphonique	Identifiant
<input type="checkbox"/> M	[][][][]	Nom du médicament délivré (DCI ou commercial)	<input type="checkbox"/> Majeur	<input type="checkbox"/> = Patient <input type="checkbox"/> = Père ou mère de l'enfant mineur, titulaire de l'ordonnance	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	AA /..... / 001
							Date : [][] / [][]
<input type="checkbox"/> F	[][][][]	Durée (en jour) : [][] nbre de prises/jour : [][] nbre de comprimés/prise : [][]	<input type="checkbox"/> Mineur = Non éligible	<input type="checkbox"/> Autre = Non éligible	Nom, prénom :
							NIR : [][][][]
<input type="checkbox"/> M	[][][][]	Nom du médicament délivré (DCI ou commercial)	<input type="checkbox"/> Majeur	<input type="checkbox"/> = Patient <input type="checkbox"/> = Père ou mère de l'enfant mineur, titulaire de l'ordonnance	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	AA /..... / 002
							Date : [][] / [][]
<input type="checkbox"/> F	[][][][]	Durée (en jour) : [][] nbre de prises/jour : [][] nbre de comprimés/prise : [][]	<input type="checkbox"/> Mineur = Non éligible	<input type="checkbox"/> Autre = Non éligible	Nom, prénom :
							NIR : [][][][]
<input type="checkbox"/> M	[][][][]	Nom du médicament délivré (DCI ou commercial)	<input type="checkbox"/> Majeur	<input type="checkbox"/> = Patient <input type="checkbox"/> = Père ou mère de l'enfant mineur, titulaire de l'ordonnance	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non => Raisons :	AA /..... / 003
							Date : [][] / [][]
<input type="checkbox"/> F	[][][][]	Durée (en jour) : [][] nbre de prises/jour : [][] nbre de comprimés/prise : [][]	<input type="checkbox"/> Mineur = Non éligible	<input type="checkbox"/> Autre = Non éligible	Nom, prénom :
							NIR : [][][][]

À FAXER TOUS LES SOIRS AU 04 96 10 28 98

Extrait de : 167

167 Treibich et al., « L'expérimentation de dispensation à l'unité de médicaments antibiotiques ».

Annexe 2. Fiches contacts-patients

FICHE CONTACT ENQUÊTÉS ATB - PHARMACIES EXPÉRIMENTATRICES

Identifiant	Division du conditionnement	Nom	Prénom	Contact téléphonique	Fiche de consentement signée	Date
□ □ □ □ □ □ □ □	<input type="checkbox"/> nécessaire <input type="checkbox"/> pas nécessaire (= boîte)		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □
□ □ □ □ □ □ □ □	<input type="checkbox"/> nécessaire <input type="checkbox"/> pas nécessaire (= boîte)		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □
□ □ □ □ □ □ □ □	<input type="checkbox"/> nécessaire <input type="checkbox"/> pas nécessaire (= boîte)		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □
□ □ □ □ □ □ □ □	<input type="checkbox"/> nécessaire <input type="checkbox"/> pas nécessaire (= boîte)		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □
□ □ □ □ □ □ □ □	<input type="checkbox"/> nécessaire <input type="checkbox"/> pas nécessaire (= boîte)		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □

À FAXER TOUS LES SOIRS AU 04 96 10 28 98

FICHE CONTACT ENQUÊTÉS ATB - PHARMACIES TÉMOINS

Identifiant	Nombre de boîtes délivrées	Nom	Prénom	Contact téléphonique	Fiche de consentement signée	Date
□ □ □ □ □ □ □ □			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □
□ □ □ □ □ □ □ □			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □
□ □ □ □ □ □ □ □			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □
□ □ □ □ □ □ □ □			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □
□ □ □ □ □ □ □ □			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	□ □ / □ □ / □ □ □ □

À FAXER TOUS LES SOIRS AU 04 96 10 28 98

Extrait de : 168

Annexe 3. Questionnaire à destination des pharmacies participantes

E 3 – Questionnaire Pharmacie

Questionnaire sur la structure et l'organisation de la pharmacie qui est rempli par le pharmacien responsable de l'expérience dans les pharmacies volontaires.

Nom de la pharmacie : _____

Module 1

Structure de la pharmacie

M1.Q0. Numéro FINESS de la pharmacie (9 caractères) : _____

M1.Q1. Date : ____/____/____

M1.Q2. Région :

M1.Q3. Ville :

M1.Q3. Numéro RPPS du pharmacien renseignant ce questionnaire (11 chiffres) :

M1.Q4. Année d'installation du titulaire actuel de la pharmacie :
.....

M1.Q5. Jours et horaires d'ouverture

- Du lundi au samedi, de ...h... à ...h...
- Autre : Précisez

M1.Q51. Ouverture le samedi

- Oui
- Non

M1.Q511. Si « OUI » à M1.Q51.

Horaires : de ...h... à ...h...

M1.Q52. A quelle fréquence votre pharmacie est-elle de garde ?
.....

M1.Q6. Effectif en personnel dans la pharmacie :

	Temps plein	Temps partiel
Nombre de pharmaciens diplômés		
Nombre de pharmaciens stagiaires		
Nombre de préparateurs		
Personnel total (y compris administratif, entretien, sécurité, etc.)		

M1.Q7. Votre pharmacie fait-elle partie d'un regroupement de pharmacies ?

- Oui
- Non

[NB: La présence d'espace de confidentialité au sein de votre pharmacie n'est aucunement une condition nécessaire pour l'expérimentation de délivrance à l'unité des antibiotiques.]

M1.Q8. Votre pharmacie est-elle dotée d'un espace de confidentialité ?

- Oui
- Non

M1.Q81. Si « Oui » à M1.Q8 Utilisez-vous cet espace de confidentialité afin de délivrer des traitements antibiotiques ?

- Oui, souvent
- Oui, parfois
- Non, jamais

M1.Q82. Avez-vous l'intention d'utiliser cet espace de confidentialité afin de délivrer des traitements antibiotiques ?

- Oui
- Non

Module 2

Activité de la pharmacie

M2.Q1. Combien de dispensations de médicaments sont effectuées chaque mois dans votre pharmacie ?

.....

M2.Q11. Combien de dispensations de médicaments sur ordonnance sont effectuées chaque mois dans votre

pharmacie ?

M2.Q21. Veuillez indiquer la (ou les) périodes de l'année durant laquelle (ou lesquelles) l'activité de la

pharmacie est plus intense :

M2.Q22. Veuillez indiquer le (ou les jours) de la semaine durant lequel (ou lesquels) l'activité de la pharmacie

est plus intense :

M2.Q23. Veuillez indiquer la (ou les) périodes de l'année durant laquelle (ou lesquelles) la pharmacie voit sa

patientèle fluctuer:

	Votre pharmacie dispose-t-elle ...	Oui	Non
M2.Q31.	... d'outils informatiques de gestion des stocks?		

	Indiquer le pourcentage de prescriptions effectué à l'aide... <i>[Si la pharmacie n'est pas équipée de ce type d'outils, indiquez 0%]</i>	De 0% à 100% des prescriptions
<u>M2.Q32.</u>	... d'un automate de stockage et d'acheminement des commandes?	
<u>M2.Q33.</u>	... d'un robot à PDA (préparation doses à administrer)?	

M2.Q4. Si « NON » à M2.Q31. Quels outils utilisez-vous afin de gérer vos stocks ?

.....

M2.Q51. Est-ce que votre pharmacie fournit en médicaments une EHPAD ou tout autre type de maison de retraite ?

- Oui
- Non

M2.Q52. Diriez-vous que l'activité de votre pharmacie est impactée par la présence à proximité d'un service d'urgence (maison médicale ou hôpital) ?

- Oui
- Non

M2.Q52. Avez-vous une activité de pharmacie vétérinaire ?

- Oui
- Non

Les deux questions à venir sont facultatives, elles permettront cependant aux chercheurs de l'Inserm de bien positionner votre pharmacie sur son créneau d'activité :

M2.Q6. Quelle est la part dans votre CA (TTC) annuel de votre pharmacie des activités suivantes :

Médicaments remboursés : %
Médicaments non remboursés : %
Parapharmacie :%

M2.Q7. Quel est votre CA (TTC) annuel ? Euros

Extrait de : ¹⁶⁹

¹⁶⁹ Treibich et al.

Annexe 4. Questionnaire administré en officine de ville (enquête ad hoc)

Les médicaments et vous

Bonjour, je conduis cette enquête dans le cadre de la rédaction de ma thèse d'exercice en pharmacie. Je vous serai particulièrement reconnaissant de bien vouloir prendre quelques minutes pour remplir ce questionnaire (attention ! les pages sont imprimées en recto/verso), maintenant dans l'officine ou plus tard chez vous sans omettre de rapporter le formulaire.

Il n'y a ni bonnes ni mauvaises réponses, l'important étant d'être le plus sincère dans vos réponses. Comme vous le constaterez, aucune information nominative n'est demandée dans ce questionnaire qui sera par ailleurs traité de façon confidentielle à des fins exclusives de recherche.

Si une question vous gêne ou vous paraît indiscret, vous êtes absolument libre de ne pas y répondre et de passer à la question suivante.

A propos de vous

Les questions qui suivent visent à mieux vous connaître

1 Vous êtes: *Une seule réponse possible.*

- Un homme Une femme

2 En quelle année êtes-vous né(e)?

3 Quel est le dernier diplôme que vous avez obtenu? *Une seule réponse possible.*

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Sans diplôme | <input type="checkbox"/> BTS, DUT, DEUG (Bac+2), Licence (Bac+3) |
| <input type="checkbox"/> BEPC, brevet des collèges | <input type="checkbox"/> Master, école d'ingénieur/de commerce (Bac+5) |
| <input type="checkbox"/> CAP, BEP | <input type="checkbox"/> Doctorat (Bac+8) |
| <input type="checkbox"/> Baccalauréat (Bac) | <input type="checkbox"/> Autre, préciser: |

4 Quelle est votre statut d'occupation? *Une seule réponse possible.*

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Actif(ve) en emploi (y compris congé maladie) | <input type="checkbox"/> Lycéen(ne), étudiant(e) |
| <input type="checkbox"/> Actif(ve) sans emploi (chômeur(se)) | <input type="checkbox"/> Retraité(e) |
| <input type="checkbox"/> Autre actif(ve) (congé de formation, ...) | <input type="checkbox"/> Autre inactif(ve) (femme/homme au foyer, invalide, ...) |

5 Quelle est votre profession ou quelle était votre dernière profession? *Une seule réponse possible.*

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Agriculteurs(trices) exploitant(e)s | <input type="checkbox"/> Employé(e)s |
| <input type="checkbox"/> Artisans, commerçant(e)s, chefs d'entreprise | <input type="checkbox"/> Ouvrier(ère)s |
| <input type="checkbox"/> Cadres et professions intellectuelles supérieures | <input type="checkbox"/> Ne travaille pas ou n'a jamais travaillé |
| <input type="checkbox"/> Professions intermédiaires | |

Vous et votre santé

Les questions qui suivent sont destinés à dresser votre portrait de patient.

6 Combien de fois avez-vous consulté votre médecin traitant au cours des douze derniers mois?

Une seule réponse possible.

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Aucune | <input type="checkbox"/> 3 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> Plus de 3 |
| <input type="checkbox"/> 2 | |

7 Combien de fois avez-vous consulté un médecin spécialiste au cours des douze derniers mois?

Une seule réponse possible.

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Aucune | <input type="checkbox"/> 3 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> Plus de 3 |
| <input type="checkbox"/> 2 | |

8 Combien de fois avez-vous été hospitalisé(e) au cours des douze derniers mois? *Une seule réponse possible.*

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Aucune | <input type="checkbox"/> 2 |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 3 |

Plus de 3

9 Combien de prescriptions d'antibiotiques avez-vous eues au cours des douze derniers mois?

Une seule réponse possible.

- Aucune 3
 1 Plus de 3
 2

10 Combien environ de boîtes d'antibiotiques cela a-t-il représenté? *Une seule réponse possible.*

- Aucune Entre 5 et 8
 Entre 1 et 4 Plus de 8

11 Pensez-vous consommer beaucoup d'antibiotiques? *Une seule réponse possible.*

- Oui Non

12 Craignez-vous de prendre des antibiotiques? *Une seule réponse possible.*

- Oui Non

13 Si oui, pour quelles raisons? *Plusieurs réponses possibles.*

- Troubles digestifs Résistance bactérienne
 Réactions allergiques Autre, préciser :
 Mycoses buccales ou vaginales

14 Quel degré de confiance avez-vous envers votre médecin traitant ou médecin prescripteur (entourer l'un des nombres indiqués, 0=aucune confiance, 10=entière confiance)? *Une seule réponse possible.*

Aucune confiance

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Entière confiance

15 Vous est-il arrivé de sortir d'une consultation médicale avec une prescription d'antibiotique et de penser que vous n'en aviez pas besoin? *Une seule réponse possible.*

- Jamais Souvent
 Parfois Toujours

16 A l'inverse, vous est-il arrivé de sortir d'une consultation médicale sans prescription d'antibiotique et de penser que vous en aviez besoin? *Une seule réponse possible.*

- Jamais Souvent
 Parfois Toujours

17 Pensez-vous respecter les prescriptions des médecins concernant les traitements antibiotiques?

Une seule réponse possible.

- Oui Non

18 Lorsqu'il vous reste des antibiotiques dans une boîte, qu'en faites-vous? *Plusieurs réponses possibles.*

- Vous les conservez chez vous dans votre meuble à pharmacie Vous les donnez à une autre personne (amis, proches, familles, voisins)
 Vous les jetez à la poubelle Autre, préciser :
 Vous les ramenez à la pharmacie

19 Si vous conservez les antibiotiques chez vous, pour quelle(s) raison(s) le faites-vous?

Plusieurs réponses possibles.

- Pour votre usage personnel au cas où vous ou un proche tomberait malade Pour ne pas jeter des antibiotiques non périmés
 Au cas où le médecin vous prescrirait de nouveau le même antibiotique Sans raison particulière
 Autre, préciser :

20 Vous arrive-t-il de prendre des antibiotiques sans avis du médecin? *Une seule réponse possible.*

- Jamais Souvent
 Parfois Toujours

21 S'il vous arrive de prendre des antibiotiques sans avis du médecin, pour quelle(s) pathologie(s) le faites-vous?

.....
.....
.....

22 Vous arrive-t-il de demander sans prescription médicale un antibiotique à votre pharmacien?

Une seule réponse possible.

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Jamais | <input type="checkbox"/> Souvent |
| <input type="checkbox"/> Parfois | <input type="checkbox"/> Toujours |

23 S'il vous arrive de demander un antibiotique sans prescription à votre pharmacien, pour quelle(s) raison(s) et/ou quelle(s) pathologie(s) le faites-vous?

.....
.....
.....

24 Avez-vous déjà entendu parler des résistances bactériennes? *Une seule réponse possible.*

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
|------------------------------|------------------------------|

25 Si oui, par qui? *Plusieurs réponses possibles.*

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Votre médecin | <input type="checkbox"/> Les médias (télévision, journaux, sites internet) |
| <input type="checkbox"/> Votre pharmacien | <input type="checkbox"/> Votre famille, vos amis ou vos proches |
| <input type="checkbox"/> L'Assurance-Maladie ou votre mutuelle ou assureur complémentaire | <input type="checkbox"/> Autre, préciser : |

26 Vous est-il déjà arrivé d'être confronté(e) à une situation de résistance bactérienne, ou de devoir changer de traitement antibiotique car le premier prescrit n'était pas efficace? *Une seule réponse possible.*

- | | |
|---------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Jamais | <input type="checkbox"/> 3 fois |
| <input type="checkbox"/> 1 fois | <input type="checkbox"/> Plus de 3 fois |
| <input type="checkbox"/> 2 fois | |

27 Si cela vous est arrivé, de quelle(s) pathologie(s) s'agissait-il?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

La dispensation à l'unité des antibiotiques

Ces dernières années, une expérimentation, autorisée par le décret 2014-1047 du 15 septembre 2014, a eu lieu dans des pharmacies d'officines françaises pour réduire la consommation d'antibiotiques afin de lutter contre les phénomènes de résistances bactériennes et réduire les dépenses de santé.

Les pharmaciens délivraient les antibiotiques à l'unité, c'est-à-dire qu'ils donnaient le nombre exact de comprimés nécessaires au traitement en déconditionnant les boîtes, et découpant les blisters s'il le fallait. Les comprimés n'étaient bien sûr pas sortis de leur opercule pour respecter la stérilité.

Une notice du médicament comme dans la boîte était remise systématiquement. Une feuille contenant toutes les informations de traçabilité du médicament était également transmise : nom du patient, nom, dosage et forme pharmaceutique de l'antibiotique prescrit, si besoin la posologie et la durée de traitement avec les recommandations d'utilisation. Le pharmacien devait également marquer le numéro d'enregistrement de la spécialité figurant dans le système informatisé, la date de péremption du médicament et le nom et l'adresse de la pharmacie d'officine ayant dispensé la spécialité.

28 Si cela vous était proposé par votre pharmacien habituel, accepteriez-vous de vous voir délivrer votre prochain traitement antibiotique à l'unité? *Une seule réponse possible.*

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Non, certainement | <input type="checkbox"/> Oui, probablement |
| <input type="checkbox"/> Non, probablement | <input type="checkbox"/> Oui, certainement |

29 Si oui, pour quelle(s) raison(s)? *Plusieurs réponses possibles.*

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> ₁ Pour réduire les résistances bactériennes | <input type="checkbox"/> ₆ Parce que cela aide à l'observance du traitement |
| <input type="checkbox"/> ₂ Pour réduire le gaspillage de comprimés | <input type="checkbox"/> ₇ Pour améliorer la qualité de vie personnelle |
| <input type="checkbox"/> ₃ Pour réduire les dépenses de santé de l'assurance maladie | <input type="checkbox"/> ₈ Pour contribuer à la santé publique |
| <input type="checkbox"/> ₄ Pour réduire la pollution antibiotique environnementale | <input type="checkbox"/> ₉ Pour réduire l'encombrement comparativement aux boîtes |
| <input type="checkbox"/> ₅ Par confiance envers le professionnel de santé qui me propose la démarche | <input type="checkbox"/> ₁₀ Pour voir moins de médicaments stockés au domicile |
| | <input type="checkbox"/> ₁₁ Autre, préciser : |

30 Si non, pour quelle(s) raison(s)? *Plusieurs réponses possibles.*

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> ₁ J'ai peur de perdre des comprimés | <input type="checkbox"/> ₇ Je ne me sens pas concerné(e) par ce problème de santé publique |
| <input type="checkbox"/> ₂ Je préfère le conditionnement en boîte pour le rangement ou la conservation | <input type="checkbox"/> ₈ La délivrance des antibiotiques en boîte est un droit ouvert par les cotisations d'Assurance-Maladie et de mutuelle acquittées |
| <input type="checkbox"/> ₃ La traçabilité des médicaments serait moins évidente | <input type="checkbox"/> ₉ Je préfère le conditionnement en boîte pour retranscrire des recommandations d'utilisations |
| <input type="checkbox"/> ₄ Je souhaite conserver des comprimés pour un usage ultérieur | <input type="checkbox"/> ₁₀ J'ai le sentiment d'avoir déjà acquis une bonne attitude concernant les médicaments antibiotiques |
| <input type="checkbox"/> ₅ J'ai peur d'avoir plus de difficulté à reconnaître et prendre le médicament | |
| <input type="checkbox"/> ₆ Je ne soutiens pas cette mesure | |

31 Si cela vous était proposé par un autre pharmacien que votre pharmacien habituel, accepteriez-vous de vous voir délivrer votre prochain traitement antibiotique à l'unité? *Une seule réponse possible.*

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ Non, certainement | <input type="checkbox"/> ₂ Oui, probablement |
| <input type="checkbox"/> ₂ Non, probablement | <input type="checkbox"/> ₃ Oui, certainement |

32 Si non, certainement ou si non, probablement, pourquoi? *Plusieurs réponses possibles.*

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> ₁ Pour les mêmes raisons que celles données à la question précédente |
| <input type="checkbox"/> ₂ Parce que mon pharmacien habituel connaît mieux mes besoins de santé |
| <input type="checkbox"/> ₃ Parce que j'ai plus confiance en mon pharmacien habituel |

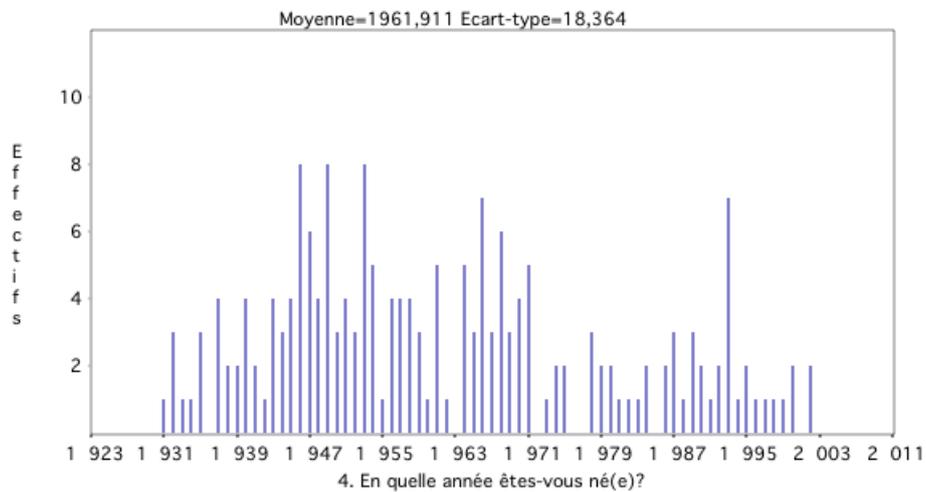
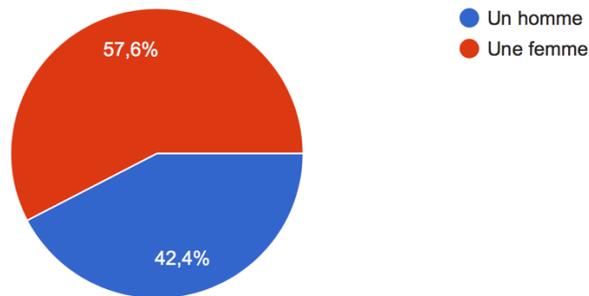
Je vous remercie pour le temps consacré à cette enquête.

N'hésitez pas à revenir vers moi pour en connaître les résultats principaux.

Annexe 5 : Distribution des réponses aux différentes questions de l'enquête en officine (enquête ad hoc)

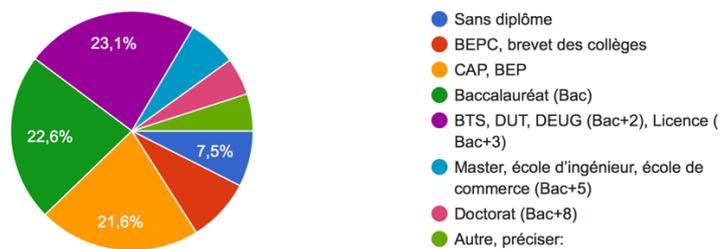
Vous êtes:

203 réponses



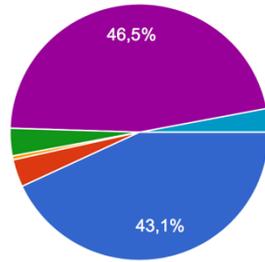
Quel est le dernier diplôme que vous avez obtenu?

199 réponses



Quelle est votre statut d'occupation?

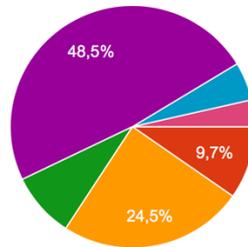
202 réponses



- Actif(ve) en emploi (y compris congé maladie)
- Actif(ve) sans emploi (chômeur(se))
- Autre actif(ve) (congé de formation, ...)
- Lycéen(ne), étudiant(e)
- Retraité(e)
- Autre inactif(ve) (femme/homme au foyer, invalide, ...)

Quelle est votre profession ou quelle était votre dernière profession?

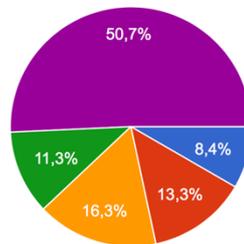
196 réponses



- Agriculteurs(trices) exploitant(e)s
- Artisans, commerçant(e)s, chefs d'entreprise
- Cadres et professions intellectuelles supérieures
- Professions intermédiaires
- Employé(e)s
- Ouvrier(ère)s
- Ne travaille pas ou n'a jamais travaillé

Combien de fois avez-vous consulté votre médecin traitant au cours des douze derniers mois?

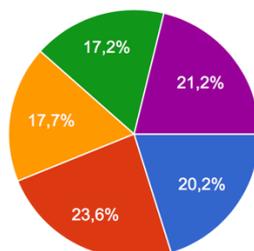
203 réponses



- Aucune
- 1
- 2
- 3
- Plus de 3

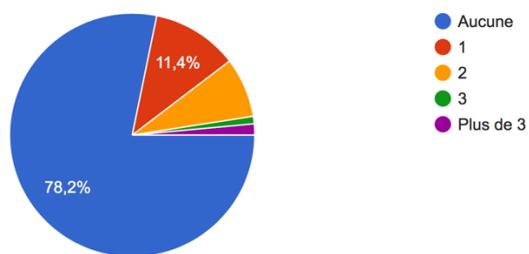
Combien de fois avez-vous consulté un médecin spécialiste au cours des douze derniers mois?

203 réponses

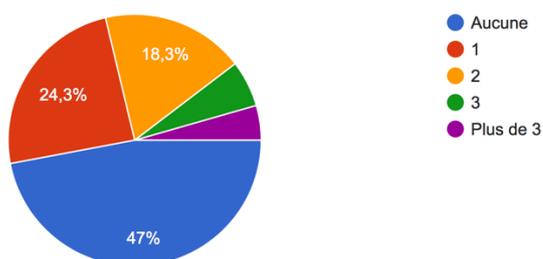


- Aucune
- 1
- 2
- 3
- Plus de 3

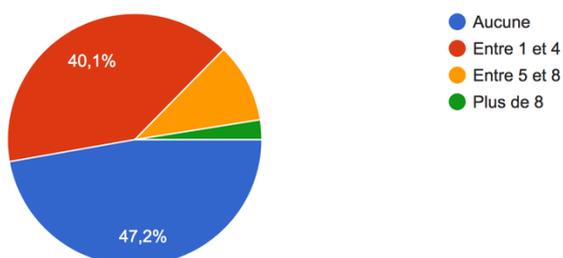
Combien de fois avez-vous été hospitalisé(e) au cours des douze derniers mois?
202 réponses



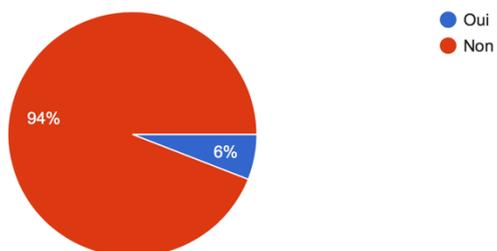
Combien de prescriptions d'antibiotiques avez-vous eues au cours des douze derniers mois?
202 réponses



Combien environ de boîtes d'antibiotiques cela a-t-il représenté?
197 réponses

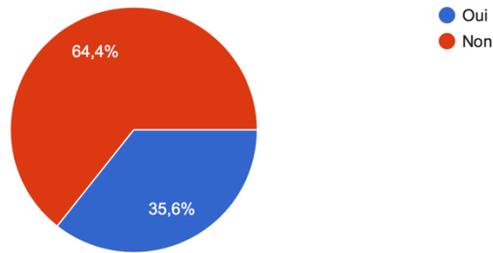


Pensez-vous consommer beaucoup d'antibiotiques?
201 réponses



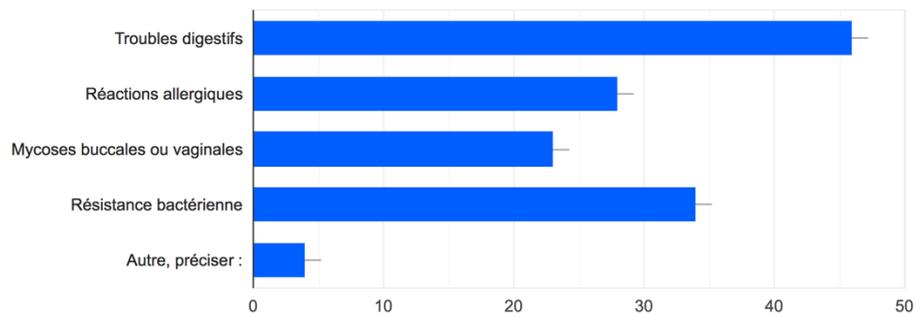
Craignez-vous de prendre des antibiotiques?

202 réponses



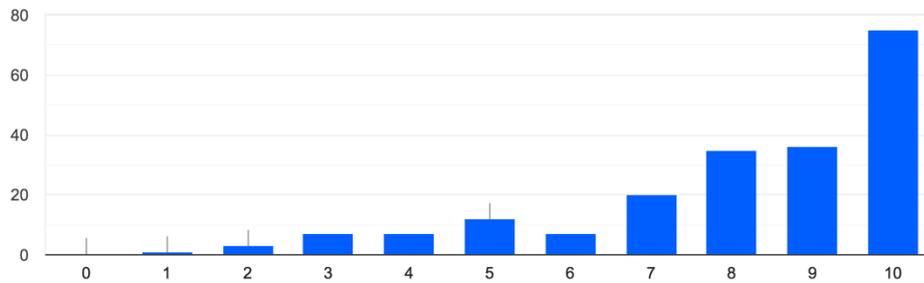
Si oui, pour quelles raisons?

83 réponses



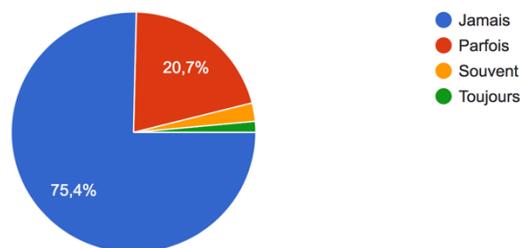
Quel degré de confiance avez-vous envers votre médecin traitant ou médecin prescripteur (cocher l'un des nombres indiqués, 0=aucune confiance, 10=entière confiance)?

203 réponses



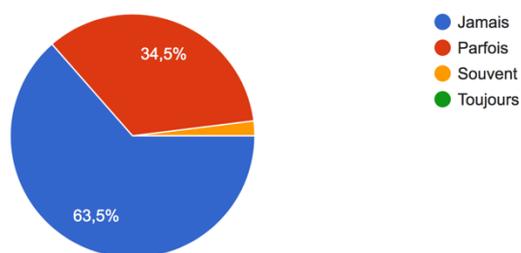
Vous est-il arrivé de sortir d'une consultation médicale avec une prescription d'antibiotique et de penser que vous n'en aviez pas besoin?

203 réponses



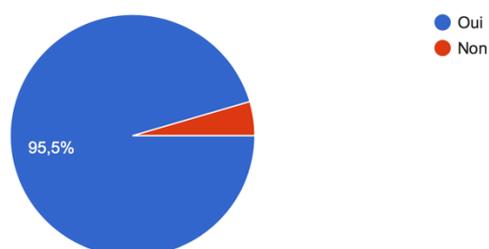
A l'inverse, vous est-il arrivé de sortir d'une consultation médicale sans prescription d'antibiotique et de penser que vous en aviez besoin?

203 réponses



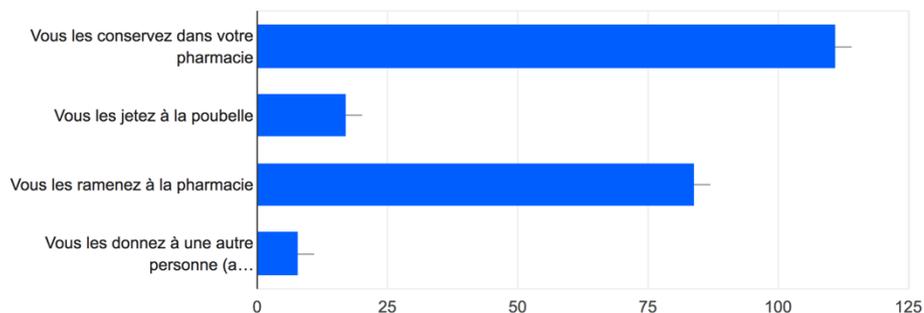
Pensez-vous respecter les prescriptions des médecins concernant les traitements antibiotiques?

198 réponses



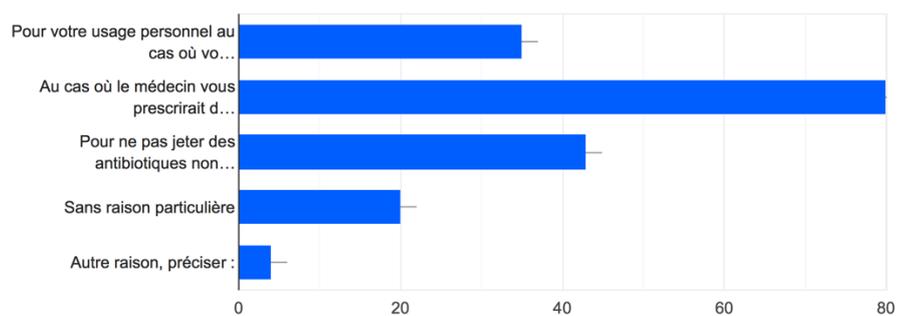
Lorsqu'il vous reste des antibiotiques dans une boîte, qu'en faites-vous?

200 réponses



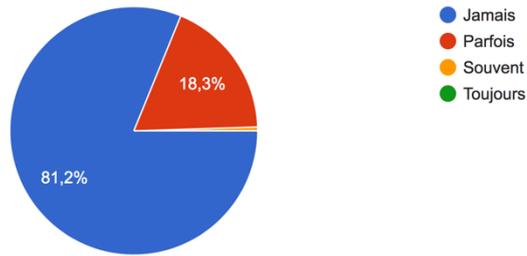
Si vous conservez les antibiotiques chez vous, pour quelle(s) raison(s) le faites-vous?

145 réponses



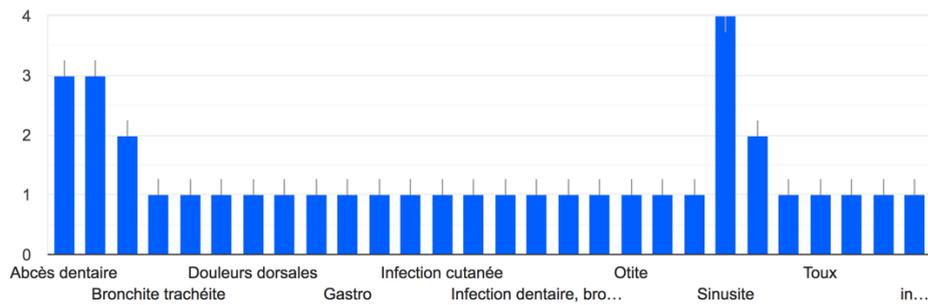
Vous arrive-t-il de prendre des antibiotiques sans avis du médecin?

202 réponses



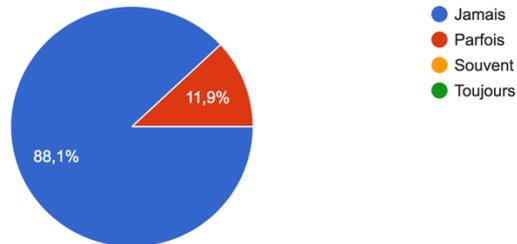
S'il vous arrive de prendre des antibiotiques sans avis du médecin, pour quelle(s) pathologie(s) le faites-vous?

37 réponses



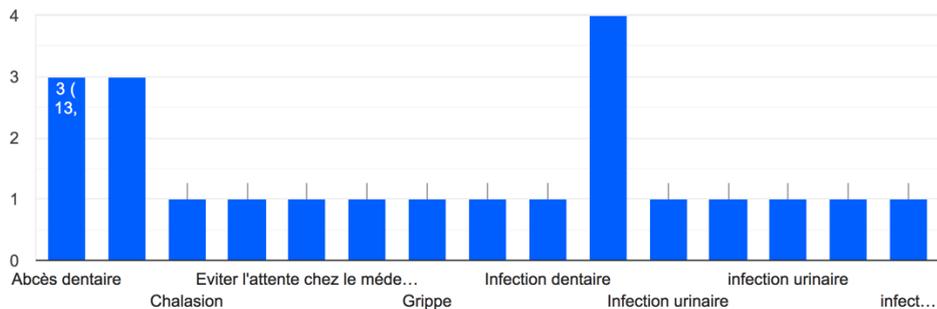
Vous arrive-t-il de demander sans prescription médicale un antibiotique à votre pharmacien?

201 réponses



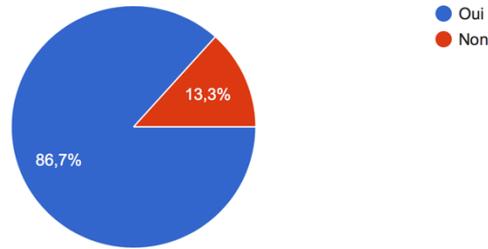
S'il vous arrive de demander un antibiotique sans prescription à votre pharmacien, pour quelle(s) raison(s) et/ou quelle(s) pathologie(s) le faites-vous?

22 réponses



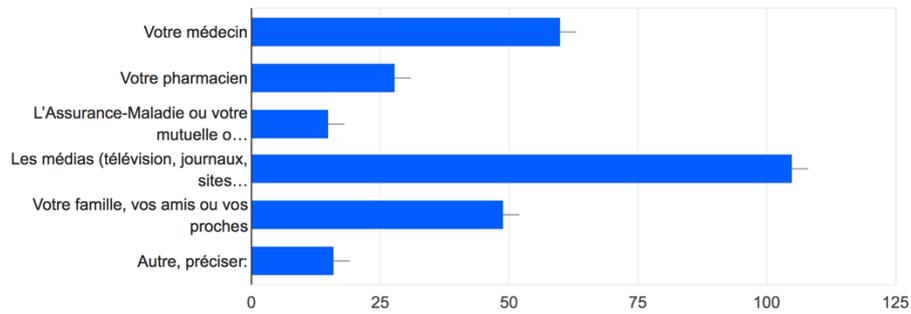
Avez-vous déjà entendu parler des résistances bactériennes?

195 réponses



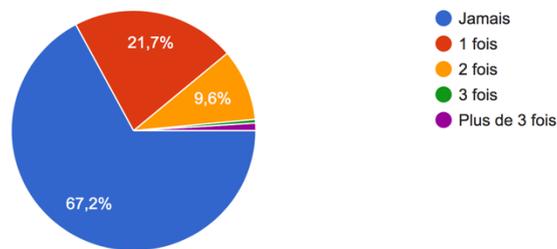
Si oui, par qui?

167 réponses



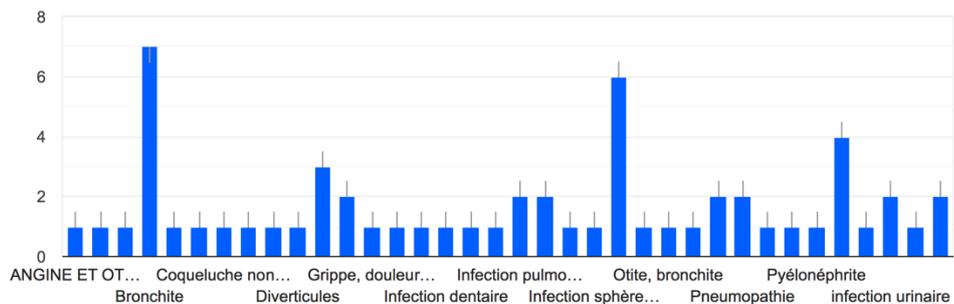
Vous est-il déjà arrivé d'être confronté(e) à une situation de résistance bactérienne, ou de devoir changer de traitement antibiotique car le premier prescrit n'était pas efficace?

198 réponses



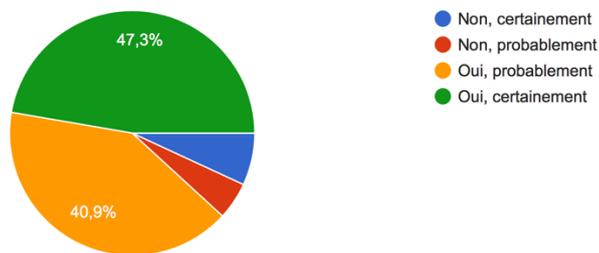
Si cela vous est arrivé, de quelle(s) pathologie(s) s'agissait-il?

59 réponses



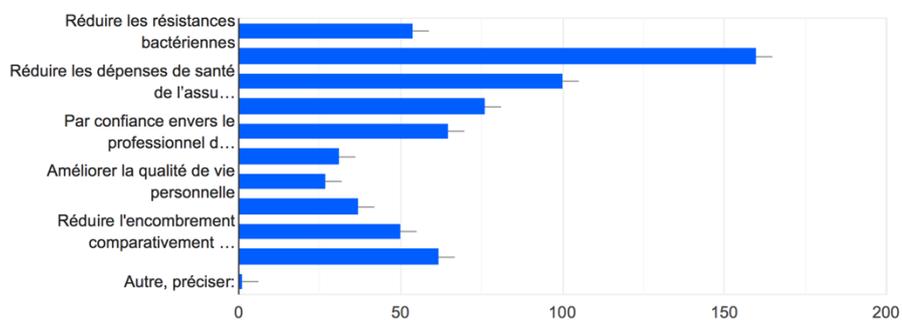
Si cela vous était proposé par votre pharmacien habituel, accepteriez-vous de vous voir délivrer votre prochain traitement antibiotique à l'unité?

203 réponses



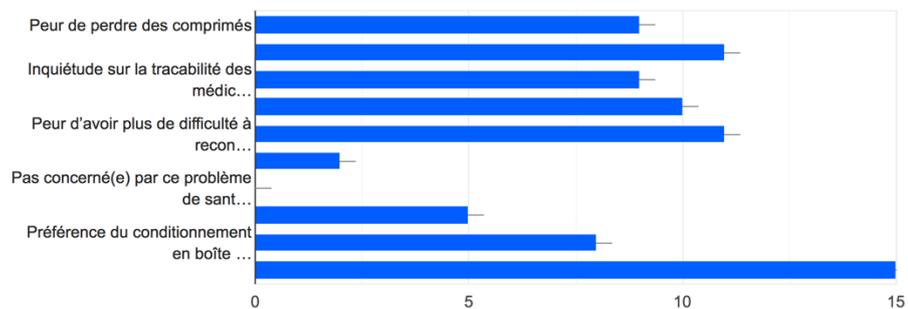
Si oui, pour quelle(s) raison(s)?

179 réponses

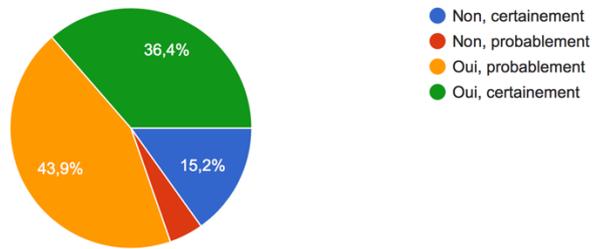


Si non, pour quelle(s) raison(s)?

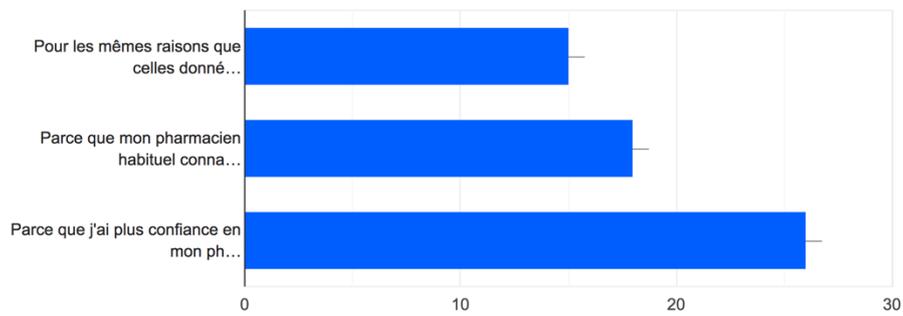
45 réponses



Si cela vous était proposé par un autre pharmacien que votre pharmacien habituel, accepteriez-vous de vous voir délivrer votre prochain traitement antibiotique à l'unité?
198 réponses



Si non, certainement ou si non, probablement, pourquoi?
48 réponses



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.