



HAL
open science

Évaluation des connaissances des patients sur l'usage des antibiotiques et l'antibiorésistance

Antoine Sageot

► **To cite this version:**

Antoine Sageot. Évaluation des connaissances des patients sur l'usage des antibiotiques et l'antibiorésistance. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02314907

HAL Id: dumas-02314907

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02314907>

Submitted on 4 Nov 2019

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.

Faculté mixte de médecine et pharmacie de Rouen

Année 2019

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT DE MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

SAGEOT Antoine

Né le 30 janvier 1991 à Dieppe

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2019

**EVALUATION DES CONNAISSANCES DES PATIENTS SUR
L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORESISTANCE**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur HERMIL Jean-Loup

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur OZANNE Geoffroy

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur PESTEL-CARON Martine

Monsieur le Docteur LADNER Joël

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

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

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfán DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie

Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale

Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

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

Mr Julien **WILS**

HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry **WABLE**

UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**

UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

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

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

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

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

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

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

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

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINE** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Loup HERMIL,
Vous avez été présent pendant ces trois années d'enseignements dirigés et m'avez accompagné dans ma formation de médecine générale.
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le président du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Martine PESTEL-CARON,
Vous avez accepté avec très grande gentillesse de faire partie de ce jury et d'évaluer cette thèse. Je vous suis très reconnaissant pour l'intérêt porté à ce travail.

A Monsieur le Docteur Joël LADNER,
Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du jury.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma considération.

A Monsieur le Docteur Geoffroy OZANNE,
Merci d'avoir été mon directeur de thèse. Après avoir été un maître de stage à l'écoute et pointilleux, tu as su me conseiller et me soutenir dans l'élaboration de cette thèse. Merci pour ta disponibilité et ton investissement. Ton enseignement a fortement contribué au médecin que je suis devenu. Encore merci.

A ma femme,
Pour m'accompagner depuis toutes ces années, me soutenir tous les jours. Sans toi rien n'aurait été possible. Je t'aime.

A ma fille Apolline,
Tu es mon rayon de soleil depuis maintenant 3 ans et demi. Ton papa est très fier d'avoir une petite fille comme toi. Je t'aime.

A mes parents et ma sœur,
Vous qui me supportez depuis toujours (et réciproquement), merci d'avoir toujours été exigeants et de m'avoir toujours poussé à aller plus loin.

A mes grands-parents,
Une grosse pensée à Mamie Simone qui trotte comme au premier jour. J'espère que tu es fière de moi. Une pensée particulière à mémère Renée qui était très fière de son petit docteur.

A ma belle-famille,
Merci pour votre soutien. Maintenant que je suis Docteur, j'espère que vous m'écoutez un peu plus.

A mes amis,
Depuis le lycée ou la fac, merci pour votre présence depuis toutes ces années.

Aux Docteurs Anne Marechal-Dinelli, Rodolphe Hautot, Christine Boixel, René Le, Bénédicte Bouissonnié, Thierry Delastre, Thierry Pesquet, Franck Goy,
Vous m'avez accompagné, conseillé, fait progresser et permis d'avoir confiance en moi. Je vous en remercie grandement.

Au Docteur Philippe Suel,
Merci de m'avoir donné cet intérêt pour l'utilisation des antibiotiques.

Au Docteur Danièle Bacri,
Merci d'avoir éveillé si tôt ma curiosité et de m'avoir donné envie de faire médecine.

Aux cabinets de Fontaine-le-Bourg, Bourg-Achard et Saint-Saëns : merci d'avoir accepté de participer à cette étude.

Aux super secrétaires de Fontaine-le-Bourg et Bourg-Achard : Vanessa, Clémence, Aurore, Jennifer et Nelly : pour leur bonne humeur et pour avoir distribué les questionnaires.

Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	18
II.	PREMIERE PARTIE : généralités sur l'antibiothérapie et l'antibiorésistance.....	18
	A. Historique de l'antibiothérapie.....	18
	B. Le fonctionnement des antibiotiques	21
	1. Généralités.....	21
	2. L'activité antibactérienne	21
	C. L'antibiorésistance	22
	1. Généralités.....	22
	2. Le support génétique	23
	3. Mécanismes de résistance.....	23
	4. Les bactéries multirésistantes : les BMR.....	25
	5. Facteurs favorisants	26
	6. Les niveaux d'impact	26
	7. Evolution des résistances.....	27
	D. Les actions menées	29
	1. Au niveau mondial	29
	2. Au niveau européen.....	29
	3. Au niveau national.....	30
	E. Connaissances du grand public.....	31
	F. Consommation d'antibiotiques	32
	1. Constat et évolutions	32
	2. L'usage vétérinaire	33
	G. Les conséquences de l'antibiorésistance	34
III.	DEUXIEME PARTIE : l'étude	34
	A. Objectifs	34
	B. Matériel et méthode	35
	1. Questionnaire.....	35
	2. Démarche.....	35
	C. Résultats et analyse de l'étude	36
	1. Analyse brute.....	36
	2. Analyse de l'étude	56

IV. DISCUSSION	58
A. Le juste usage des antibiotiques : des règles à respecter	59
1. Le rôle du médecin	59
2. Le rôle du pharmacien	60
3. Le rôle du vétérinaire.....	61
B. Les actions à développer.....	61
1. La prévention et le contrôle des infections.....	61
2. La promotion de la recherche	62
3. La formation des professionnels.....	63
4. Favoriser la communication entre les professionnels.....	63
5. Sensibilisation et éducation de la population	64
C. Proposition d'actions possibles.....	65
1. Restriction de l'utilisation des antibiotiques	65
2. L'utilisation des tests de dépistage	66
3. Des examens complémentaires plus systématiques.....	66
4. Un exemple à suivre	66
V. Conclusion.....	67
Bibliographie	68
Annexes	74

I. INTRODUCTION

Depuis près d'un siècle, grâce à la découverte des antibiotiques, la médecine a radicalement changé. De nombreuses maladies infectieuses sont devenues curables, des chirurgies de plus en plus spectaculaires ont été réalisées, des greffes et d'autres prouesses ont été possibles grâce aux antibiotiques. Tout nous a laissé croire que le combat contre les infections bactériennes était gagné, que les antibiotiques étaient un « remède miracle » [1]. Les antibiotiques sont des médicaments uniques car leurs cibles (les bactéries) sont des êtres vivants, capables de s'adapter en acquérant des mécanismes de résistance. Malgré cette particularité unique en thérapie humaine, la prescription des antibiotiques reste totalement banalisée chez l'Homme comme chez l'animal. Cette avancée extraordinaire que sont les antibiotiques est menacée par les résistances bactériennes. Certains prédisent même une « ère post antibiotiques » si la situation n'évolue pas [2].

Cette situation devient inquiétante. En effet, depuis de nombreuses années, la France ainsi que d'autres pays ont mis en place des mesures afin de réduire le mésusage des antibiotiques responsables de résistances [3]. Ces mesures ont deux cibles principales : les médecins, dans le but d'améliorer les prescriptions d'antibiotiques, et les patients afin d'améliorer leurs connaissances. La France reste tout de même dans les premiers rangs des consommateurs européens [4], en 2013, 44% des français de plus de 15 ans avaient pris un antibiotique dans l'année précédente [5].

A l'heure de la recherche d'autonomie grandissante des patients concernant leur santé et d'une possible familiarité avec les antibiotiques, qu'en est-il de leurs connaissances envers ces médicaments et des résistances bactériennes ? Quelles sont les habitudes d'usage des patients concernant les antibiotiques ?

C'est dans ce contexte qu'il m'a paru intéressant d'évaluer les connaissances globales des patients sur les antibiotiques et sur leur utilisation et de savoir quelles sont les grandes idées ancrées au niveau de la population concernant les résistances bactériennes.

Dans un premier temps, nous allons rappeler les enjeux de la résistance bactérienne à travers un bref historique, un état des lieux rapide des mécanismes de résistance bactérienne et du fonctionnement des antibiotiques. L'état actuel des résistances sera évoqué ainsi que les mesures déjà mises en place.

II. PREMIERE PARTIE : généralités sur l'antibiothérapie et l'antibiorésistance

A. Historique de l'antibiothérapie

Le mot antibiotique vient du grec *anti* : "contre", et *bios* "la vie". Ce sont des molécules qui peuvent être naturelles ou synthétiques, qui détruisent ou bloquent la croissance des bactéries. Des antibiotiques naturels sont utilisés en médecine depuis plus de 2000 ans. Les Egyptiens, les Grecs de l'Antiquité et les Chinois utilisaient certaines plantes et moisissures pour combattre certaines infections (comme des pâtes moisies destinées à soigner

les plaies). Au XIX^{ème} siècle, plusieurs scientifiques (comme Pasteur, Joubert et Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'inhiber ou de combattre certaines maladies. C'est au début des années 1900 que les scientifiques s'attaquent aux grandes infections que sont la syphilis, la tuberculose et la typhoïde qui font des ravages dans la population. Les découvertes scientifiques sont permises par les avancées de la microbiologie, de la médecine et de la chimie organique [6].

C'est avec la syphilis que les premiers résultats furent enregistrés. Jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, le traitement reposait sur les sels de mercure et l'iodure de potassium. Un médecin allemand, Paul Ehrlich, travaille alors sur les sels d'arsenic. Il met au point, en 1910, une molécule efficace sur la syphilis et mieux tolérée : le Salvarsan (qui restera le traitement de référence jusqu'à l'arrivée de la pénicilline). Par la suite, Paul Ehrlich s'intéressera aux propriétés anti-infectieuses de certains colorants. Ces travaux seront suivis au début des années 30 par Gerhard Domagk qui découvre le premier sulfamide : le Prontosil. Plusieurs milliers de molécules sont alors développées, et jusqu'aux années 40, les sulfamides règnent en maître sur l'antibiothérapie [6].

En 1939, Dubos, biologiste français, isole la gramicidine, une substance naturelle capable d'inhiber l'ensemble des bactéries Gram positif : c'est le premier antibiotique naturel. Ses travaux ont été malheureusement éclipsés par l'arrivée en masse des sulfamides [6].

Mais c'est le plus souvent les travaux d'Alexander Fleming qui sont retenus. En 1927, en rentrant de vacances, il observe qu'une colonie de champignons (*Penicillium notatum*) s'est développée par hasard au sein d'une culture de staphylocoques dont elle a inhibé la croissance. Mais il n'arrive pas à extraire la substance responsable de cette propriété antibactérienne. C'est en 1940 avec Howard Florey (microbiologiste australien) et Ernst Chain (chimiste allemand) que la production de pénicilline débuta : cent milligrammes ! Les premiers essais sur la souris sont concluants mais ils disposent de trop petites quantités pour que son utilisation se répande [6].

La pénicilline est très difficile à isoler et à produire. En pleine guerre mondiale, la Grande-Bretagne (où travaillaient Fleming, Florey et Chain) ne peut fournir des efforts industriels suffisants. Ce sont les Etats-Unis qui prennent alors le relais avec une nouvelle levure : *Penicillium chrysogenum*. Elle produit deux cent fois plus de pénicilline que la précédente. Les laboratoires Pfizer lancent la production en grande quantité à partir de septembre 1943, ce qui permet de sauver de nombreuses vies pendant cette période de guerre. Elle rentrera en masse en Europe après le débarquement de Normandie. Pour leurs travaux, Fleming, Florey et Chain ont reçu le prix Nobel de médecine en 1945. L'OMS estime que les antibiotiques ont permis d'allonger l'espérance de vie des occidentaux de 10 ans [6]. C'est alors l'âge d'or des antibiotiques, où des maladies infectieuses alors incurables deviennent curables.

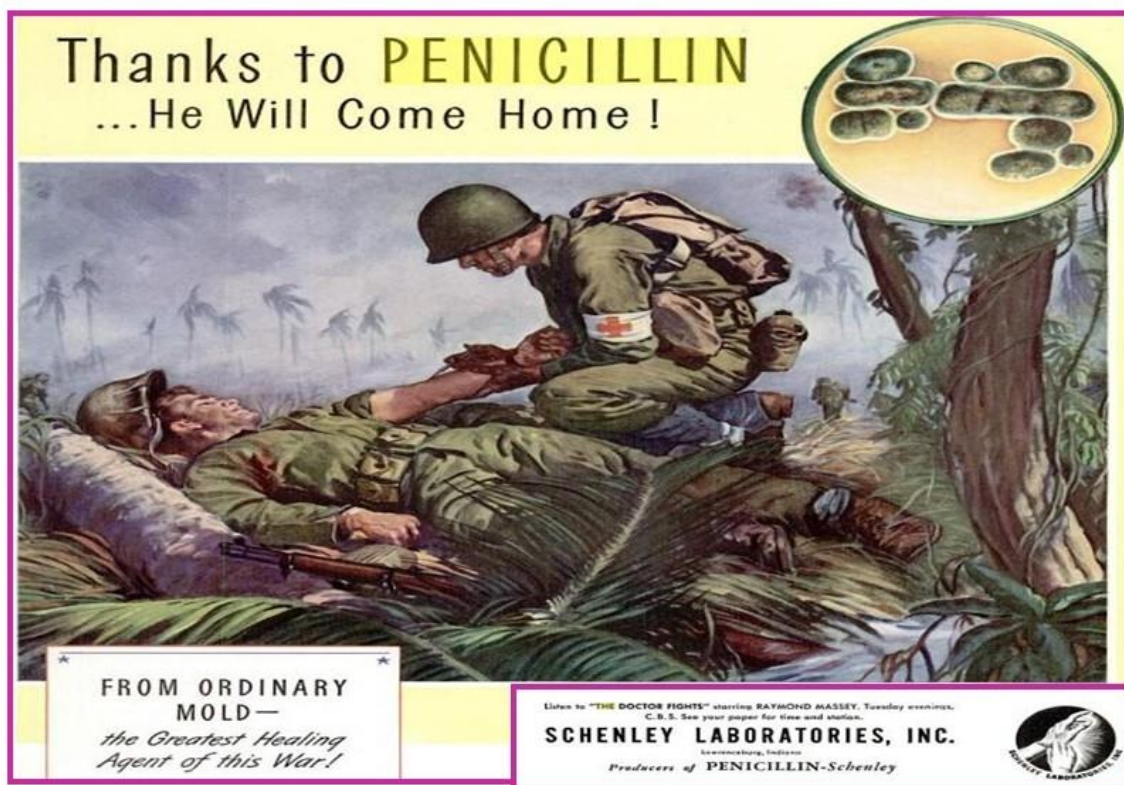


Figure 1 : Publicité présentée dans le magazine LIFE du 14/08/1944 (Musée mémorial de la Bataille de Normandie Bayeux)

Déjà, la notion de risque d'antibiorésistance apparaît dans la bouche d'Alexander Flemming en 1945 lors de la remise de son prix Nobel « *Le jour viendra où n'importe qui pourra acheter de la pénicilline en magasin. Alors il existera un danger pour qu'un homme mal renseigné s'administre un traitement sous dosé et rende ses microbes résistants* » [7]. Ce risque évoqué par Flemming prend forme et il déclare en 1954 : « *dès le début, on a pensé que cela arriverait, mais au bout de 10 ans, la situation n'est pas si mauvaise... Les antibiotiques sont restés pourtant des armes très puissantes, sauf contre les staphylocoques, le plus puissant de tous les microbes* » [8]. Dans les années 60, les antibiotiques sont omniprésents et selon le Dr Escoffier-Lambiotte : « *les antibiotiques se sont répandus dans les foules comme le sucre ou l'aspirine, et on en trouve mêlés aux sirops, aux collyres, aux crèmes, aux suppositoires et aux cachets librement achetés en pharmacie* » [9]. Ils sont aussi fréquemment introduits dans l'alimentation animale, dans un but d'augmentation de productivité.

Pendant de nombreuses années, les découvertes d'antibiotiques s'enchaînèrent et la commercialisation de nouvelles molécules permit de répondre aux impasses thérapeutiques générées par le développement des mécanismes de résistance. La découverte de nouveaux antibiotiques est désormais rare. On note 16 découvertes entre 1983 et 1987. De 2008 à 2012, ce nombre descend à 2 [10]. On remarque une baisse d'investissement des groupes pharmaceutiques. Les antibiotiques, dont la consommation est ponctuelle, sont devenus moins rentables pour l'industrie pharmaceutique, leur préférant les traitements contre les maladies chroniques. De plus, les nouvelles molécules étant le plus souvent réservées aux cas d'impasse thérapeutique, cela diminue la taille du marché. Il y a un décalage entre le défi

croissant que sont les infections à BMR et le nombre de nouveaux antibiotiques pour y faire face [11].

Le problème des résistances est devenu un problème mondial, avec une prise de conscience des politiques au plus haut niveau. M. Vytenis Andriukaitis, commissaire européen chargé de la santé et de la sécurité alimentaire en 2017, a parfaitement résumé la situation actuelle : « *La résistance aux antimicrobiens est une menace croissante à l'échelle mondiale ; si nous ne renforçons pas notre action et notre détermination pour la combattre aujourd'hui, elle pourrait s'avérer plus meurtrière que le cancer à l'horizon 2050* » [12].

B. Le fonctionnement des antibiotiques

1. Généralités

Les bactéries sont des micro-organismes invisibles à l'œil nu, constituées d'une seule cellule avec un vrai noyau et un seul chromosome sous la forme d'un long filament d'ADN replié sur lui-même. Des petits fragments d'ADN circulaires se trouvent dans le cytoplasme, ce sont les plasmides [1]. Il existe des milliers d'espèces de bactéries dans l'environnement. Certaines nous sont utiles comme celles de notre système digestif, mais d'autres sont pathogènes. Ces dernières ne représentent que quelques centaines d'espèces [1].

Les antibiotiques sont des substances chimiques, d'origine naturelle (bactérie, champignon, ...) ou artificielle obtenues par synthèse chimique (partielle ou totale). Ils ont chacun un mode d'action spécifique. Ils peuvent avoir un effet bactériostatique (inhiber la multiplication) ou bactéricide (destruction) en fonction de leur concentration et de la durée de contact. Ils agissent au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques, indispensables pour la bactérie. Ainsi, ils agissent sur : la synthèse protéique (macrolides, aminosides, tétracyclines), la synthèse des peptidoglycanes (beta-lactamines, glycopeptides, fosfomycine), la synthèse des acides nucléiques (rifamycines, quinolones), etc.... [13].

Les antibiotiques sont utilisés pour détruire des bactéries au sein de l'organisme, mais leur action n'est pas sélective : ils touchent les bactéries pathogènes mais aussi commensales. Et toutes ces bactéries ont une extraordinaire faculté d'adaptation : elles peuvent acquérir des résistances, par divers mécanismes. Ainsi toute administration d'antibiotiques a un impact sur la sélection bactérienne et sur la sélection des résistances [4].

2. L'activité antibactérienne

L'activité antibactérienne est définie *in vitro* par [13] :

- La Concentration minimale inhibitrice (CMI) : concentration minimale d'antibiotique avec laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible après 24h d'incubation à 35°C.

- La Concentration minimale bactéricide (CMB) : concentration minimale d'antibiotique avec laquelle 99,9% des bactéries d'un inoculum standardisé à 10^5 - 10^6 bactéries/ml sont éliminées.

Le rapport CMB/CMI permet de caractériser l'activité d'un antibiotique :

- CMB/CMI ≤ 2 : bactéricide
- CMB/CMI de 4 à 16 : bactériostatique
- CMB/CMI > 16 : la bactérie est « tolérante »

In vivo, trois catégories ont été retenues pour interpréter les tests de sensibilité délivrés par les antibiogrammes :

- Souches sensible (S) : la probabilité de succès thérapeutique est forte, avec une posologie recommandée par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
- Souches intermédiaire (I) : le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible, mais qui *in vivo* peuvent résister au traitement. Mais ces souches peuvent aussi être détruites dans certaines conditions (fortes concentrations ou posologies accrues) car leur résistance est insuffisante pour entrer dans la catégorie (R). Cette catégorie est une zone médiane, qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.
- Souches résistantes (R) : la probabilité d'échec thérapeutique est élevée, quelle que soit la dose utilisée.

Cette classification évolue en fonction des connaissances et est la base de toute antibiothérapie adaptée à un antibiogramme.

C. L'antibiorésistance

1. Généralités

Pour être efficace, un antibiotique doit parvenir au contact de la bactérie. Il y parvient en fonction de données variables telles que la voie d'administration, la posologie, la diffusion tissulaire ou encore le métabolisme de la molécule. Ensuite, il doit entrer dans la bactérie, sans être modifié ou détruit. Si une de ces étapes est perturbée, l'antibiotique est alors inefficace. C'est alors une résistance. Certaines bactéries ont mis en place de tels mécanismes pour se protéger.

Les mécanismes génétiques et biochimiques responsables des résistances bactériennes permettent de mieux connaître l'épidémiologie des résistances (apparition et diffusion) et aussi de mieux appréhender les facteurs de sélection des souches résistantes [13].

Certaines bactéries sont de manière innée résistantes à un antibiotique : c'est une résistance naturelle. Elles sont programmées dans leur génome. Par exemple, *Listeria monocytogenes* est résistante aux céphalosporines de troisième génération (C3G), les bacilles

Gram négatif sont résistants aux glycopeptides ou encore les entérobactéries de type *Klebsiella* sont résistantes à l'amoxicilline car elle possède une pénicillinase chromosomique [13].

D'autres bactéries deviennent résistantes secondairement à un antibiotique auquel elles étaient sensibles auparavant : c'est la résistance acquise. Elles ne concernent que quelques souches d'une espèce mais peuvent s'étendre [13].

2. Le support génétique

Les résistances naturelles sont enregistrées dans le génome bactérien. Les modifications génétiques responsables de résistances acquises peuvent être :

- Une mutation au niveau chromosomique. Ces résistances mutationnelles sont spontanées (préexistent à l'usage de l'antibiotique), stables (se transmettent verticalement à la descendance) et spécifiques (n'intéressent qu'une famille d'antibiotique ou un antibiotique à la fois) [14]. Elles sont peu répandues, environ 20% des résistances acquises. Ce type de résistance est en outre observé chez les mycobactéries. Du fait de leurs caractéristiques, les associations d'antibiotiques peuvent être une solution [14].
- Une acquisition de gène, au niveau extra-chromosomique. Le support est un plasmide, qui peut se transmettre par conjugaison (transfert direct d'un plasmide d'une bactérie à une autre) ou plus rarement par transduction (transfert d'un plasmide d'une bactérie à une autre via un vecteur viral) [14]. Elles se transmettent horizontalement (entre bactéries cohabitantes, même d'espèces différentes), sont fréquentes (80% des résistances acquises) et elles peuvent concerner plusieurs antibiotiques ou familles d'antibiotiques. Toutes les espèces bactériennes sont concernées. Ce mécanisme est à l'origine des multi-résistances.

3. Mécanismes de résistance

Il existe différents mécanismes permettant aux bactéries de se défendre contre les antibiotiques. Leurs connaissances permettent de trouver des moyens de lutter contre eux et ainsi de donner de nouvelles possibilités thérapeutiques.

La diminution de la perméabilité bactérienne

Les bactéries sont des organismes unicellulaires possédant une membrane cytoplasmique, qui sépare leur cytoplasme du monde extérieur. Les bactéries Gram négatif possèdent en plus une paroi externe qui les protège contre les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) présentes au niveau du milieu externe [15]. Les antibiotiques, comme les nutriments, doivent passer cette barrière pour pénétrer dans la bactérie, par diffusion passive à travers des canaux (porines). La réduction de la perméabilité bactérienne est donc une diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site d'action, par une modification de la

membrane interne ou externe de la bactérie. Une modification des porines des bactéries Gram négatif peut bloquer ou réduire la pénétration de l'antibiotique [13].

Ce mécanisme peut s'exercer sur plusieurs classes d'antibiotiques, étant donné que de nombreux médicaments peuvent emprunter la même porine. Elle peut aussi s'exercer sur une seule molécule, si la porine touchée y est spécifique [13]. Par exemple, *Pseudomonas aeruginosa* est résistant à l'imipénème, cette résistance spécifique étant causée par la perte de la porine spécifique aux carbapénèmes [13].

La diminution de la perméabilité bactérienne est souvent associée à la synthèse de β -lactamases. Il arrive qu'une bactérie ne devienne résistante qu'une fois les deux mécanismes obtenus comme pour *Enterobacter spp*, où la résistance à l'imipénème résulte à la fois d'une diminution de la perméabilité cellulaire et de la hausse de synthèse de β -lactamases [15].

L'inactivation enzymatique

Les bactéries peuvent produire des enzymes dont le but est d'inactiver l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant. Cette production peut être constante ou induite par un stimulus externe. Les β -lactamases sont un exemple d'enzymes produites par les bactéries dont le but est d'inactiver les β -lactamines (en détruisant le lien amide sur le cycle lactame) [15]. C'est un mécanisme de résistance très efficace, avec une transmission chromosomique ou par plasmide. *Staphylococcus aureus* et l'entérocoque sont les pathogènes Gram positifs les plus susceptibles de produire des β -lactamines afin d'hydrolyser les pénicillines et céphalosporines. Parmi les bacilles Gram négatif, les entérobactéries produisent une grande variété de β -lactamases. De nouvelles enzymes continuent d'être découvertes. A partir des années 1990, les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) furent commercialisées, mais leur surconsommation provoqua des mutations au niveau des gènes codants pour les β -lactamases originelles. Ces modifications ont permis l'émergence de β -lactamases au spectre étendu (les BLSE) [16]. Puis rapidement, d'autres mutations ont eu lieu, ce qui permis à un certain nombre de bactéries de devenir encore plus résistantes, avec l'apparition de β -lactamases médiées par le gène AMPc ou céphalosporinases de haut niveau. Ces enzymes bloquent l'accès de l'antibiotique à son site d'action. Ces enzymes sont produites chez des espèces naturellement productrices de céphalosporinases (entérobactéries, *Pseudomonas*), qui à la suite de cette mutation, ont eu des productions d'enzymes en très grande quantité. Et certaines bactéries produisent en plus des carbapénémases, qui les rendent résistantes à toutes les β -lactamines, carbapénèmes compris [16].

Les résistances de plus en plus importantes aux C1G, C2G et C3G avec les BLSE, la diminution d'efficacité des inhibiteurs de β -lactamases puis plus récemment les carbapénémases provoquent une grosse restriction de l'arsenal thérapeutique, rendant de plus en plus complexe le traitement des infections résistantes [16].

La modification de la cible

Les bactéries qui utilisent ce mécanisme diminuent l'efficacité de l'antibiotique en baissant son affinité envers son site d'action où les gènes codants pour les protéines d'attaches présents sur la membrane sont modifiés [15].

Les pompes à efflux

Les bactéries peuvent à l'aide de pompes, rejeter l'antibiotique vers l'extérieur (efflux), ce qui l'empêche d'atteindre son site d'action [15]. Ces pompes à efflux sont des constituants normaux des bactéries et sont responsables pour une grande part des résistances iatrogènes à de nombreux antibactériens. Mais l'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression de ces pompes préexistantes, par une mutation des gènes les codant, entraînant logiquement une hausse des résistances. Il est possible aussi qu'une bactérie acquière un nouveau transporteur en étant exposée à un nouvel antibiotique, créant ainsi une nouvelle résistance. On peut citer *Escherichia coli* et *Shigella* comme bactéries ayant de nombreuses pompes à efflux. Certains *Staphylococcus aureus* comportent en plus une pompe rejetant les macrolides, qui leur permet d'être résistants à cette classe [17].

Séquestration de l'antibiotique

Lorsque les bactéries ne possèdent pas de moyen efficace pour lutter contre un antibiotique, elles peuvent être contraintes à séquestrer le médicament pour le neutraliser. Cela se voit chez certaines souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides : ils piègent les glycopeptides au sein de leur paroi, empêchant ainsi leur action au niveau de la membrane cytoplasmique [18].

4. Les bactéries multirésistantes : les BMR

Ces souches, résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques, sont surtout présentes en milieu hospitalier, et les possibilités thérapeutiques les concernant sont réduites et parfois inexistantes. Mais ces souches se retrouvent de plus en plus en ville, elles deviennent communautaires. Nous pouvons citer parmi les principales :

- *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) : Ils sont résistants à la plupart des β -lactamines ainsi qu'aux macrolides et fluoroquinolones non antipneumococciques [19]. Les streptocoques sont très fréquents, et touchent aussi bien les enfants que les personnes âgées. Ils sont responsables de pathologies telles que des méningites, des pneumopathies ou encore des otites moyennes aiguës (OMA). Un vaccin existe pour les enfants, les personnes de plus de 65 ans ainsi que pour les personnes à risque [19]
- Entérobactérie productrice de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) : ces bactéries sont responsables de la majorité des infections nosocomiales. Elles sont également présentes en ville [20]. On peut citer *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Elles résistent aux β -lactamines (sauf imipénème, céfoxitine...), elles sont partiellement inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases (acide clavulanique, ...) et sont souvent résistantes aux aminosides (sauf gentamicine) et aux fluoroquinolones [20 ; 21 ; 22].
- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : ces germes initialement hospitaliers, se trouvent maintenant également en ville, où ils se propagent chez une population en bonne santé ayant un contact étroit (enfants en garderie, sportifs,

militaires...). Ils sont résistants aux pénicillines, céphalosporines et autres β -lactamines [20 ; 23].

5. Facteurs favorisants

L'exposition des populations aux antibiotiques entraîne des résistances par un mécanisme de sélection des bactéries les plus "fortes", ayant eu des mutations ou ayant échangé des plasmides leur apportant des résistances et entraînant ensuite leur prolifération, profitant du vide laissé par les bactéries détruites par le médicament. Ces bactéries peuvent ensuite se transmettre à d'autres individus et par la suite se diffuser dans la population [20]. C'est pour ces raisons que des « bons usages » des antibiotiques sont préconisés. L'usage inapproprié est pourvoyeur de résistances, et peut correspondre aux situations suivantes [24] :

- Prescription inutile d'antibiotiques [20].
- Utilisation trop étendue d'antibiotiques à large spectre, ou spectre étroit utilisés de façon incorrecte [20].
- Posologie inadaptée (supérieure ou inférieure aux recommandations) [20].
- Durée de traitement trop longue ou trop courte (par rapport aux recommandations) [20].
- Antibiotique non adapté aux résultats microbiologiques (antibiogramme) et/ou à l'évolution clinique [20].
- Non réévaluation à 48-72h [20].

Ce mésusage a des conséquences sur la collectivité avec l'émergence possible de résistances, mais aussi individuelles avec un risque d'échec du traitement, de morbi-mortalité ou de toxicité.

6. Les niveaux d'impact

Il existe plusieurs niveaux d'impact de l'antibiorésistance :

- Impact individuel : sur la propre flore bactérienne du consommateur. Ainsi un mauvais usage va entraîner une sélection de bactéries résistantes au sein de son propre corps et engendrer une éventuelle transmission de cette résistance à d'autres bactéries, ce qui peut avoir un impact dramatique en cas d'infection sévère, rendant les antibiotiques inefficaces. Il est estimé à 25000 le nombre de patients qui décèdent d'une infection à BMR (Bactérie Multi-Résistante) chaque année en Europe [25].
- Impact collectif : une étude a comparé le nombre d'*E. Coli* résistants dans les selles de nourrissons et d'enfants de trois villes situées sur différents continents : Caracas au Venezuela, Qin Pu en Chine et Boston aux USA. Parmi eux, 10% n'avaient jamais eu d'antibiotiques. Sur ces 10%, la quantité de bactéries résistantes a été évaluée. Les résultats montrent que les enfants de Boston n'ont quasiment pas d'*E. Coli* résistants, en revanche, les enfants des deux autres villes présentent une flore d'*E. Coli* résistante et même multirésistante alors qu'ils n'avaient jamais pris d'antibiotiques. L'hypothèse

admise est que les antibiotiques sont obtenus sans ordonnance en Chine et au Venezuela et que cette facilité entraîne un mésusage à l'origine d'une sélection de germes résistants. Ces résultats montrent ainsi que l'effort individuel peut être vain s'il n'est pas fait collectivement [26].

- Impact économique : l'OMS évalue en 2009 que les coûts de la résistance aux antibiotiques est d'un milliard et demi d'euros chaque année dans la Communauté Européenne [25].

7. Evolution des résistances

La résistance aux antibiotiques est un phénomène évolutif inéluctable et est observé chez toutes les espèces bactériennes que l'on trouve chez l'Homme. On assiste de plus en plus à des multirésistances. On constate au niveau mondial que les antibiothérapies sont de moins en moins efficaces et le nombre d'échecs thérapeutiques est croissant. Les bactéries n'ont cessé d'évoluer et de mettre en place des parades afin de résister aux antibiotiques. L'Homme avait quelques longueurs d'avance sur les micro-organismes, mais cet écart se réduit, rendant la situation de plus en plus compliquée.

Certains pays ont anticipé ce risque et mis en place des politiques de contrôle de l'usage des antibiotiques, ainsi que la promotion de techniques d'hygiène pour prévenir les transmissions croisées (transmission de bactéries entre patients par l'intermédiaire des mains, d'instruments ou de l'environnement). Mais l'importation de bactéries résistantes fait de ce problème une menace mondiale. Un retour à l'ère pré-antibiotique, où les maladies infectieuses intraitables étaient courantes est craint [27].

Au niveau européen, les niveaux de résistances sont très hétérogènes selon les bactéries et les pays. Par exemple en 2016, la proportion de SARM va de 1% en Norvège à plus de 50% en Roumanie (cf. ci-dessous figure 2), selon un gradient Nord/Sud très marqué, reflet de stratégies plus ou moins strictes de prévention des transmissions et de maîtrise de la consommation des antibiotiques [4].

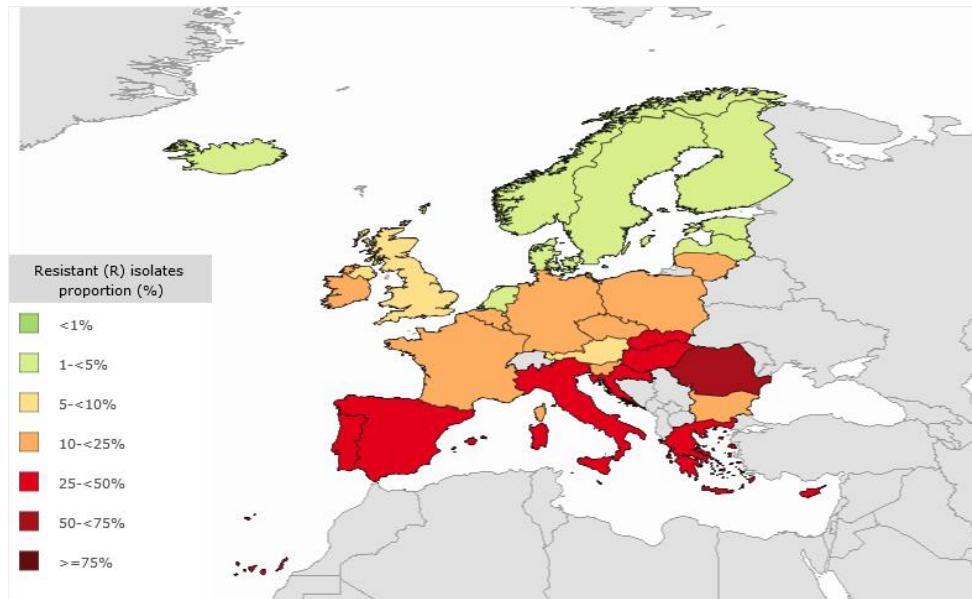


Figure 2 : Pourcentage de staphylocoques dorés résistants à la méticilline en Europe en 2016 [28].

Ces niveaux de SARM tendent à diminuer en France et globalement en Europe, à la suite de programmes de maîtrise des contaminations hospitalières [29]. En revanche, les entérobactéries multirésistantes (EBLSE) (figure 3) et les *Klebsiella pneumoniae* résistants (aux C3G, fluoroquinolones et aminosides) (figure 4) sont en constante augmentation depuis plus de 10 ans en Europe [3].

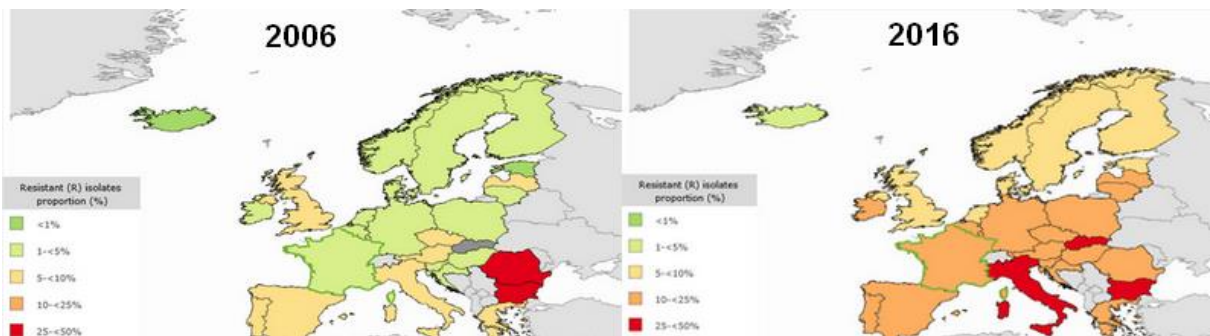


Figure 3 : Comparaison des pourcentages de Escherichia Coli résistants aux C3G en Europe entre 2006 et 2016 [28].

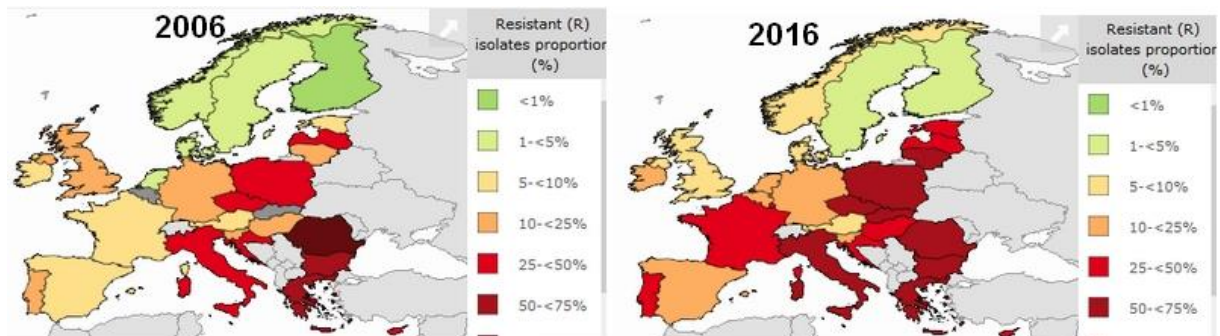


Figure 4 : Comparaison des pourcentages de Klebsiella pneumoniae résistants aux C3G, fluoroquinolones et macrolides en Europe entre 2006 et 2016 [28].

La France se trouve en termes de résistance dans la moyenne européenne. Notre pays a mis en œuvre des actions favorisant un meilleur usage des antibiotiques pour en préserver leur efficacité. L'ANSM publie régulièrement les données sur la consommation des antibiotiques en France, afin de déterminer des mesures adaptées.

D. Les actions menées

En raison du développement des résistances bactériennes, le mauvais usage des antibiotiques a des conséquences sur la communauté entière. Les maladies nosocomiales augmentent, des maladies émergent ou réémergent comme les maladies sexuellement transmissibles (MST), des formes résistantes de tuberculose et bien d'autres... Nous pouvons citer l'exemple de Guillaume Depardieu, victime d'une pneumonie à SARM lors d'un tournage en Roumanie en 2008, victime célèbre parmi des milliers d'anonymes. Le problème a pris une telle ampleur que les autorités ont dès les années 2000 mis en place des programmes de surveillance et lancé des actions mettant en avant le bon usage des antibiotiques. La communauté internationale s'est mobilisée contre les résistances bactériennes. Mais les efforts actuels sont insuffisants, la Commission Européenne préconisant une plus forte mobilisation des Etats, et surtout une meilleure coopération de la médecine humaine et vétérinaire. Les moyens mis en place sont cependant très inégaux dans le monde, seulement un quart des pays (33/133) ont des plans pour protéger les antimicrobiens, parmi lesquels ceux de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique : USA, UE, Australie, Japon) [29].

1. Au niveau mondial

Le rôle de l'OMS dans la mobilisation internationale est majeur [33]. Dès 1998, lors de la 51ème World Health Assembly, les Etats participants ont voté l'adoption d'une première résolution sur la lutte contre la résistance microbienne. En 2001, fut publié le « Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance » afin de mettre un cadre à des politiques nationales [33]. Le plan mondial contre la résistance aux antibiotiques adopté en mai 2015 a permis la mise en place d'un système de surveillance mondialisé : le GLASS (Global AMR Surveillance System). Ce système combine les différentes données mondiales concernant les pathogènes surveillés et les antibiotiques critiques [34].

Il existe également une semaine de sensibilisation mondiale aux antibiotiques, qui a eu lieu pour la première fois du 16 au 22 novembre 2015 à l'initiative de l'OMS [29].

2. Au niveau européen

En 2001, la Commission Européenne publiait une recommandation « *stratégie de lutte contre la résistance antimicrobienne* » [35], qui prévoyait des actions de l'Union dans les

domaines de la surveillance, la recherche, la prévention et la coopération internationale. Les états membres étaient invités à mettre en place des stratégies durables de surveillance, de prescription obligatoire des antibiotiques ainsi que des bonnes pratiques en matière de vaccination et d'hygiène.

En médecine vétérinaire, l'interdiction des antibiotiques pour stimuler la croissance a été adoptée en 2006. L'accent a été également mis sur la surveillance des résistances antimicrobiennes des bactéries zoonotiques et sur l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux [36].

Le European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), créé en 2005, a comme thème prioritaire la résistance des agents microbiens. Ses activités comprennent l'évaluation des risques liés aux résistances ainsi que la communication sur les risques auprès des patients comme des professionnels. C'est ce centre qui organise au niveau européen la journée d'information sur l'utilisation prudente des antibiotiques « European Antibiotic Awareness Day » le 18 novembre [37]. Il gère depuis 2010 l'EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), qui recueille des données sur les résistances depuis 1998 [29], ainsi que l'ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) [28]. Les rapports de l'EARS-Net sont publiés annuellement [28, 29].

D'autres agences conduisent elles aussi des actions dans ce domaine, en particulier l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), qui surveille la résistance des bactéries isolées des animaux et des aliments, ou encore l'Agence Européenne du Médicament (EMA) avec le projet ESVAC (« European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption ») [30].

La Commission Européenne a mis en place différents plans visant l'antibiorésistance chez l'Homme comme chez l'animal, le premier de 2011 à 2016 et un second en 2017, reposant sur le principe « Une seule santé ». Il s'articule en soixante-quinze actions réparties en trois axes : premièrement faire de l'Union une « région de pratiques d'excellence », secondairement promouvoir la recherche, l'innovation et le développement et enfin renforcer la collaboration internationale à travers les échanges commerciaux et le respect des normes européennes sur l'utilisation des antibiotiques [12].

3. Au niveau national

En France, un rapport de l'Observatoire national français des prescriptions et consommations de médicaments publié en 1998 rapportait pour la première fois l'importance du mésusage des antibiotiques dans le traitement des infections respiratoires en ville. Il soulignait les conséquences graves de cet usage en termes de résistance et de coût pour la société [31]. Ceci a conduit fin 1998 l'Institut de Veille Sanitaire (InVS, maintenant connu sous le nom de Santé Publique France) à élaborer des propositions d'action pour la maîtrise des résistances bactériennes.

Des plans d'action pluriannuels pour les années 2001-2005 et 2007-2010 ont été mis en place. Ils ont été pilotés par la Direction Générale de la Santé (DGS) [32].

C'est dans ce contexte que la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a instauré les campagnes d'information auprès du grand public « *Les antibiotiques c'est pas automatique* » en 2002 (avec également la généralisation des TDR angine en ville) et « *les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins fort* » en 2009. La CNAM a également mis en place une exposition itinérante sur les microbes « *Microbes en questions* » ainsi que des actions d'accompagnement destinés aux professionnels de santé. Des accords-cadres sur le bon usage des antibiotiques ont également été signés avec les établissements de santé [37]. A la suite de la campagne de 2002, une baisse de 26,5% de la consommation d'antibiotiques sur 5 ans a été observée, baisse un peu plus marquée chez les 6-15 ans avec 35,8%. Cette baisse fut éphémère avec une recrudescence en 2007 [38]. En revanche, les résultats sur les connaissances des patients ne sont pas ceux espérés : 54% des patients ne savaient pas, après les campagnes de prévention, que la majorité des infections respiratoires étaient virales [39].

La France bénéficie d'un bon système de surveillance des antibiotiques et via les différents réseaux coordonnés par Santé Publique France, qui s'appuie sur des systèmes de surveillance des établissements de santé (CCLIN, COMEDIMS...), et en développe pour la ville. L'InVS met à disposition des professionnels de santé des données sur l'antibiorésistance pour les principaux couples bactérie/antibiotique à risque [40 ; 41]. La consommation des antibiotiques est surveillée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). La surveillance est standardisée internationalement et est basée sur une dose définie journalière (DDJ) qui s'affranchit des différences de posologies [40 ; 42]. Il existe également une surveillance des résistances aux antibiotiques chez les animaux réalisés par le réseau RESAPATH (Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) [43].

Même si l'expérience française est perçue comme exemplaire au niveau européen [44], les résultats des deux plans sont contrastés. Les points positifs : un effort important pour la maîtrise de la consommation a été mené et des succès dans la maîtrise de la transmission croisée de certaines BMR : SARM (23% de résistances en 2009 contre 33% en 2001) [29], pneumocoque (27% de résistance à la méticilline en 2009 contre 48 en 2002) [29]. Mais malheureusement, nous avons constaté l'émergence et la diffusion d'autres BMR (BLSE) [32], et les baisses initiales de consommation d'antibiotiques entre 2000 et 2008 ne se sont pas maintenues [29].

Le dernier plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 mise sur une stratégie de « juste utilisation des antibiotiques », avec une amélioration de l'efficacité de la prise en charge des patients, avec la préservation de l'efficacité des antibiotiques et la promotion de la recherche. L'objectif de réduction de la consommation globale d'antibiotiques de 25% pour la durée du plan n'a pas été tenu (+5% chaque année entre 2011 et 2015) [40 ; 42].

E. Connaissances du grand public

Depuis la mise en place des campagnes de prévention de la CNAM, « les antibiotiques c'est pas automatique » en 2002 et « *les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins fort* » en 2009, les connaissances des patients ont évolué. Ils acceptent mieux l'absence de prescription d'antibiotiques ainsi que les règles de bonne observance. La pression du patient

sur le médecin est aussi moins importante (89% des français pensaient en 2010 que si le médecin ne prescrivait pas d'antibiotiques, c'est qu'ils sont inefficaces dans sa situation, contre 78% en 2002, 23% des français espéraient une prescription d'antibiotique en 2010 contre 37% en 2002). Mais la notion d'antibiorésistance reste mal connue (seulement 16% des français y sont sensibilisés en 2010) [45].

F. Consommation d'antibiotiques

1. Constat et évolutions

Au niveau européen, la consommation d'antibiotiques est surveillée par l'ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). Les données sur la consommation d'antibiotiques sont disponibles pour 28 pays de l'UE et sont mesurées en doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 habitants et par jour selon la norme internationale. La consommation des antibiotiques exprimée en DDJ pour 1000 habitants et par jour est un indicateur potentiel pour les professionnels de la santé et les décideurs pour surveiller les efforts nationaux et aller vers une utilisation plus prudente des antibiotiques dans la communauté. La France figure parmi les plus gros consommateurs de la communauté européenne, avec 32,1 DDJ par jour pour 1000 habitants en 2015 [28] (figure 5).

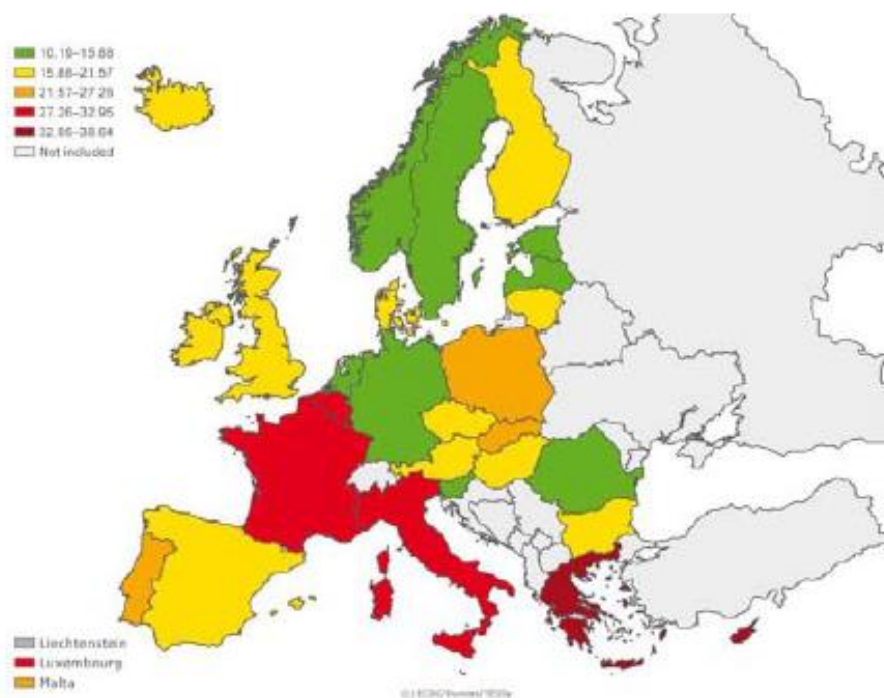


Figure 5 : Consommation totale d'antibiotiques à usage systémique dans la communauté européenne en 2015 (en DDJ pour 1000 hab. et par jour, données ESAC [28])

La consommation en DDJ à travers la communauté est très disparate : elle varie de 10,5 DDJ pour 1 000 habitants et par jour en Lettonie à 38,6 DDJ pour 1 000 habitants et par jour en Grèce. Les pénicillines sont la classe la plus utilisée en Europe [28] (figure 6).

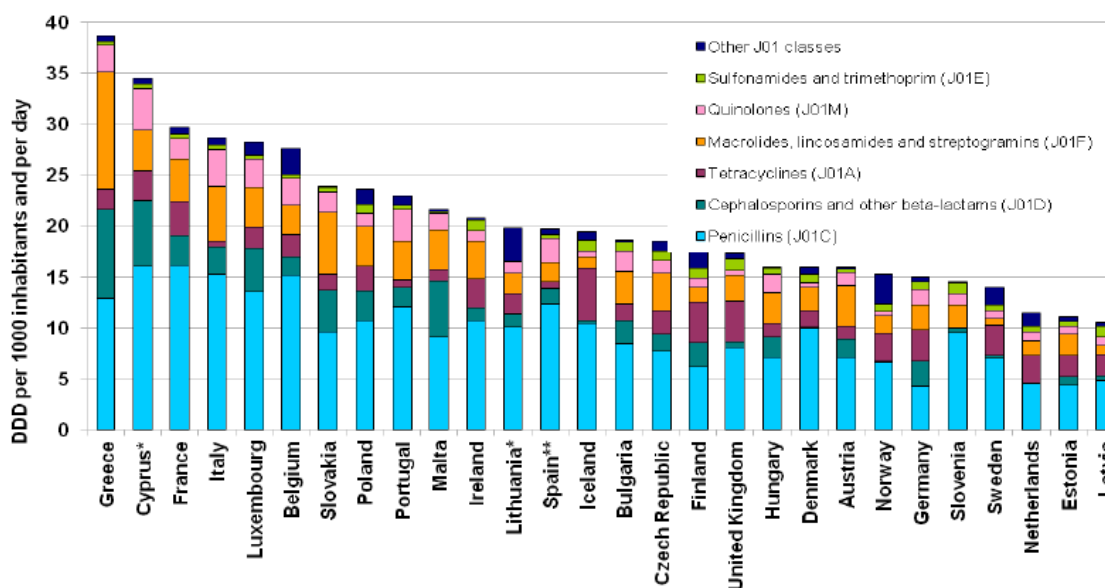


Figure 6 : Répartition dans les principales classes de la consommation d'antibiotiques dans la communauté en 2009 (Sources ESAC [28])

Entre 2000 et 2010, une baisse de 10,7% de la consommation d'antibiotiques a été constatée, en ville et à l'hôpital. Mais depuis quelques années, une tendance à la reprise se manifeste [42].

En ville, après des années d'actions menées dans la lutte contre l'antibiorésistance, une évolution de la consommation d'antibiotiques sur le plan qualitatif a été remarquée. Les β -lactamines, pénicillines et céphalosporines représentent plus des deux tiers de la consommation ambulatoire. Les associations de pénicillines sont de plus en plus prescrites, avec une part qui est passée de 14% à près de 25% en 10 ans. Ceci est préoccupant, car l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique fait partie des antibiotiques « critiques » (avec les C3G et fluoroquinolones) et sont particulièrement pourvoyeurs de résistances bactériennes. Il est à noter que 90% de la consommation d'antibiotiques se fait en ville [42].

On retrouve des consommations hétérogènes entre les régions. La consommation est plus élevée dans les régions du nord de la France que dans les régions du centre.

2. L'usage vétérinaire

Depuis un siècle, l'usage des antibiotiques s'est développé en médecine humaine mais aussi en médecine vétérinaire. Cette utilisation vétérinaire est également susceptible d'entraîner l'émergence de résistances bactériennes, qui peuvent ensuite se disséminer dans l'environnement ou dans la chaîne alimentaire [36]. Les antibiotiques sont utilisés avec divers

objectifs, qui peuvent être la guérison d'animaux ou la prévention d'expression clinique d'une maladie. L'usage des antibiotiques en tant qu'additifs pour améliorer la croissance et les performances des animaux est interdit depuis 2006 dans l'Union Européenne [36]. Mais cette pratique perdure dans d'autres pays comme aux Etats-Unis.

Les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire appartiennent aux mêmes familles que ceux utilisés en médecine humaine, à l'exception de quelques sous familles réservées à un usage exclusivement humain ou vétérinaire. En médecine vétérinaire, les classes les plus prescrites sont les cyclines et les sulfamides. Mais le suivi des consommations d'antibiotiques chez l'animal n'est pas simple devant le manque de données. D'après l'OMS, au moins 50% des antibiotiques produits dans le monde sont destinés aux animaux [36].

L'utilisation des substances contenant des antibiotiques en médecine vétérinaire est soumise à une législation semblable à celle en vigueur en médecine humaine. Cependant, les vétérinaires peuvent dans certaines conditions délivrer eux même les médicaments, il leur est donc parfois possible d'associer prescription et délivrance, causant ainsi une situation économique délicate entre la perception d'honoraires de consultation et les bénéfices de vente de médicaments secondaires à cette prescription [36].

G. Les conséquences de l'antibiorésistance

Une augmentation des résistances aux antibiotiques provoquera dans les prochaines années, et provoque déjà dans certains cas particuliers, des impasses thérapeutiques pour des pathologies qui étaient avant curables. Nous risquons de voir à l'avenir, la réémergence ou l'essor de certaines maladies (tuberculose par exemple).

L'augmentation des résistances a été responsable en 2017 de 25000 morts et d'un surcoût de 1,5 milliards d'euros dans l'Union Européenne [12]

III. DEUXIEME PARTIE : l'étude

A. Objectifs

Les antibiotiques sont des traitements prescrits fréquemment, et « utilisés à tort ils deviendront moins forts ». Des efforts doivent être faits côté médical de façon à mieux prescrire ces traitements dans le but de préserver leur efficacité. Mais cet effort ne peut être fait que si les patients sont sensibilisés à ce problème.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les connaissances et les habitudes des patients sur l'usage des antibiotiques et plus particulièrement sur l'antibiorésistance. Si des mesures doivent être entreprises, il est important de connaître les notions bien connues par le public afin d'insister sur des choses plus méconnues.

B. Matériel et méthode

1. Questionnaire

Afin de recueillir des informations auprès des patients, un questionnaire intitulé « Antibiotiques et antibiorésistance : évaluation des connaissances et des habitudes des patients » a été rédigé. Il comporte 5 grandes parties (et 25 questions) :

- Recueil d'informations personnelles succinctes (sexe et âge).
- Habitudes d'utilisation des antibiotiques :
Seront évaluées dans cette partie l'ampleur des demandes d'antibiotiques des patients à leur médecin, l'observance du traitement, ainsi que le ressenti du patient recevant un traitement antibiotique sur sa santé.
- Connaissances générales sur l'utilisation des antibiotiques et des pathologies pouvant être traitées justement par antibiotiques.
- Utilisation du TDR angine :
Il m'a semblé opportun de questionner les patients sur le sujet devant la fréquence des angines.
- Impact des préventions :
Je cherche à évaluer dans cette partie les principaux messages laissés par les différentes campagnes de prévention plusieurs années après leur fin.

Le questionnaire propose autant que possible des réponses binaires avec cases à cocher dans le but de faciliter le remplissage. Chaque questionnaire doit pouvoir être rempli en quelques minutes en salle d'attente.

Le questionnaire est anonyme et comporte 2 pages. Il est précédé d'un paragraphe explicatif concernant l'objectif de l'étude. Il était destiné à tous les patients de plus de 18 ans consultant dans les différents cabinets de médecine générale partenaires.

Le questionnaire est présenté en annexe.

2. Démarche

Une fois le questionnaire établi, et l'accord de la CNIL obtenu, j'ai décidé de diffuser les questionnaires dans plusieurs cabinets de médecine générale en Haute-Normandie, dans des localités diverses pour avoir des résultats représentatifs de la région. Les questionnaires seront remplis dans la salle d'attente (distribués par le secrétariat si présent) ou en fin de consultation par les médecins participants ou par mes soins lors de mes remplacements ou du stage SASPAS à Bourg-Achard. La distribution du questionnaire a eu lieu du 19 novembre au 8 décembre 2018.

J'ai pris contact personnellement avec chacun des cabinets. Une fois ceux-ci trouvés, une entrevue avec les médecins généralistes et les secrétaires a été organisée.

Les cabinets médicaux ayant participé à l'étude sont cités ci-dessous :

- Fontaine-Le-Bourg (Dr Ozanne, Dr Marechal-Dinelli, Dr Pantin, Dr Liegeard)
- Saint-Saëns (Dr Lammens)
- Bourg-Achard (Dr Hautot, Dr Le, Dr Boixel, Dr Cheron, Dr Bergault, Dr Boudin, Dr Boudier)

Cinq médecins sur 12 sont maîtres de stage. La moyenne d'âge est de 48 ans.

Une fois la phase de recueil terminée, tous les résultats nous ont été retournés par les médecins participants, selon un mode convenu préalablement avec chacun d'entre eux.

C. Résultats et analyse de l'étude

813 questionnaires ont été remplis par les patients pendant la période du 19 novembre au 8 décembre 2018 dans trois cabinets médicaux (Fontaine le Bourg, Bourg-Achard et Saint-Saëns) situés en Haute-Normandie, en secteur semi-rural. 12 questionnaires n'ont pu être analysés faute d'informations suffisantes, portant le nombre final à 801.

Le recueil de données a été saisi manuellement dans un tableur Microsoft Excel® et celles-ci ont été exploitées dans ce logiciel pour l'analyse. L'analyse du questionnaire a été réalisée en deux temps. Dans un premier temps, une analyse brute a été effectuée. Les questions ont été étudiées les unes après les autres, sans croisement. Dans un second temps, une analyse plus détaillée a été réalisée. Le site BIOSTATGV a été utilisé pour la réalisation des tests statistiques, les tests étaient jugés significatifs avec une valeur de $p < 0,05$ [46].

1. Analyse brute

L'analyse brute du questionnaire est l'étude des résultats obtenus pour chacune des questions posées. Chaque partie est analysée de façon indépendante. Aucune sélection ni aucun tri n'a été fait.

a) Caractéristiques de l'échantillon

Les tableaux ci-dessous résument les caractéristiques de l'échantillon :

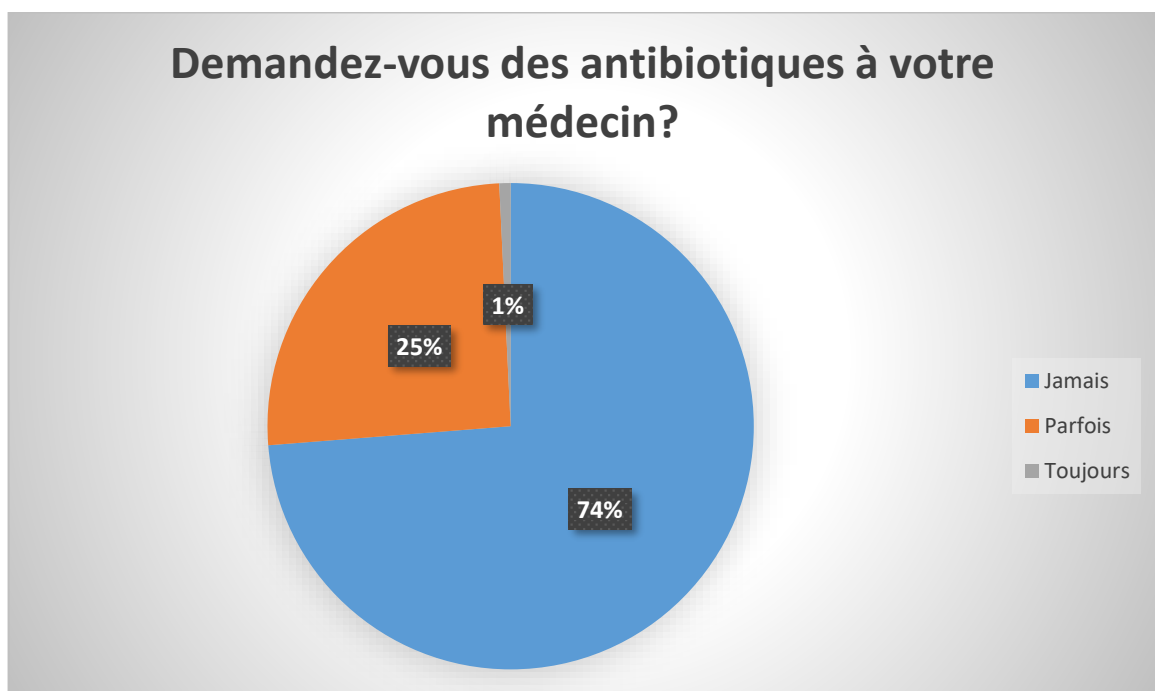
	Fontaine le Bourg	Bourg-Achard	Saint-Saëns	
Femmes	210 (81,4%)	255 (71%)	90 (48,5%)	555 (69,3%)
Hommes	48 (18,6%)	102 (29%)	96 (51,5%)	246 (30,7%)
	258	357	186	801

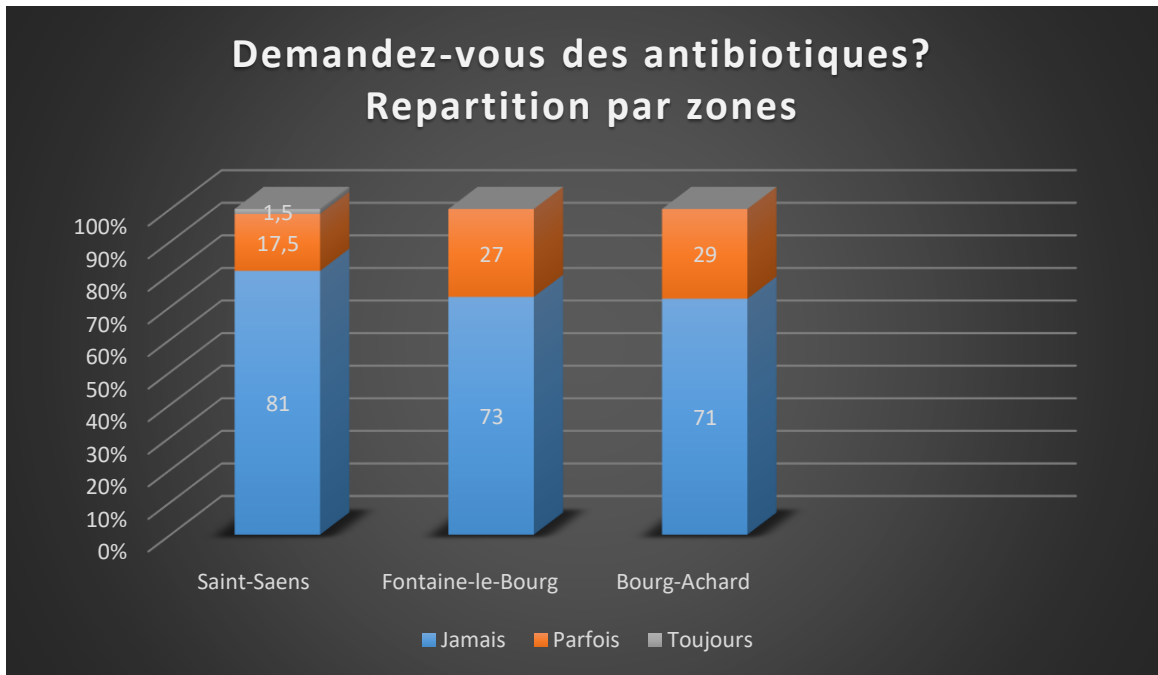
	Fontaine le Bourg	Bourg-Achard	Saint-Saëns
Age moyen	43,13 [28,25-57,98]	39 [28-50]	43,6 ans [27,2-60] 41,91 [28,41-55,41]

L'âge moyen dans notre étude est de 41,91 ans. Les femmes représentent 69,3% des répondants.

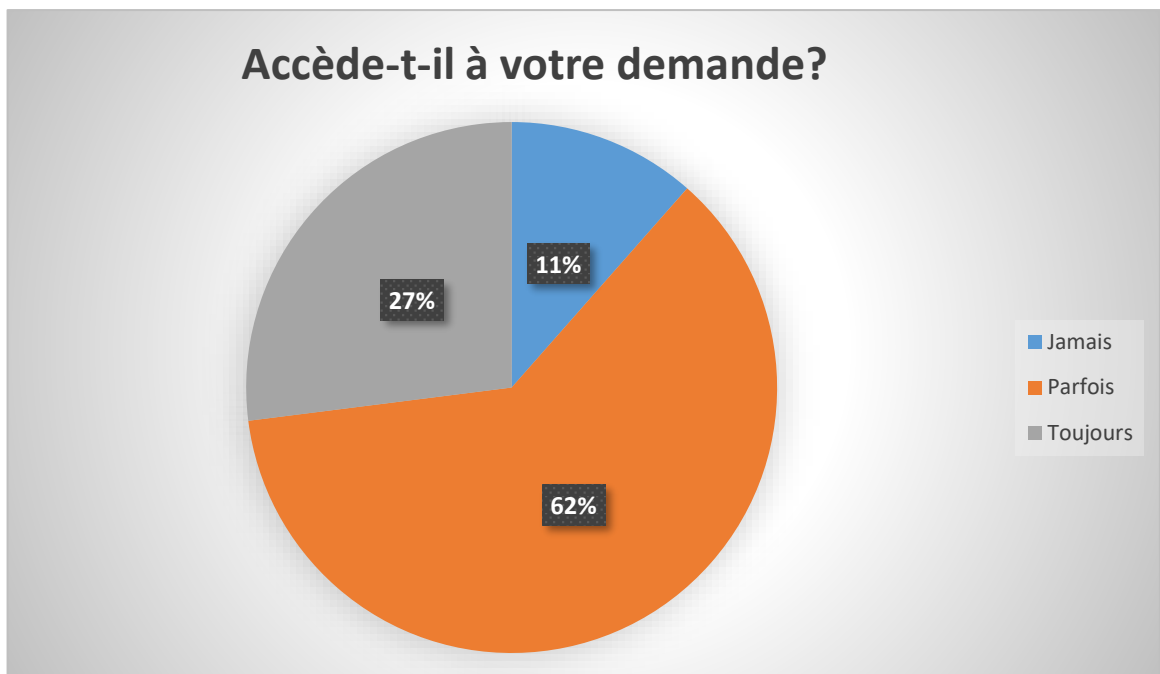
b) Demandez-vous des antibiotiques à votre médecin traitant ?

La grande majorité des patients affirme ne jamais demander d'antibiotiques à son médecin (73,75% soit 591 personnes), 204 le font parfois (25,5%) et seulement 6 (0,75%) le font systématiquement. Ces résultats sont différents en fonction des secteurs, avec seulement 17,5% des patients demandeurs à Saint-Saëns contre 27% à Fontaine le Bourg et 29% à Bourg-Achard. Ces différences sont significatives au test de Fisher ($p=0,2$).



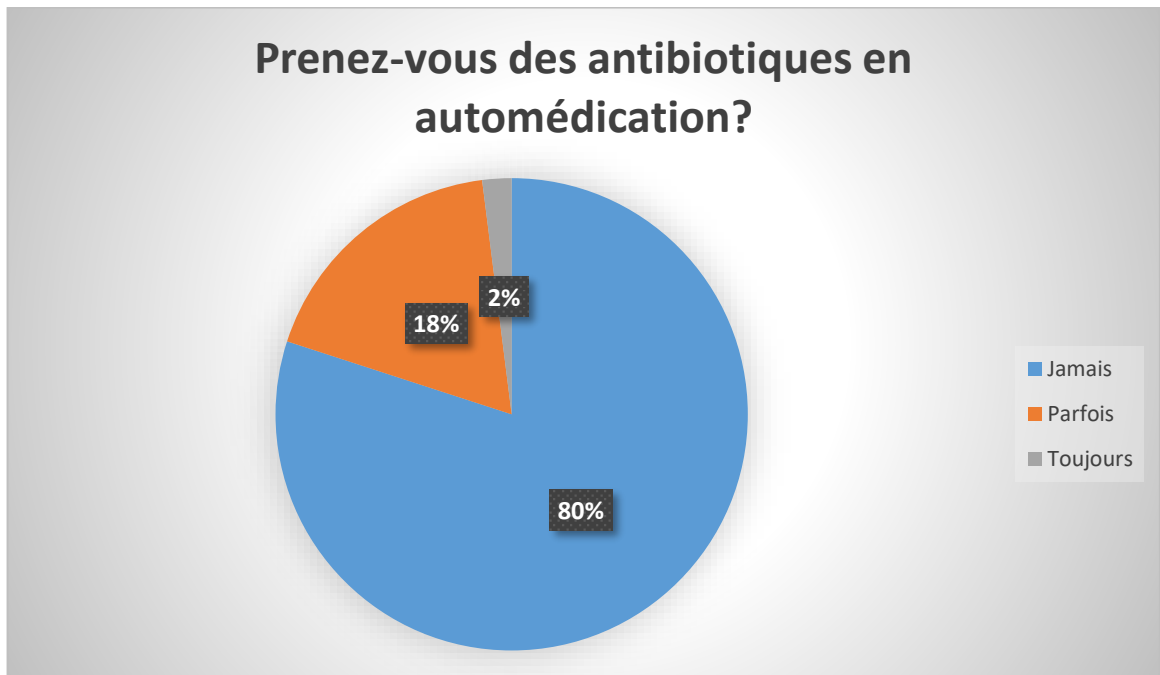


Parmi les demandeurs d'antibiotiques, seulement 24 (11,5%) affirment n'avoir jamais satisfaction, contre 129 (61,5%) qui l'obtiennent parfois et 57 (27%) l'obtiennent toujours. Il n'a pas été démontré de différence significative entre les différentes zones (Fisher : $p=0,881$).



c) Prenez-vous des antibiotiques en automédication ?

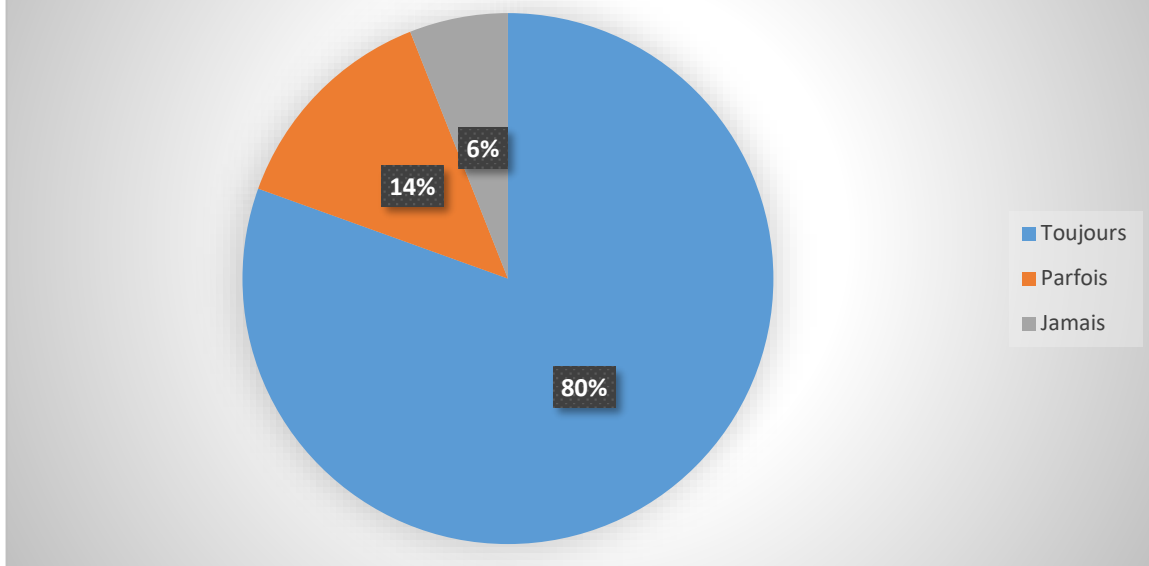
Une très grande majorité des patients (80%) interrogés affirme ne jamais prendre d'antibiotiques en automédication. 18% (144) en prennent parfois et 2% (15) en prennent systématiquement. Il n'a pas été démontré de différence significative entre les différentes zones ($\text{Chi}^2 p=8$)



d) Lorsque votre médecin vous prescrit des antibiotiques, respectez-vous la durée du traitement ?

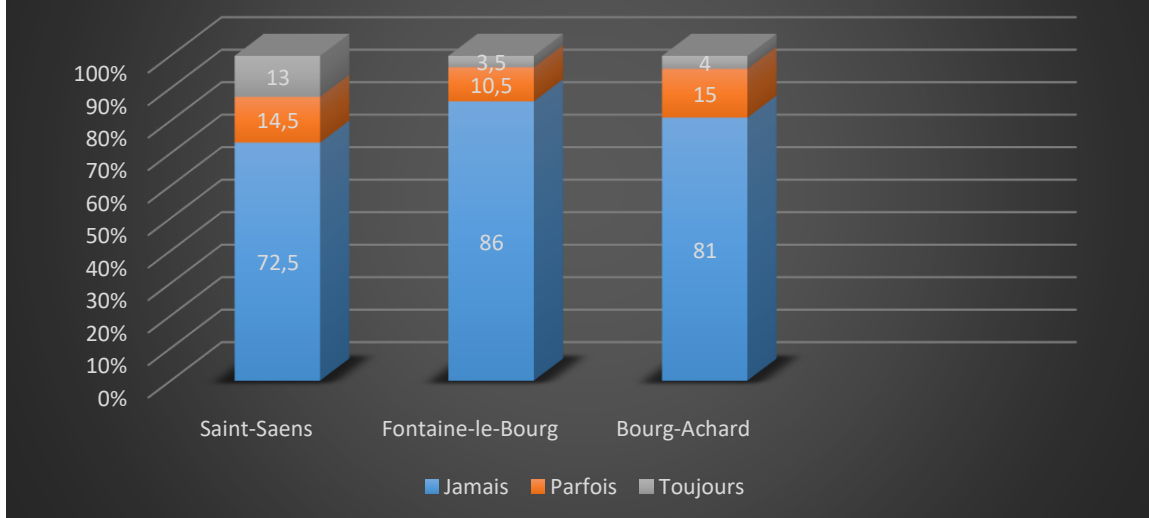
Cette question paraissait pertinente car le non suivi des durées recommandées de traitement est une cause connue d'antibiorésistance, et dans le cas d'une moindre durée, de récurrence de la maladie. Une très grande majorité des patients (80,5%) affirme toujours respecter les consignes de leur médecin. 13,5% affirment ne pas toujours respecter alors que 6% ne respectent jamais. Parmi les personnes n'observant pas leur traitement, 96% le prennent moins longtemps.

Respectez-vous la durée du traitement?



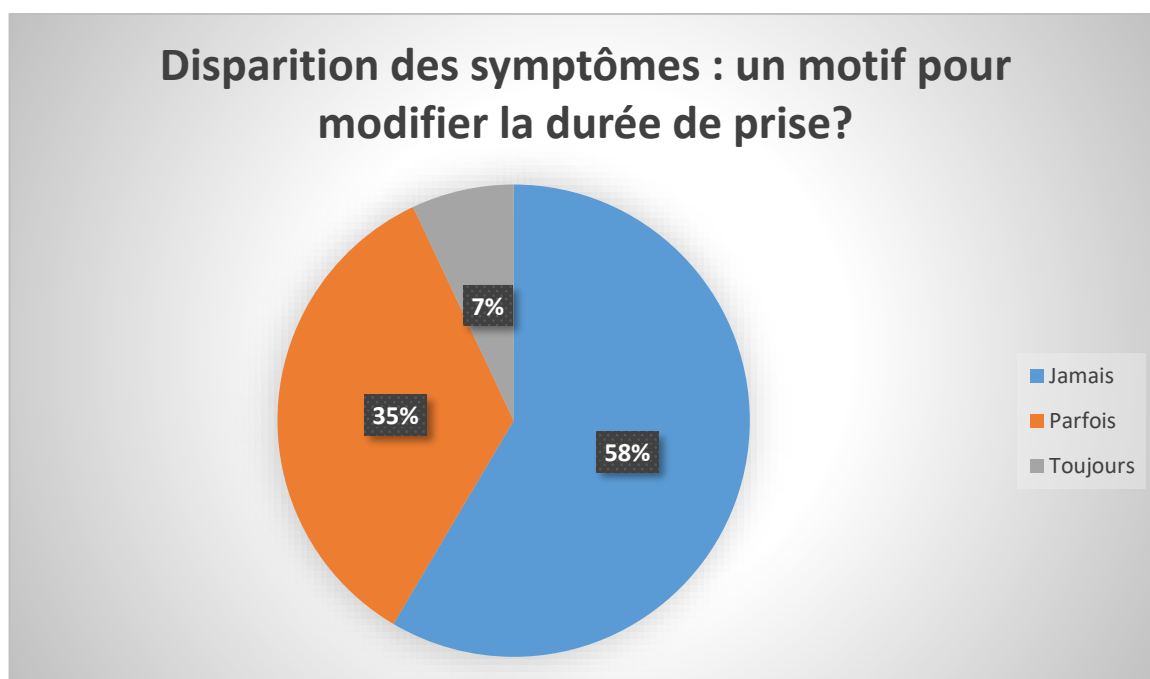
Il a été montré une différence significative entre les différentes zones ($\text{Chi}^2 p=0,04$), les patients respectent moins la durée de leur traitement à Saint-Saëns (50% de plus par rapport à Fontaine-le-Bourg) ou à Bourg-Achard (25% de plus par rapport à Fontaine-le-Bourg).

Respect de la durée du traitement Comparaison par zones

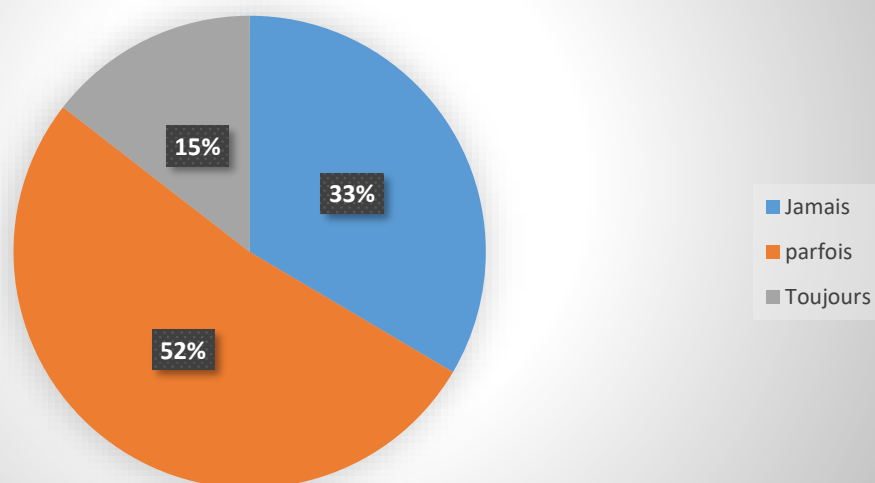


e) La disparition des symptômes ou l'apparition d'effets secondaires sont-ils un motif pour modifier la durée de la prise ?

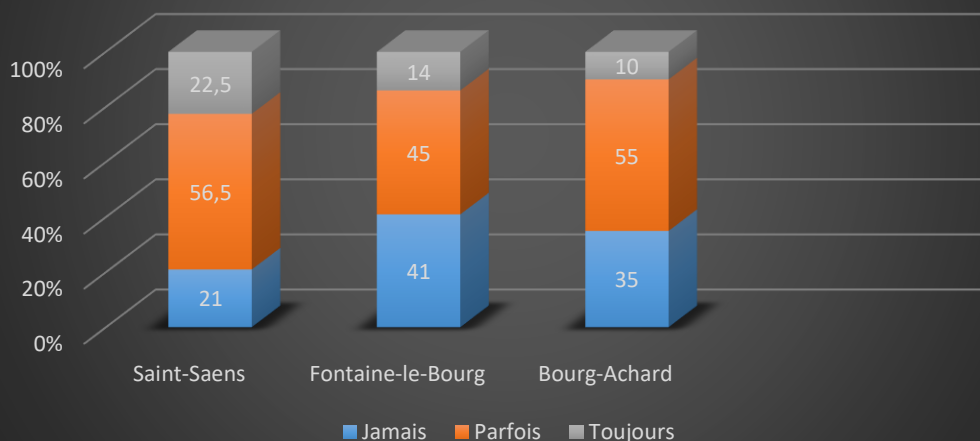
J'ai cherché dans ces questions à déterminer les facteurs motivants la non-observance des traitements antibiotiques. Concernant la disparition des symptômes, les résultats sont contrastés : 58,5% des patients affirment continuer leur traitement malgré l'arrêt des symptômes. 34,5% disent arrêter le traitement parfois, contre 7% qui l'arrêtent systématiquement. Il n'a pas été démontré de différence significative entre les différentes zones (Chi^2 $p=0,209$). En cas de survenue d'effets secondaires, seulement 33,5% des patients vont au bout de leur traitement, 52% l'arrêtent parfois et 14,5% stoppent leur traitement. Il a été montré des différences significatives entre les différentes zones (Chi^2 , $p=0,01$). Les patients de la zone Saint-Saëns sont plus enclins à arrêter leur traitement que les autres groupes.



Effets secondaires, un motif pour modifier la durée de prise?



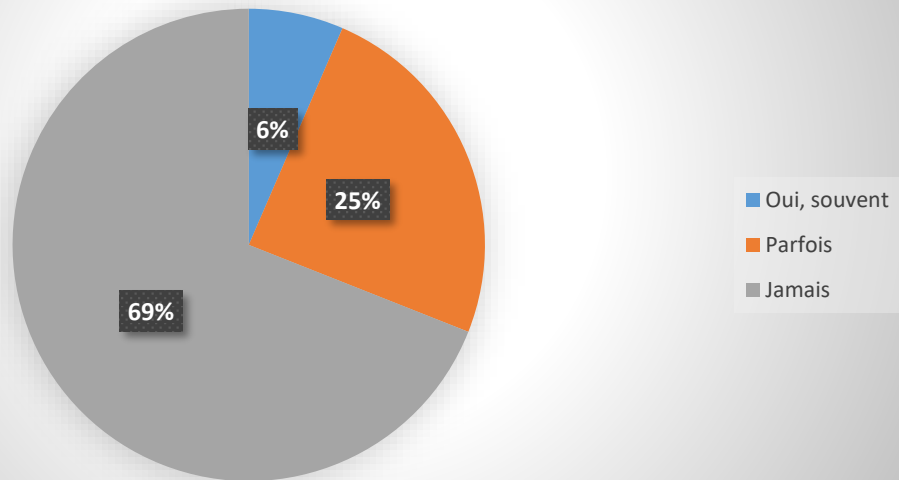
Effets secondaires, arrêt de prise Comparaison entre les zones



f) Vous sentez-vous moins bien soigné lorsque vous n'avez pas d'antibiotiques ?

J'ai constaté que 69% des interrogés n'ont jamais l'impression d'être mieux soignés avec des antibiotiques. 24,5% ont l'impression de l'être parfois et seulement 6,5% pensent être mieux soignés. Il n'a pas été montré de différence significative entre les différentes zones ($\text{Chi}^2 p=0,09$).

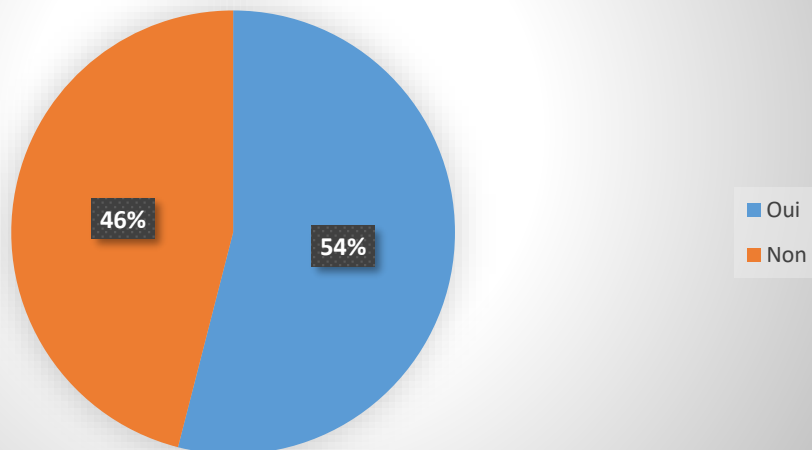
Vous sentez-vous moins bien soigné lorsque vous n'avez pas d'antibiotiques?



g) L'utilisation que vous avez des antibiotiques a-t-elle un impact sur la santé de la population ?

Cette question cherchait à évaluer l'impact de la prise individuelle d'antibiotiques sur la population. Les résultats sont partagés, 432 personnes soit 54% ont répondu oui. Il n'y a pas de différence significative entre les différentes zones (χ^2 , $p=0,3$).

L'utilisation que vous avez des antibiotiques a-t-elle un impact sur la santé de la population?



h) L'utilisation d'antibiotiques peut-elle représenter un risque pour ma santé ?

Cette question cherchait à déterminer si les antibiotiques avaient toujours leur position de « super médicament » dans la tête des patients. 67% des personnes pensent qu'il y a un risque à prendre des antibiotiques. Il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes (Chi^2 ; $p=0,8$).



i) Cible des antibiotiques

Les patients ont été interrogés sur les cibles des antibiotiques : 58% pensent que les antibiotiques ne ciblent que les bactéries, 17% estiment qu'ils ne touchent que les virus. 36% ont indiqué qu'ils ciblaient les deux. Il est important de noter que certains patients ont mal répondu au questionnaire, cochant parfois plusieurs propositions alors qu'il n'en fallait qu'une, biaisant ces résultats.

j) Pensez-vous qu'il faut systématiquement des antibiotiques dans :

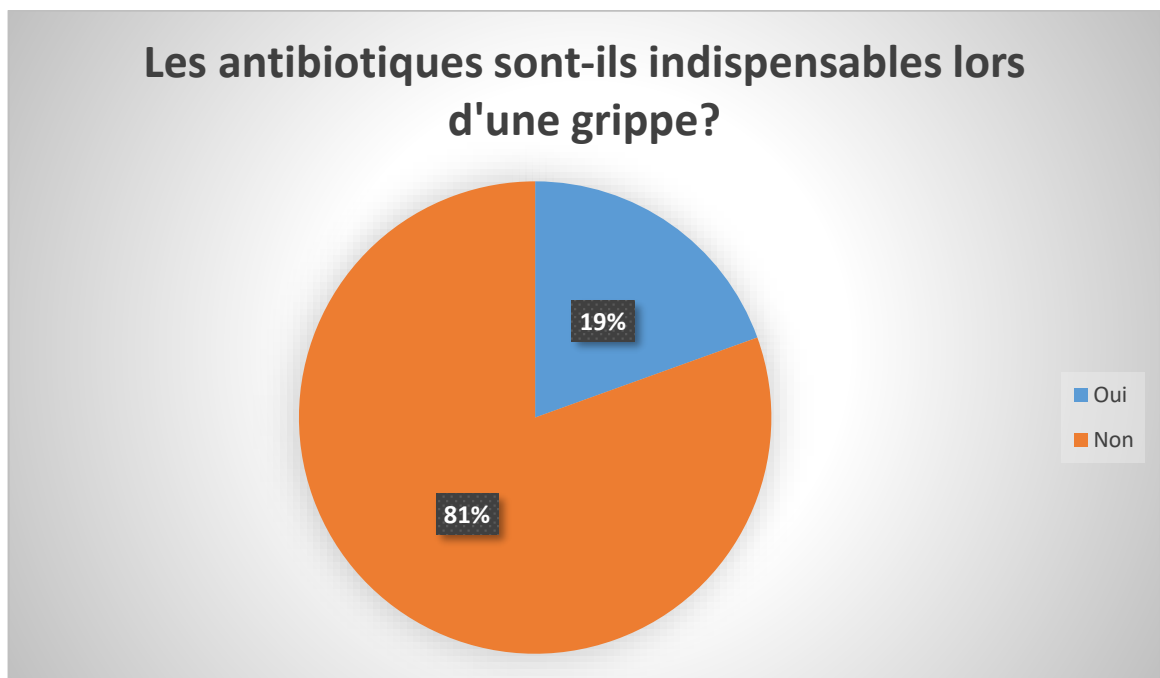
1) La grippe

La grippe est un problème majeur de santé publique. Elle touche chaque année en France entre deux et sept millions de personnes et provoque environ 1000 décès, surtout des

enfants ou des personnes âgées. Son coût est très élevé pour la collectivité, à hauteur d'un demi-milliard d'euros pour une épidémie de moyenne importance [47].

Les recommandations mettent en avant la prévention avec la vaccination annuelle, à faire au moins 2 semaines avant l'épidémie. Les antibiotiques sont recommandés uniquement en présence d'une surinfection bactérienne [47]. Comme disait Raymond Devos « *La grippe, ça dure 8 jours si on la soigne et une semaine si on ne fait rien* ».

Il a été constaté que les patients ont globalement intégré que la grippe ne se traite pas avec des antibiotiques, avec 80,5% de patients allant dans ce sens. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes ($p=0,08$).

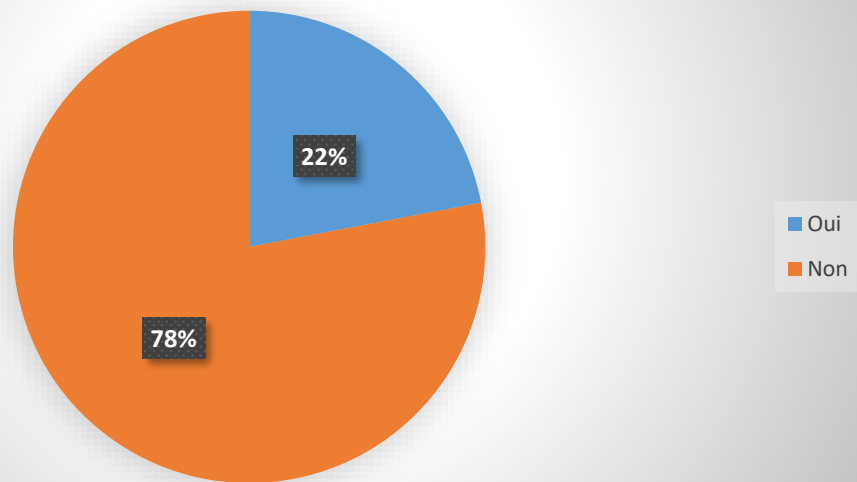


2) La rhinopharyngite aigue

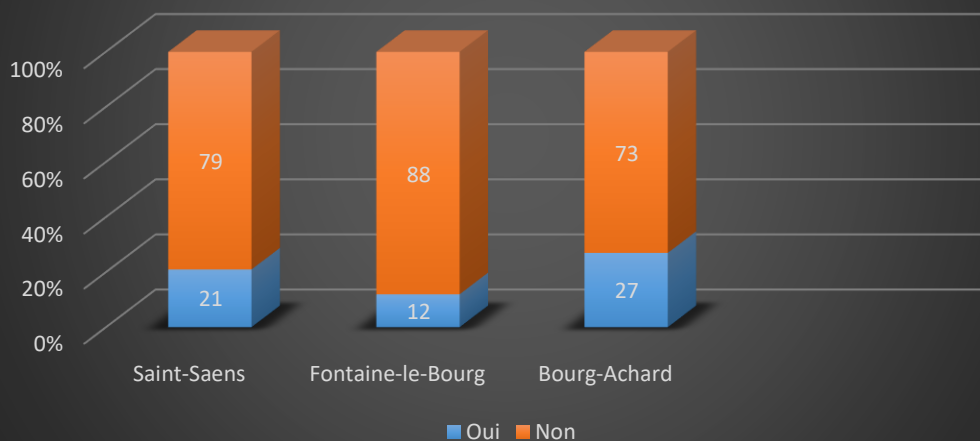
Selon les recommandations en vigueur depuis plus de 25 ans, aucun traitement antibiotique n'est justifié en cas de rhinopharyngite aigue, chez l'adulte comme chez l'enfant. Il convient uniquement de mettre en œuvre un traitement symptomatique (antipyrétique, lavages de nez) et d'informer les patients sur la nature virale, la durée des symptômes et l'évolution favorable tout en les informant de la survenue possible de complications. Seules les complications avérées (otite ou sinusite) peuvent justifier une antibiothérapie [48 ; 49].

22% des personnes interrogées pensent que les antibiotiques sont indispensables lors d'une rhinopharyngite. Il existe une différence significative entre les groupes (Chi^2 ; $p=0,008$), les patients de Fontaine-le-Bourg étant deux fois moins nombreux à penser qu'il faut des antibiotiques pour une rhinopharyngite que ceux de Bourg-Achard.

Les antibiotiques sont-ils indispensables lors d'une rhinopharyngite?



Antibiotiques pour une rhinopharyngite Comparaison entre les zones



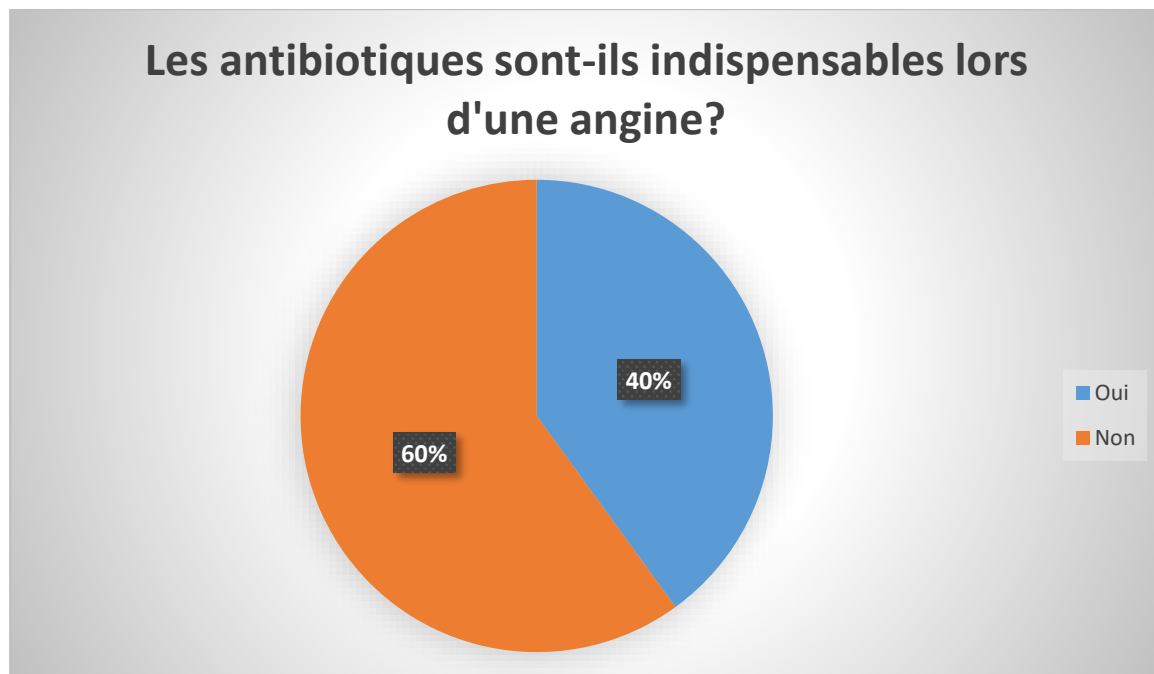
3) L'angine

Les angines sont virales dans 50 à 90% des cas, bactériennes dans les autres cas. Seules les angines bactériennes peuvent provoquer des complications générales. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) est le premier agent bactérien en cause dans l'angine (25 à 40% des angines de l'enfant et 10 à 25% des angines de l'adulte). Il existe d'autres causes d'angine bactérienne exceptionnelles (bacille diphtérique, gonocoque et bactéries anaérobies). Les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en

3-4 jours, même en l'absence de traitement antibiotique. Cependant, elles peuvent donner lieu à des complications potentiellement graves (syndromes post-streptococciques : rhumatisme articulaire aigu (RAA), glomérulonéphrite aiguë (GNA), et complications septiques locorégionales dont la prévention justifie la mise en œuvre d'une antibiothérapie) [48].

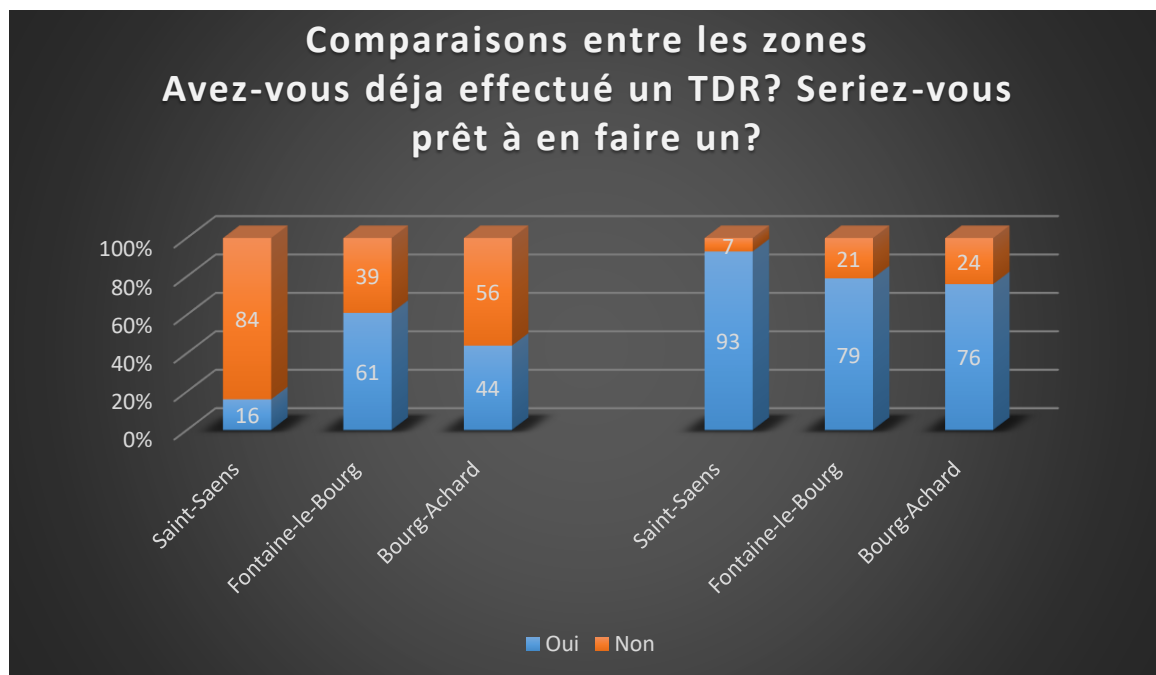
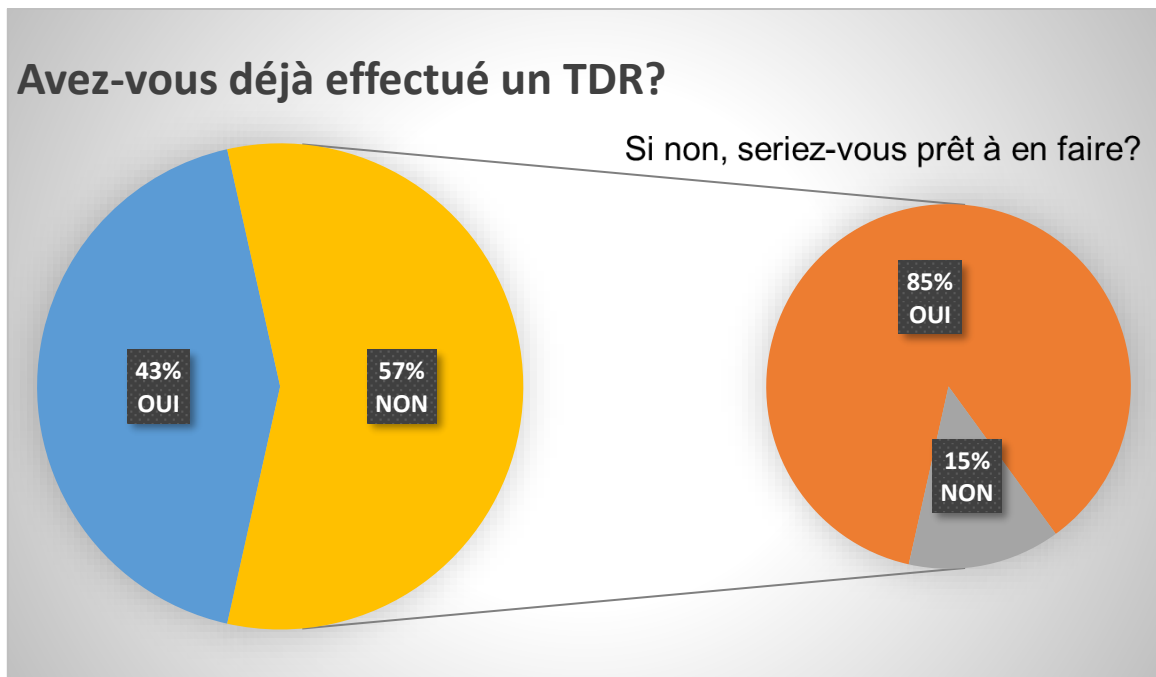
Selon les recommandations en application depuis 2005, une fois le diagnostic posé, il faut déterminer si l'angine est virale ou bactérienne. Or la clinique ne permet pas à elle seule de distinguer les deux formes de façon certaine. Aucun signe ni symptôme n'est spécifique d'une angine à SGA, qui peut être érythémateuse, érythémato-pultacée voire unilatérale érosive. Ainsi pour pouvoir les discerner, nous devons réaliser un TDR angine (Test de Diagnostic Rapide), chez les enfants de plus de 3 ans (SGA rare avant 3 ans et pas de RAA décrit avant cet âge) et chez les adultes avec un score de Mac Isaac ≥ 2 . Seuls les tests positifs justifient un traitement antibiotique (en première intention amoxicilline 1gx2/j (50mg/kg x2/j chez l'enfant) pendant 6 jours) [48 ; 50].

Les résultats sont plus ambigus pour l'angine pour laquelle 40% des patients estiment nécessaires les antibiotiques, avec aucune différence significative entre les groupes (Chi^2 ; $p=0,08$). Ces résultats peuvent être corrélés avec les pourcentages de patients ayant eu un TDR, qui est similaire. En effet, seulement 43% des patients ont déjà eu un TDR angine, ce qui veut dire qu'une bonne partie des patients reçoivent des antibiotiques pour une angine, sans distinction de viral ou bactérien. Il existe des différences significatives entre les groupes (Chi^2 ; $p=4,8.10^{-10}$), les patients de Saint-Saëns sont quatre fois moins nombreux que ceux de Fontaine-le-Bourg à avoir déjà réalisé un TDR.



Parmi les personnes n'ayant jamais fait de TDR, 85% sont prêts à le faire si leur médecin leur propose. Il existe une différence significative entre les groupes (Chi^2 , $p=0,0031$), les patients de Saint-Saëns (zone présentant le moins de patients ayant eu des TDR) sont plus

enclins à en faire que ceux des autres cabinets. Ce résultat va encore plus en faveur de la plus grande généralisation de ces tests.



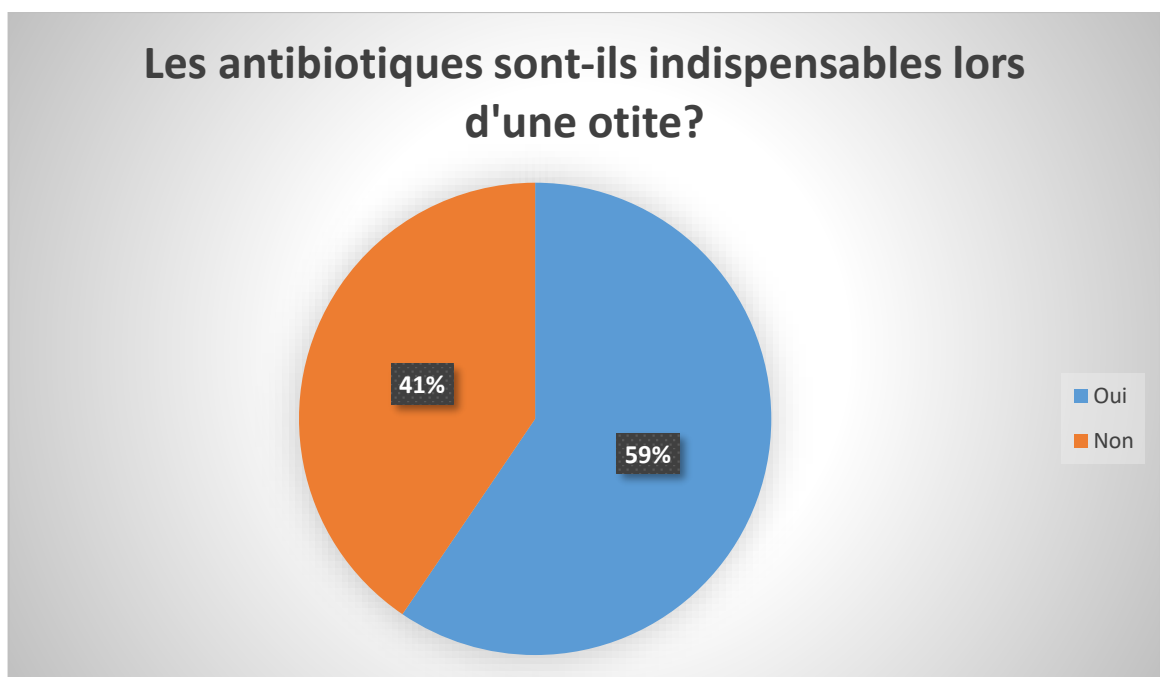
4) L'otite moyenne aigue (OMA)

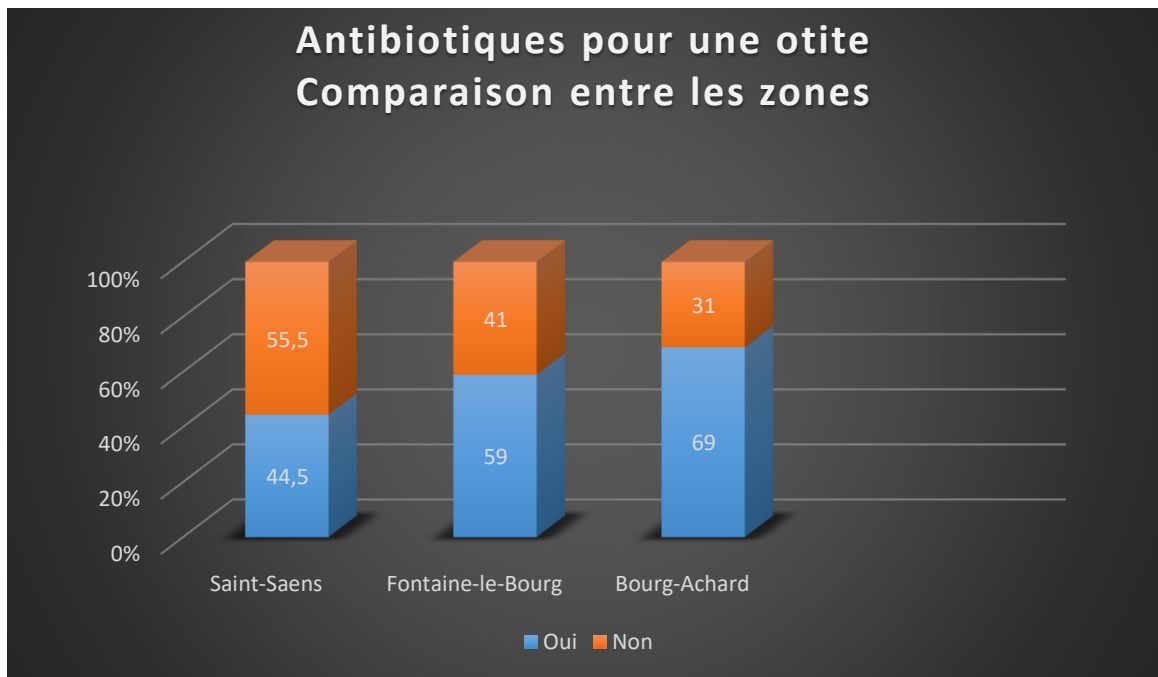
Les OMA sont majoritairement d'origine virale mais dans 60 à 70% des cas une surinfection bactérienne secondaire est retrouvée. Les germes les plus fréquents sont

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae* et *Branhamella catarrhalis* (Moraxella). Ces germes posent un problème de résistances croissantes aux antibiotiques. L'OMA purulente doit être distinguée de l'OMA congestive qui correspond à une congestion bénigne des tympans le plus souvent d'origine virale, le plus souvent spontanément résolutive dans le cadre d'une rhinopharyngite aigue [48].

Selon les recommandations datant de plus de 25 ans, seule l'OMA purulente (fièvre, otalgie, épanchement rétro-tympanique extériorisé ou non) justifie un traitement antibiotique. L'antibiothérapie est systématique pour les moins de 2 ans, et non systématique chez les plus de 2 ans quand elle est peu symptomatique, avec réévaluation à 48-72h. L'antibiothérapie de première intention est l'amoxicilline 1gx3/j (80mg/kg/j en 2 ou 3 prises) pendant 8 jours avant 2 ans, 5 jours après 2 ans [48].

Pour 59,5% des personnes de notre échantillon, l'utilisation des antibiotiques est systématique dans une otite. Il existe des différences significatives entre les différents groupes (χ^2 ; $p=0,002$), les patients de Bourg-Achard pensant plus que ceux des autres cabinets qu'il faut systématiquement des antibiotiques dans une otite.





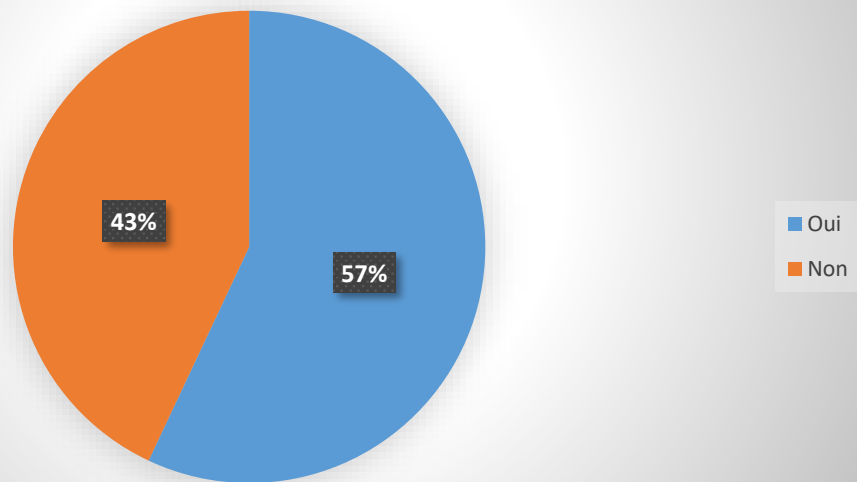
5) Les bronchites

La bronchite aiguë est un des diagnostics les plus fréquents en médecine générale. Les principaux germes de surinfection sont *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*. L'évolution est bénigne avec disparition de la toux en quelques semaines [48 ; 51].

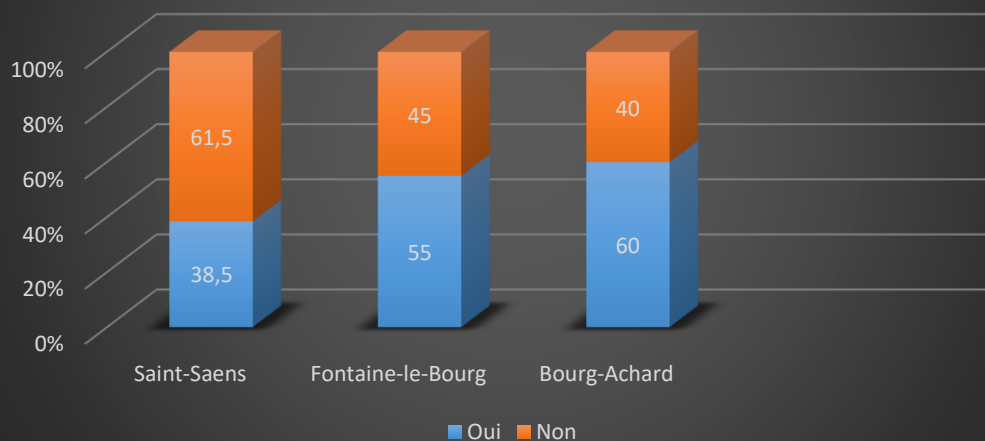
Selon les recommandations, aucune antibiothérapie n'est indiquée chez l'adulte sain. Le traitement est symptomatique [49]. Une antibiothérapie peut être initiée dans les cas particuliers d'exacerbation de BPCO chez des patients en stade 3 ou 4 [51].

57% des patients pensent que les antibiotiques sont nécessaires dans une bronchite, alors qu'en théorie ils ne sont utiles que dans les surinfections. Il existe une différence significative entre les groupes (χ^2 ; $p=0,006$), les patients de Bourg-Achard et de Fontaine-le-Bourg penchant plus sur une utilisation plus systématique des antibiotiques que les autres.

Les antibiotiques sont-ils indispensables lors d'une bronchite?



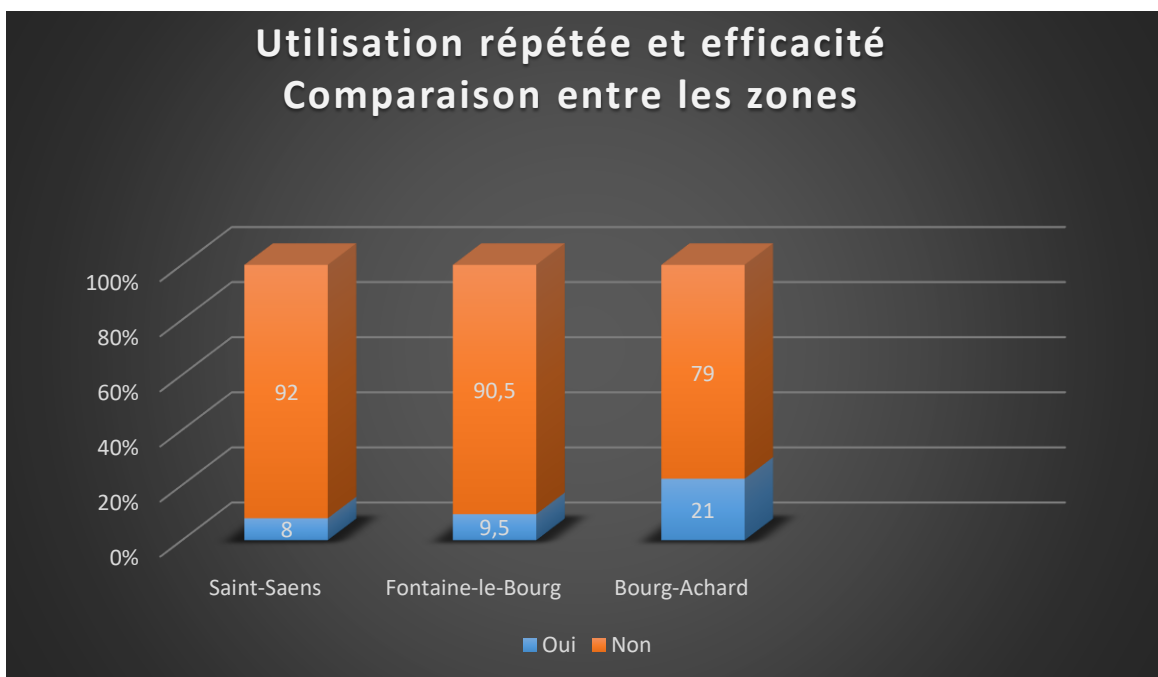
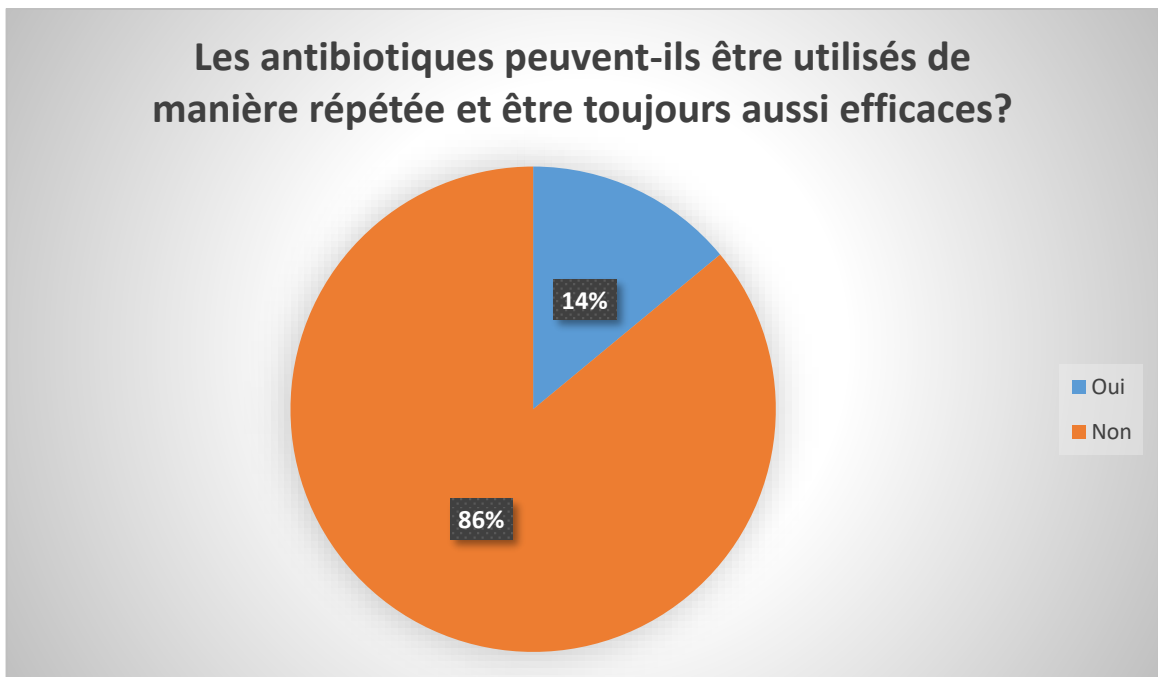
Antibiotiques pour une bronchite Comparaison entre les zones



k) Les antibiotiques peuvent-ils être utilisés de manière répétée et être toujours aussi efficaces ?

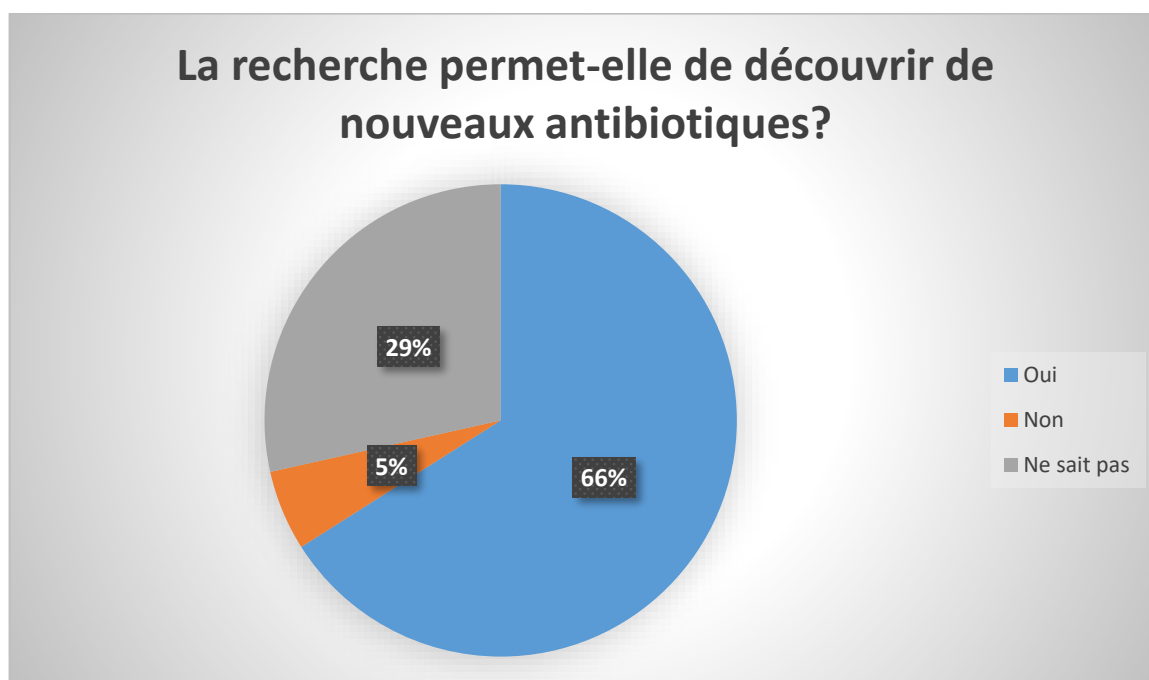
En 2009, la CPAM lançait sa 2ème campagne de prévention avec comme slogan « *les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts* ». J'ai donc cherché à savoir si cette idée était restée dans les esprits. C'est le cas en effet, 86% des patients ont répondu par la négative. Le message est donc passé, et encore présent 10 ans après la campagne. Il existe une différence significative entre les différentes zones (χ^2 , $p=0,01$), les patients de Bourg-

Achard pensant deux fois plus que les autres que les antibiotiques peuvent être utilisés de manière répétée et garder leur efficacité.



l) Selon vous, la recherche permet-elle de découvrir de nouveaux antibiotiques ?

La recherche de nouveaux antibiotiques est depuis de nombreuses années au ralenti, contrairement au reste de la recherche. Il s'agissait de savoir si les patients étaient conscients de cet état. Cette donnée est peu mise en avant au niveau au grand public, d'ailleurs 28,5% des personnes ne savaient pas répondre. 65,5% des personnes pensent que la recherche trouve des nouveaux traitements. Seulement 5,5% des répondants ont répondu non. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes (χ^2 ; $p=0,1$).



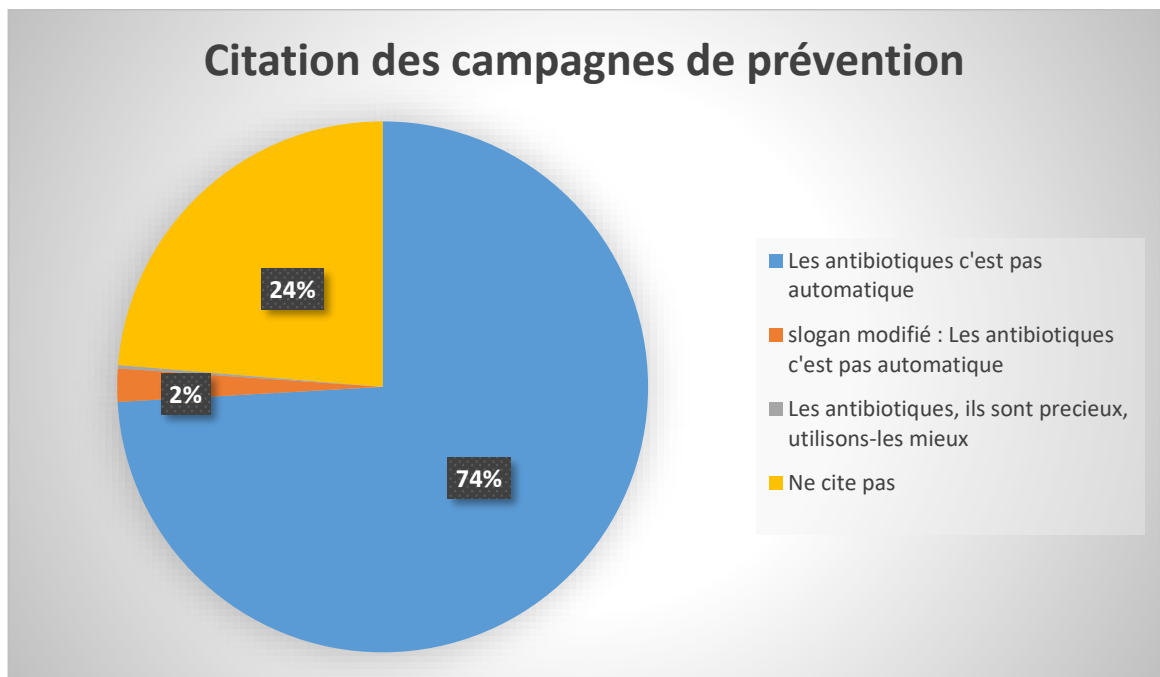
m) Les campagnes de prévention

1) Avez-vous déjà vu ou entendu une campagne de prévention concernant les antibiotiques ?

71% (571) des patients interrogés ont déjà entendu ou vu une campagne de prévention concernant les antibiotiques. Une comparaison de la moyenne d'âge des 2 groupes obtenus a été effectuée (ayant entendu une campagne de prévention ou n'ayant pas entendu une campagne de prévention), soupçonnant que les plus jeunes répondants n'en avaient pas entendu car ces campagnes datent d'il y a 10 ans pour la plus récente. Il n'a pas été retrouvé de différences entre les deux groupes (χ^2 ; $p=0,1$).

2) Pouvez-vous la citer ?

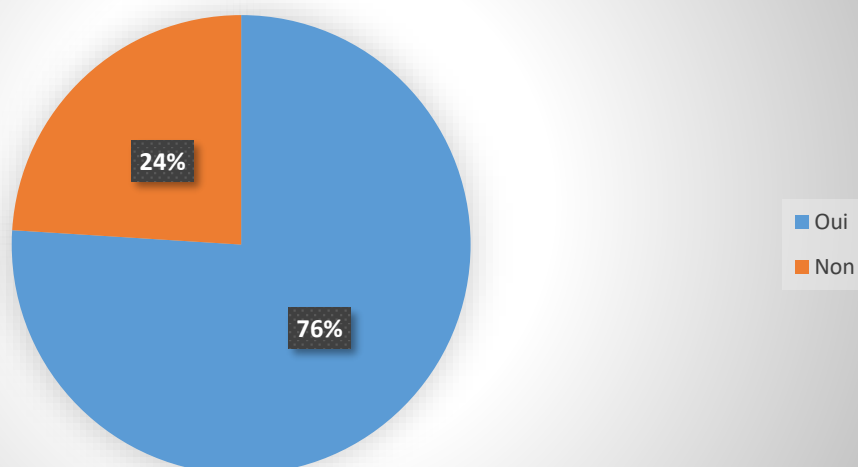
Parmi les 571 patients ayant vu ou entendu une campagne de prévention concernant les antibiotiques, une grande majorité des patients (73,5% soit 420 patients) cite la campagne « les antibiotiques c'est pas automatique ». 2% des patients ont légèrement modifié le slogan en indiquant que les antibiotiques ne sont pas obligatoires ou systématiques. Une personne (0,2%) seulement a cité la nouvelle campagne dévoilée en novembre 2018 : « les antibiotiques, ils sont précieux, utilisons-les mieux », ce chiffre est surprenant pour une campagne aussi récente. 23,5% des patients n'ont rien cité.



3) Cette campagne vous a-t-elle permis d'améliorer vos connaissances sur l'utilisation des antibiotiques ?

Sur les 571 personnes ayant déjà vu ou entendu une campagne de prévention sur les antibiotiques, 435 (76%) affirment qu'elle leur a permis d'améliorer leurs connaissances sur l'utilisation des antibiotiques. En extrapolant ces données à la population générale, environ 50% de la population a donc vu ses connaissances améliorées par les différentes campagnes de prévention.

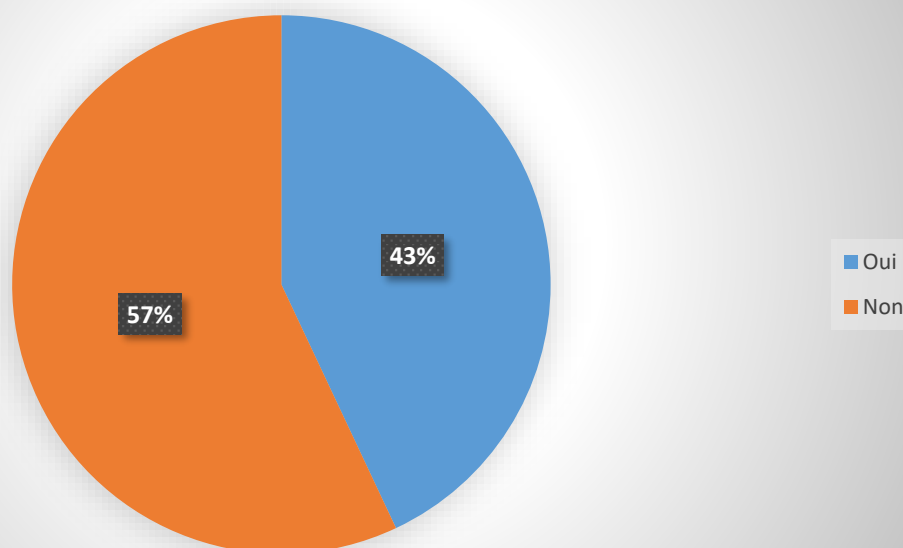
Amélioration des connaissances



4) A la suite de cette campagne, avez-vous modifié vos habitudes concernant votre consommation d'antibiotiques ?

Les campagnes de prévention ont permis d'améliorer les connaissances mais leur application n'est pas encore acquise... 43% (246) des patients affirment avoir modifié leurs habitudes. 36% des personnes ayant vu une campagne ont donc uniquement amélioré leurs connaissances sans agir par la suite. Il n'existe pas de différence entre les groupes pour l'amélioration des connaissances (χ^2 ; $p=0,2$), et pour les habitudes (χ^2 ; $p=0,06$).

Modification des habitudes



2. Analyse de l'étude

Régulièrement, nous sommes confrontés à des patients qui désirent plus une prescription d'antibiotiques que notre diagnostic. Le remède « antibiotique » doit être prescrit !

Savoir dire non et expliquer les grandes notions de bonne utilisation des antibiotiques afin de préserver leur efficacité m'ont amené à m'interroger sur les connaissances et habitudes des patients sur le sujet. En effet, pendant mes stages et mes remplacements, j'ai été surpris de constater que certaines notions des patients étaient loin des réalités, et que l'antibiotique était parfois « le traitement miracle ». J'ai voulu évaluer ces connaissances dans le but de pouvoir cibler mes explications futures.

a) Conclusion générale de l'étude

Les antibiotiques ne sont pas des traitements comme les autres. Les connaissances du grand public à leur sujet sont plutôt moyennement acquises. Mais ce résultat n'est pas étonnant car c'est un sujet trop peu abordé dans la société. Globalement, les prescriptions sont respectées, en dehors d'événements intercurrents comme les effets secondaires, ou après l'arrêt des symptômes (comme dans beaucoup de pathologies). Par ailleurs, les patients ont une perception différente des antibiotiques, qu'ils considèrent moins qu'auparavant comme un médicament miracle. Ils ne se sentent plus moins bien soignés lorsqu'ils n'ont pas d'antibiotiques, et de plus ont conscience qu'ils peuvent être dangereux. Mais ils sont encore nombreux à penser que des maladies très fréquentes et bénignes comme la rhinopharyngite ou la bronchite ont besoin d'antibiotiques. Les recommandations sont-elles bien respectées ?

Concernant les demandes d'antibiotiques par les patients, la proposition « parfois » est difficile à interpréter, car nous ne connaissons pas le motif de la demande du patient, celle-ci peut être justifiée. Mais le fait qu'un quart des patients demandeurs obtiennent toujours satisfaction signifie peut-être que nous cédon trop facilement à une partie des demandes.

L'éducation des patients doit jouer un rôle primordial pour améliorer les connaissances et les pratiques d'utilisation des antibiotiques. Nous retrouvons fréquemment des résultats un peu plus favorables dans la zone de Fontaine-le-Bourg. L'abord des antibiotiques y est-elle différente ?

Sans surprise, les TDR sont trop peu connus par les patients et donc trop peu utilisés. Ils sont pour une très grande partie encline à en faire. Maintenant à nous de les proposer plus systématiquement, afin de réduire les prescriptions inutiles.

Les campagnes de promotion des antibiotiques ont montré que leur influence perdure dans le temps, avec une bonne partie de la population se rappelant d'elles. La campagne de 2002 est celle qui a le plus marqué les esprits. Cependant même si elles ont amélioré les connaissances des patients, les actes ont trop peu suivi... Il est très surprenant de constater que la dernière campagne de prévention datant de novembre 2018, « les antibiotiques, ils sont précieux, utilisons-les mieux » est totalement passée inaperçue.

b) Critiques de l'étude

Cette étude s'est avérée très enrichissante, mais quelques limites se sont révélées tant sur le fond que sur la forme.

- La forme
 - Notre questionnaire nécessitant des connaissances en biologie, sur quelques questions, il est possible que des réponses ait été données alors que les personnes ne connaissaient pas la réponse (question sur la cible des antibiotiques). Certaines questions auraient pu être formulées autrement pour être plus simples à comprendre.
 - Le nombre de questions aurait pu être réduit.
- Le fond
 - 1^{er} biais de sélection : l'enquête ayant été réalisée en zones semi-rurales, nous n'avons pas eu accès aux populations citadines.
 - 2^{ème} biais de sélection : les cabinets partenaires étant surtout en zones semi-rurales, notre échantillon n'est peut-être pas représentatif des patients haut-normands.
 - 3^{ème} biais : nous n'avons pas accès au profil prescripteur des médecins et surtout à l'éducation thérapeutique qu'ils réalisent. Les différences entre les groupes de patients sont-ils la résultante de l'exercice des médecins ou des différences au niveau de la population ?

c) Comparaison à d'autres études bibliographiques

1) La population interrogée

L'âge moyen retrouvé dans notre étude est cohérent avec l'âge moyen au niveau régional qui est de 41,6 ans (données de 2017) [52]. Nous avons cependant un gros déséquilibre dans le ratio homme/femme, qui peut s'expliquer par une consommation de soin plus importante chez les femmes [53]. Ce ratio homme/femme est sensiblement le même que celui retrouvé dans d'autres thèses ayant pour but de questionner les patients et ayant un mode de recueil par questionnaire similaire [54].

2) Variables étudiées

Les résultats concernant la proposition « les antibiotiques peuvent-ils être utilisés de manière répétée et être toujours aussi efficaces ? » sont encourageants. Cette proposition est celle qui résume le plus la notion d'antibiorésistance. 86% des personnes ont répondu que non, ce qui est une nette évolution par rapport à une étude réalisée en 2010 dans laquelle seulement 16% des personnes étaient sensibilisées à cette notion [45]. Ces résultats ont également été retrouvé dans une thèse de 2015, avec 90% de patients sensibilisés [54], ou encore dans l'eurobaromètre de 2013 (92%) [55].

Le pourcentage de patients ayant une bonne observance est plutôt très bon dans notre étude. Nous avons 80% de patients observants, contre 54% dans une thèse de 2015 ayant pour but d'évaluer l'observance [54].

En 2002, 64% des patients estimaient que les antibiotiques favorisaient un rétablissement plus rapide [56]. Dans cette étude, une question similaire a été posée « vous sentez-vous moins bien soigné lorsque vous n'avez pas d'antibiotiques ? ». Après les campagnes de prévention, il semble que les mentalités aient changé car nous avons 69% des patients qui pensent qu'ils ne sont pas moins bien soignés sans antibiotique.

Le pourcentage de patients ayant connaissance de la cible des antibiotiques est de 58% dans notre étude. Cette valeur est sensiblement la même que celle retrouvée dans une autre thèse (53%) [54]. Dans l'eurobaromètre de 2013, 29% des français pensaient que les antibiotiques tuent les virus (17% dans notre étude), et sont efficaces contre le rhume et la grippe pour 28% des français (contre 22% pour le rhume et 19% pour la grippe dans notre étude) [55].

d) Propositions

L'analyse des résultats du questionnaire a permis d'obtenir des réponses aux questions posées, et de dresser un bilan des connaissances et des habitudes des patients concernant l'antibiothérapie et ses résistances.

Les limites de l'étude concernant la représentativité limitée, nous conduit à penser qu'une étude de plus grande envergure au niveau national pourrait être enrichissante, afin d'avoir un état précis des connaissances dans le but d'axer efficacement les futures campagnes de prévention.

IV. DISCUSSION

L'émergence et la diffusion de bactéries résistantes à pratiquement tout l'arsenal thérapeutique constituent un défi auquel, non seulement les autorités de santé et les professionnels de santé, mais aussi l'ensemble de la société française (et mondiale) sont désormais confrontés. Le bilan des actions des plans nationaux précédents (2001-2005 et 2007-2010) pour préserver l'efficacité des antibiotiques est contrasté, montrant des succès mais aussi des limites. Le dernier plan (2011-2016) mise sur une stratégie de « juste usage des antibiotiques ».

Les résultats de l'enquête montrent que malgré les différents plans et les campagnes de sensibilisation auprès du public, les notions de « juste usage des antibiotiques » ne sont pas entrées dans les habitudes des français. Ces résultats nous mènent à réfléchir sur les mesures à adopter, tant sur l'information auprès de la population, mais aussi sur la formation des professionnels. Ce dernier point est très important, car c'est le prescripteur qui décide de sa prescription, et c'est aussi son rôle de transmettre des messages à sa patientèle.

A. Le juste usage des antibiotiques : des règles à respecter

Avec 32,1 DDJ/1000 habitants/jour en 2015, la consommation d'antibiotiques en France est au 4ème rang européen, une amélioration par rapport au début des années 2000, notre pays était alors le premier consommateur européen [42]. Or, la pression de sélection globale exercée par les bactéries est directement liée au niveau de consommation d'antibiotiques. La réduction de la pression de sélection est un des éléments clés pour ralentir l'apparition et le développement des résistances. La réduction de la consommation globale d'antibiotiques en France s'impose comme un enjeu majeur de santé publique.

L'utilisation de certaines classes d'antibiotiques à large spectre constitue l'un des grands facteurs favorisant le développement des résistances (notamment croisées), comme tel est le cas avec les fluoroquinolones ou les céphalosporines de 3^{ème} génération. Une grande prudence s'impose avec ces classes.

Le contrôle de la diffusion des bactéries résistantes, notamment celles qui ont des mécanismes de résistances transférables, celles émergentes dans notre pays ou importées de l'étranger, est primordial. Les bactéries résistantes visées sont, d'une part, celles qui sont endémiques et dont on veut limiter l'extension (SARM, BLSE), et d'autre part celles émergentes dont on veut empêcher l'implantation (EPC).

L'enjeu est de savoir recourir aux antibiotiques (thérapie ou prophylaxie) de façon adaptée, en choisissant le bon produit, pour une durée pertinente et sous la forme adéquate, dans tous les cas où ce médicament est utile mais exclusivement dans ces cas-là : mettre toutes les chances du côté de chaque patient, tout en préservant l'avenir de la collectivité face aux infections bactériennes. C'est en d'autres termes la « juste utilisation des antibiotiques ». C'est l'idée phare du dernier plan national d'alerte sur les antibiotiques [40]. Si chacun a cette exigence à l'esprit, il en résultera une meilleure qualité de prise en charge des patients, une résorption des prescriptions et des consommations injustifiées, un allègement de la pression de sélection et un moindre développement des résistances bactériennes.

1. Le rôle du médecin

Le médecin est en première ligne pour optimiser l'utilisation des antibiotiques. Il est le prescripteur et c'est à lui de prendre la décision ou non d'initier un traitement, il choisit aussi la posologie et la durée du traitement, se basant sur diverses recommandations officielles. L'information au patient sur sa pathologie, sur la nécessité ou non d'un traitement antibiotique, est primordiale, elle est la base d'une bonne observance.

L'ANSM et la HAS (Haute Autorité de Santé) ont émis des recommandations, rassemblant les grands principes à respecter pour utiliser justement les antibiotiques [4] :

- L'usage des antibiotiques est réservé aux seules situations dans lesquelles ils sont nécessaires. Ainsi il faut savoir que :
 - Les infections ne sont pas les seules causes de fièvre, et par conséquent la fièvre ne doit pas être systématiquement traitée par antibiotique.

- La majorité des infections sont virales.
- La présence de bactérie sur un prélèvement ne veut pas dire infection.
- L'antibiotique n'a pas d'effet immédiat sur les symptômes. Fièvre et douleurs nécessitent un traitement symptomatique.
- Un antibiotique peut avoir des effets indésirables.
- Les allergies vraies aux antibiotiques sont rares et peu documentées.
 - Un patient doit toujours être informé de l'évolution naturelle de sa maladie, qu'il ait un traitement antibiotique ou non.
- Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) existent et permettent une prescription adaptée. Les Tests de Diagnostic Rapide (TDR) pour les angines ou la bandelette urinaire pour les infections urinaires permettent d'éviter les traitements inutiles.
- En cas de doute diagnostique, il est préférable de s'abstenir et de réévaluer. En l'absence de signes de gravité ou de terrain à risque, une antibiothérapie n'est pas une urgence.
- Certaines infections bactériennes ne relèvent pas d'une antibiothérapie mais d'une chirurgie (comme le drainage d'un abcès).
- Les antibiotiques sont limités aux seules infections bactériennes probables ou documentées, pour lesquelles d'autres mesures thérapeutiques ne suffisent pas.
- Il est important de suivre les recommandations de bonne pratique pour choisir les antibiotiques adaptés et les utiliser de façon optimale :
 - Les posologies doivent être suffisantes et la voie d'administration respectée, en préférant la voie orale.
 - Une réévaluation à 48-72h est souhaitable. Un traitement court est préférable.
 - Les antibiotiques à spectre étroit sont préférés afin de limiter l'impact sur la flore commensale.
 - Les quinolones doivent être préservées, notamment dans les infections urinaires ou respiratoires. Elles ne seront pas utilisées en probabliste si elles ont déjà été utilisées au cours des 6 derniers mois pour une infection urinaire ou 3 pour une infection respiratoire.
 - Les céphalosporines doivent être épargnées, elles doivent être réservées aux situations pour lesquelles elles sont indispensables (rares en médecine de ville)

2. Le rôle du pharmacien

Le cœur du métier du pharmacien est la délivrance de médicaments. Cette mission consiste, selon le code de la santé publique à « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale » si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer, et la mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage du médicament » [57]. Le pharmacien a donc un grand rôle dans la lutte contre l'antibiorésistance. En effet, c'est au pharmacien de vérifier la cohérence du traitement, et il est en droit de le modifier si besoin avec l'accord du prescripteur (il peut même refuser une prescription « lorsque l'intérêt du patient lui paraît l'exiger » [57]). Mais cette mission est difficile, le pharmacien n'ayant pas accès au dossier médical du patient, il est compliqué de juger du caractère opportun de la prescription d'antibiotiques ou de la pertinence du choix de la molécule par rapport aux

recommandations. Le pharmacien change peu le traitement antibiotique des patients, même quand il est hors recommandations et non justifié [42].

Le pharmacien est le garant du bon usage du médicament, et à ce titre, il doit accompagner la délivrance de conseils adaptés [57]. Il doit s'assurer de la bonne compréhension du traitement (primordial pour une bonne observance afin d'avoir la meilleure efficacité et sécurité possible) par le patient car il est le dernier interlocuteur.

3. Le rôle du vétérinaire

Il est à noter que le rôle du vétérinaire est également important pour diminuer la pression de sélection exercée par les antibiotiques. La prévention de la santé humaine passe également par eux. Pour préserver l'efficacité des antibiotiques, notamment des antibiotiques les plus « critiques », il est nécessaire de limiter leur utilisation chez l'animal. Un premier plan : le plan Ecoantibio 2017, visait à une réduction d'un quart de la consommation en cinq ans en s'alignant sur les objectifs fixés en médecine humaine par le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [58]. Le plan Ecoantibio 2 (2017-2021) cherche à aller plus loin que cet objectif, et se place dans le cadre global de lutte contre l'antibiorésistance avec le mouvement « one health, une seule santé » [58 ; 59].

B. Les actions à développer

1. La prévention et le contrôle des infections

La prévention de la résistance bactérienne passe également par la lutte contre les infections. La vaccination contre des bactéries (comme le pneumocoque) ou contre des virus à risque de surinfection bactérienne (comme la rougeole) est un des piliers de la prévention contre les infections [30]. Elle prévient l'exposition aux antibiotiques et ainsi évite l'émergence et la sélection de souches résistantes. Les efforts pour promouvoir la vaccination et optimiser la couverture vaccinale doivent se poursuivre. La recherche de nouveaux vaccins est également importante pour protéger les antibiotiques. D'autres gestes simples sont aussi très importants dans la prévention comme l'hygiène des mains et des dispositifs de santé. L'OMS estime que la moitié des infections pourraient être évitées si chacun se lavait correctement les mains [60]. La prévention passe également par l'information auprès du patient : mettre en avant les moyens de prévention, expliquer les maladies et leur mode de transmission, expliquer les différentes campagnes de dépistage des maladies. L'éducation pour la santé des patients est primordiale et est même inscrite dans le code de déontologie médicale [61].

Le contrôle des infections correspond aux mesures prises une fois l'infection à germe résistant détectée. L'objectif est la limitation de la diffusion du germe, dans la majorité des cas en milieu hospitalier. Sont alors mis en place le dépistage des patients colonisés, l'identification précoce des résistances, l'isolement des patients porteurs de BMR avec mise en place de barrières préventives adaptées (port de masque, de gants). Ces mesures simples,

fondées sur des études réalisées en Suède (STRAMA) et aux Pays-Bas [62], permettent de diminuer les transmissions entre les individus, diminuent la propagation des résistances à grande échelle et réduisent de même les prescriptions d'antibiotiques et préservent leur efficacité en minimisant la pression de sélection [35].

2. La promotion de la recherche

La promotion de la recherche est importante car elle vise à assurer en permanence la disponibilité d'un arsenal thérapeutique contre les micro-organismes et à éviter autant que possible les situations d'impasse thérapeutique. La situation est urgente. La promotion de la recherche et de l'innovation est un des axes du nouveau plan de la Commission Européenne élaboré en 2017 [12].

En recherche fondamentale, l'amélioration de la compréhension des mécanismes d'action contre les bactéries et des causes et conséquences de l'apparition et de la propagation des résistances est au premier plan [40]. Mais la recherche d'alternatives aux antibiotiques classiques est aussi une des priorités. Parmi les pistes de recherches, la phagothérapie qui consiste à traiter les infections bactériennes avec des bactériophages (ou virus bactériophages) peut être mise en avant. Cette technique était largement utilisée à travers le monde avant la découverte des antibiotiques. Si elle a été progressivement abandonnée par les pays occidentaux séduits par les avantages de l'antibiothérapie, la phagothérapie traditionnelle est toujours employée et développée dans les pays de l'ancienne Union soviétique [63]. Mais depuis les années 1990, l'utilisation des bactériophages est reconsidérée dans de nombreux pays, il a en effet été démontré (dans un modèle animal) que l'utilisation de phages pouvait améliorer le succès des greffes de peau en réduisant l'infection sous-jacente par *Pseudomonas aeruginosa*. De nombreuses études sont en cours partout dans le monde, visant particulièrement *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Mais actuellement, ces traitements ne sont pas autorisés en médecine humaine en Europe [63].

En recherche appliquée, il est primordial d'encourager les chercheurs et les laboratoires à investir pour découvrir et développer des nouvelles molécules efficaces contre des bactéries ayant atteint un haut niveau de résistance. Depuis quelques années, au niveau international, plusieurs initiatives ont souligné la nécessité de développer des nouveaux antibiotiques. Mais ces derniers sont peu rentables pour les industriels [40]. Pour pallier cette difficulté, différentes solutions sont mises en avant : les partenariats public/privé pour le développement de nouvelles molécules, la simplification et l'accélération des mesures réglementaires, l'exclusivité commerciale pour les nouveaux antibiotiques avec un véritable service rendu en santé publique, etc.... En Europe, les plans favorisant la recherche se succèdent, et le nouveau plan de la Commission Européenne de 2017 « *Une seule santé* » favorise les partenariats avec les États membres et les entreprises, pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Une attention particulière est accordée à la liste des agents pathogènes prioritaires établie par l'OMS ainsi qu'à la tuberculose, au VIH/SIDA, à la malaria et aux maladies infectieuses négligées [12 ; 64].

Il est également important de favoriser le développement des tests de diagnostic rapide et de renforcer les capacités des laboratoires de microbiologie dans la détection phénotypique de certaines résistances [12].

3. La formation des professionnels

Les professionnels de santé sont en première ligne pour la mise en œuvre de la stratégie de juste utilisation des antibiotiques, l'information à leur intention vise à obtenir leur adhésion à cette démarche de santé publique. Elle doit notamment s'appuyer sur des communications entre pairs (par les ordres ou les différentes sociétés savantes) [12].

La formation permet de toucher les professionnels de santé à toutes les étapes de la vie professionnelle : pendant la formation initiale mais également pendant les années de pratique avec la notion de bon usage des antibiotiques dans le cadre du développement professionnel continu (DPC). L'étude PAAIR (prescription ambulatoire des antibiotiques dans les infections respiratoires) réalisée dans le but d'améliorer les prescriptions d'antibiotiques a montré que la formation des médecins était le levier principal pour améliorer cela [65].

Le développement de l'auto-évaluation complète le dispositif : en ville, le retour d'informations est individualisé et est organisé par la CNAM pour les médecins libéraux sur les prescriptions d'antibiotiques (profil personnel de prescription). Ce retour se fait par la situation de chaque médecin par rapport à la moyenne des prescriptions (moyenne au niveau départemental pour les généralistes et moyenne au niveau régional pour les spécialistes). Des indicateurs de qualité de la pratique médicale concernant la prescription d'antibiotiques ont été intégrés à la convention médicale des médecins généralistes et spécialistes et font partie de la ROSP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique). Dans les établissements de santé, ce retour se fait par la formalisation de référentiels d'audits [40].

Une mise à jour constante des recommandations est également primordiale pour avoir des prescriptions d'anti-infectieux au plus juste des connaissances actuelles. La diffusion est diverse selon les pays : elle passe par des visites d'experts au Royaume-Uni, par des applications Smartphone en Norvège ou encore par des sites internet (comme Antibioclic en France) [66].

4. Favoriser la communication entre les professionnels

Chaque professionnel de santé a des connaissances et compétences propres, nécessaires à la prise en charge du patient. Quatre acteurs sont privilégiés dans le parcours d'utilisation de l'antibiotique [12] :

- Le médecin, qui établit le diagnostic et qui choisit la thérapeutique adaptée à travers une prescription.
- Le microbiologiste, qui établit des diagnostics, oriente la thérapeutique (antibiogramme), participe aux alertes et aux suivis épidémiologiques.
- Le pharmacien, qui analyse les prescriptions et dispense les médicaments.
- Enfin le dernier maillon est la personne qui administre les médicaments, que ce soit un soignant, la famille ou le patient lui-même. C'est cette personne qui veille à la bonne observance du traitement.

L'ensemble de ses savoirs doivent être mis en réseau, dans l'objectif d'une meilleure prise en charge du patient mais aussi d'une meilleure protection de la population dans son ensemble. L'échange entre les professionnels de santé est primordial dans une lutte contre l'antibiorésistance où chaque personne est concernée [12]. Les rencontres entre les professionnels peuvent être une opportunité de partage d'informations concernant les patients, les pathologies et leurs traitements avec l'idée du bon usage du médicament. Ces rencontres peuvent également donner lieu à des échanges de bonnes pratiques concernant l'antibiothérapie qui évolue très vite. On peut prendre comme modèle le système hospitalier, où l'échange d'informations entre les intervenants est fréquent, ce qui est très rarement le cas en ville [12]. De tels rassemblements commencent à voir le jour, les praticiens libéraux s'unissent désormais pour échanger sur leurs pratiques, notamment sur l'antibiothérapie (exemple des PSLA : pôle de santé libéral et ambulatoire).

5. Sensibilisation et éducation de la population

La sensibilisation et l'information du grand public ainsi que l'éducation jouent un rôle primordial dans la lutte contre l'antibiorésistance. La sensibilisation constitue un premier pas pour aider le public à prendre conscience de l'enjeu de l'antibiorésistance. L'éducation quant à elle apporte les outils qui permettent aux citoyens de prendre les bonnes décisions en termes de consommation ou d'automédication d'antibiotiques.

La sensibilisation auprès de la population a deux axes : d'une part, des campagnes sont à destination du grand public, d'autre part, des sensibilisations spécifiques sont réalisées auprès de groupes de populations ayant une sensibilité particulière au risque infectieux bactérien (personnes âgées, malades chroniques...) [30]. L'objectif est double : informer les citoyens sur les risques sanitaires liés aux mésusages des antibiotiques et aux résistances et susciter ensuite leur adhésion à la stratégie d'usage raisonné des antibiotiques. L'article 36 de la Loi Hôpital Patient Santé Territoire confère aux médecins et particulièrement au médecin généraliste un statut législatif de soignant ainsi que d'éducateur du patient [67]. Cette sensibilisation de la part du médecin généraliste et les explications données par celui-ci sont très importantes, l'étude PAAIR a montré en 2001 qu'expliquer au patient permet dans une très grande majorité de cas de le convaincre du bien fait de la non-prescription d'antibiotiques [65]. Ces explications n'augmentent pas le temps de consultation et ont tendance à augmenter la satisfaction du médecin en cas de non-prescription [65].

Une nouvelle campagne de sensibilisation peut être jugée utile compte tenu des résultats de notre étude. Mais le coût d'une telle campagne est non négligeable. A titre d'exemple, le coût de la campagne « les antibiotiques, c'est pas automatique » fut estimé à 500 millions d'euros au total [38]. L'affichage dans les salles d'attente des cabinets de messages de prévention devrait être plus systématique.

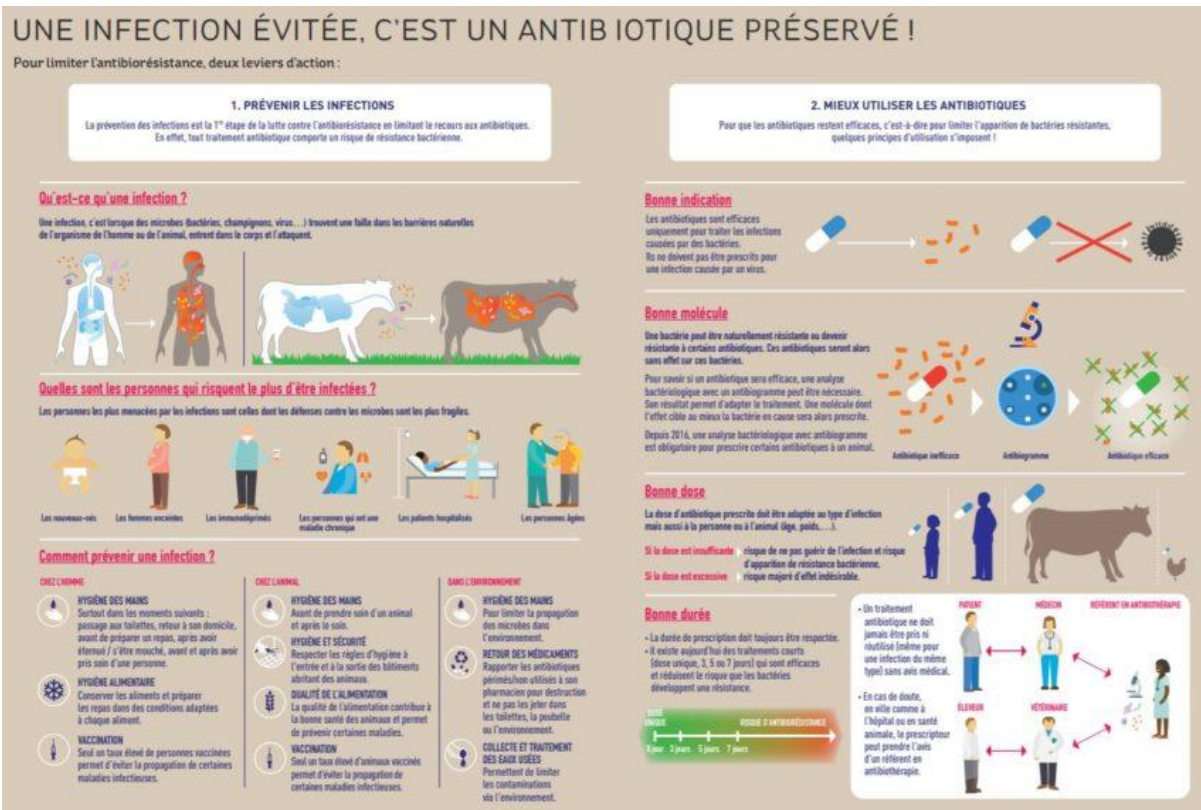


Figure 7 : Santé publique France mise sur la prévention pour limiter la consommation d'antibiotiques et ses effets néfastes.

Jusqu'à présent, la plupart des efforts d'éducation ciblaient les professionnels de santé. Ce n'est que très récemment que des programmes éducatifs se sont tournés vers le grand public. Ces programmes utilisent des supports variés, en partant du dépliant jusqu'au site web. La Commission Européenne a développé un programme éducatif visant en premier les enfants d'âge scolaire. Le programme *E-Bug* mis en œuvre principalement en France, au Royaume-Uni et au Danemark comprend un ensemble de ressources pédagogiques destinées aux scolaires, des quizz et des jeux conçus pour informer sur l'utilisation prudente des antibiotiques et sur les mesures d'hygiène [68]. Des études montrent l'efficacité de ces programmes quand ils sont utilisés par le public, mais étant peu connus et diffusés, leur impact sur l'utilisation des antibiotiques est moindre. Une utilisation à plus grande échelle serait intéressante [69].

C. Proposition d'actions possibles

1. Restriction de l'utilisation des antibiotiques

La restriction de l'utilisation des antibiotiques peut se faire de plusieurs manières : restreindre les prescripteurs autorisés (spécialités en fonction des classes), conditionner l'usage des antibiotiques à certaines situations diagnostiques (critères cliniques et microbiologiques), créer des contraintes de prescription (ordonnance spécialisée, réévaluation à 48h obligatoire) ou encore dispenser la quantité exacte de traitement à la pharmacie. Ces

politiques ont été testées dans des hôpitaux en Espagne et République Tchèque avec une certaine efficacité [70] et certaines mesures sont déjà en place en France, principalement à l'hôpital. Ces restrictions sont efficaces mais des reports de prescription ont été constatés avec alors une augmentation des complications [71].

2. L'utilisation des tests de dépistage

Comme il ressort de notre étude, l'utilisation des TDR dans l'angine est marginale alors que près de la moitié des prescriptions d'antibiotiques en ville sont liés à une infection ORL, le plus souvent virale. Ces chiffres de sous-utilisation ont déjà été retrouvés dans d'autres études [28]. Une campagne de sensibilisation sur le sujet pourrait être utile, d'autant plus que le test est gratuit pour le praticien, et prend peu de temps à réaliser, le plus long étant d'attendre le résultat (obtenu en 7mn). Il existe également un test de dépistage rapide dépistant les virus grippaux, mais celui-ci est actuellement non remboursé. Il pourrait avoir des conséquences bénéfiques lorsque le résultat est positif, comme la possibilité d'administrer des antiviraux spécifiques, et par conséquent une réduction d'examens complémentaires et d'antibiotiques inutiles dans cette situation. Ceci a été confirmé par Bonner et coll. en 2003 aux Etats-Unis où les TDR grippaux ont permis une réduction de la consommation d'antibiotiques (-75%) au profit des antiviraux [72]. Ces différents tests de dépistage rapide peuvent être réalisés également par des pharmaciens depuis 2013 (arrêté du 11 juin 2013).

3. Des examens complémentaires plus systématiques

Aux Pays-Bas, le collège de médecine générale a adopté une stratégie contre la sur-prescription d'antibiotiques, suivie par la plupart des généralistes du pays. Elle consiste, en cas d'infection respiratoire (qui concernent la majorité des prescriptions d'antibiotiques), à réaliser une CRP avant une antibiothérapie. Si elle est inférieure à 20mg/l, l'atteinte pulmonaire n'est pas bactérienne, au-dessus de 100 mg/l elle l'est certainement. Entre les 2, une radiographie est nécessaire et une antibiothérapie est mise en attente. Les hospitalisations pour infection respiratoire basse ont ainsi diminué de 40% et les prescriptions d'antibiotiques également [73].

4. Un exemple à suivre

Les Pays-Bas sont parmi les pays de l'OCDE les plus économes en antibiotiques. Ils ont une des médecines les plus performantes au monde. Ils sont parmi les meilleurs élèves concernant les taux de résistance [28]. Ce qu'il faut noter c'est qu'ils ont des recommandations similaires aux nôtres, mais avec une utilisation plus prononcée des examens complémentaires (CRP pour les infections respiratoires, utilisation quasi systématique du TDR angine), et l'adhésion des professionnels de santé et de la population est importante [28]. L'exemple néerlandais est l'illustration que des recommandations suivies avec une éducation

de la population sur l'utilisation des antibiotiques sont de très bonnes bases pour lutter contre l'antibiorésistance.

V. Conclusion

Les récents progrès sont motifs d'espoir dans la lutte contre les résistances aux antibiotiques, mais les capacités d'adaptation des bactéries sont multiples. Elles sont la première forme vivante apparue sur Terre il y a 3.5 milliards d'années. Les antibiotiques ont quant à eux une histoire vieille de seulement 70 ans. L'impact qu'ont eu les antibiotiques a été vécu comme une révolution mais aujourd'hui des résistances croissantes touchent toutes les régions du monde. Ces résistances sont dues à de nombreux comportements inadaptés (automédication, surconsommation, non-respect des recommandations...) comme retrouvés dans cette étude.

Aujourd'hui l'antibiotique est devenu trop familier pour certains patients qui pensent le connaître et maîtriser son action. Ce comportement s'inscrit dans une relation médecin-malade qui tend vers l'autonomie des patients et une éducation thérapeutique claire serait nécessaire pour faire baisser les consommations. Une formation continue plus soutenue ainsi que le respect des recommandations actuelles sont également une piste de réflexion pour faire avancer les choses.

Bibliographie

- [1] Nauciel c, Vilde J-L, *Bactériologie générale*, In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2e ed. / Nauciel C., Vilde J.-L. Masson, Paris, 2005, 5-30
- [2] Anonymous. Resistances : l’OMS annonce une « ère post antibiotiques ». Le Généraliste. Avril, 30, 2014. [En ligne], consulté le 6 juin 2018.
URL : <http://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2014/04/30/resistances-loms-annonce-une-ere-postantibiotique-241696>
- [3] InVS (Institut de Veille Sanitaire) Dossier thématique « *Résistance aux anti-infectieux* » [en ligne], consulté le 11 juin 2018. URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladiesinfectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux>
- [4] ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) *Les antibiotiques, un médicament pas comme les autres*
In : Dossier thématique « *Bien utiliser les antibiotiques* » [en ligne], consulté le 14 mai 2018.
URL : [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Bien-utiliserles-antibiotiques/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Bien-utiliserles-antibiotiques/(offset)/1)
- [5] TNS Opinion et Social. Eurobaromètre spécial 407. La résistance aux antimicrobiens. Novembre, 2013. [En ligne], consulté le 6 juin 2018.
URL : http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/archives/ebs/ebs_407_fr.pdf
- [6] Michel-Briand Y. *Les antibiotiques et les bactéries : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries* / Michel-Briand Y.L’Harmattan, Paris, 2009, 24-35
- [7] Flemming, A. (1948) *La pénicilline sera encore longtemps efficace*, *Le monde*, 26 avril 1948
- [8] Flemming, A (1954) *Les antibiotiques*, *Le monde*, 1^{er} novembre 1954.
- [9] Escoffier-Lambiotte, C. (1962) *Savoir apprécier le risque en fonction du service rendu*. In : *La semaine médicale de Paris*. Hôpital Bichat, 05 octobre 1962.
- [10] IDSA (Infectious diseases Society of America), 2011 « Combating antimicrobial resistance : Policy recommendations to save lives », *Clinical infectious diseases*, [en ligne], consulté le 11 juin 2018.
URL : http://cid.oxfordjournals.org/content/52/suppl_5/S397.full
- [11] Centre d’analyse stratégique La Note d’analyse n°299, Novembre 2012 « *Les bactéries résistantes aux antibiotiques* » [en ligne], consulté le 3 mars 2018.
URL : <http://www.strategie.gouv.fr/content/bacteries-resistantes-antibiotiques-na299>
- [12] Commission européenne - Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil « *Plan d’action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens - Une seule santé* » Bruxelles, juin 2017, pagination multiple
- [13] E. PILLY 2018-26eédition *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris : Editions ALINÉA Plus. 2018. Item 173

- [14] Michel-Briand Y. *Les antibiotiques et les bactéries : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries* / Michel-Briand Y. L'Harmattan, Paris, 2009, 39-66
- [15] Nauciel c, Vilde J-L, *Bactériologie générale*, In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2e ed. / Nauciel C., Vilde J.-L. Masson, Paris, 2005, 59-64
- [16] Michel-Briand Y. *Les antibiotiques et les bactéries : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries* / Michel-Briand Y. L'Harmattan, Paris, 2009, 121-162
- [17] Michel-Briand Y. *Les antibiotiques et les bactéries : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries* / Michel-Briand Y. L'Harmattan, Paris, 2009, 249-266
- [18] Demore B, Grare M, Duval R et al. *Résistance des bactéries aux antibiotiques* In : Pharmacie Clinique et Thérapeutique. Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. 4e ed. / CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C., AULAGNER G. Elsevier-Masson, Paris, 2012, 838-844
- [19] Nauciel c, Vilde J-L, *Bactéries d'intérêt médical – Streptococcus pneumoniae*, In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2e ed. / Nauciel C., Vilde J.-L. Masson, Paris, 2005, 90-94
- [20] E. PILLY 2018-26e édition Maladies infectieuses et tropicales. Paris : Editions ALINÉA Plus. 2018. Item 4
- [21] Michel-Briand Y. *Les entérobactéries et les bêta-lactamases à spectre étendu : Une histoire de la résistance aux antibiotiques, à propos de six bactéries* / Michel-Briand Y. L'Harmattan, Paris, 2009, 210-238
- [22] Nauciel c, Vilde J-L, *Bactéries d'intérêt médical – Entérobactéries*, In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2e ed. / Nauciel C., Vilde J.-L. Masson, Paris, 2005, 121-150
- [23] Nauciel c, Vilde J-L, *Bactéries d'intérêt médical – Staphylococcus aureus*, In : ABREGES Connaissances et pratique, Bactériologie médicale. 2e ed. / Nauciel C., Vilde J.-L. Masson, Paris, 2005, 77-80
- [24] Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2008
- [25] ECDC/EMA Joint Technical Report, 2009 « The bacterial challenge : time to react » [en ligne], consulté le 11 juin 2018.
URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
- [26] C. Lester, Susan & del Pilar Pla, Maria & Wang, Fu & Perez-Schael, Irene & Jiang, Hua & F. O'Brien, Thomas. (1990). The Carriage of Escherichia coli Resistant to Antimicrobial Agents by Healthy Children in Boston, in Caracas, Venezuela, and in Qin Pu, China. The New England journal of medicine. 323. 285-9.
- [27] Haute Autorité de Santé. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014
- [28] ECDC, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network, 2018, [En ligne], consulté le 26 aout 2018
URL : <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>

- [29] ECDC, European Center for Disease Prevention and Control « Annual report of the EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) » [en ligne], consulté le 11 juin 2018. URL : <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
- [30] Ministère de la Santé et des Sports Livre blanc, septembre 2009 « *Campagnes de sensibilisation du grand public sur l'utilisation prudente des antibiotiques* » [en ligne], consulté le 14 juin 2018. URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Livre_blanc_Ministere.pdf
- [31] Agence du médicament. Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire. Mai 1998. [En ligne], consulté le 16 juin 2018. URL : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf
- [32] HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) Rapport du 04 février 2010 « *Evaluation du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010* », [en ligne], consulté le 15 juin 2018. URL : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp20110204_pnpeantibio.pdf
- [33] Carlet J, Pulcini C, Piddock L. *Antibiotic resistance: a geopolitical issue*. Clin. Microbiol. Infect. 2014 Oct. ;20(10) :949-53
- [34] OMS, *Global AMR Surveillance System*, 2018, [En ligne], consulté le 23 août 2018. URL : <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/surveillance/glass/fr/>
- [35] Eur-Lex (Accès aux lois de l'Union Européenne), juin 2001 « stratégie de lutte contre la résistance antimicrobienne », [En ligne], consulté le 14 juin 2018. URL : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A52001DC0333>
- [36] ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Rapport d'expertise, janvier 2006 « *Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* », [en ligne], consulté le 14 juin 2018. URL : <http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf>
- [37] Ministère des solidarités et de la santé, Mai 2018 « journée européenne d'information sur les antibiotiques » [En ligne], consulté le 14 juin 2018. URL : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/focus-medicaments/article/journee-europeenne-d-information-sur-les-antibiotiques>
- [38] Sabuncu, E et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. Plos Med, (2009)
- [39] CPAM. Programme antibiotique : une première grande étape franchie : la mobilisation pour une utilisation prudente des antibiotiques continue : Caisse primaire d'assurance maladie, 2008.
- [40] Ministère des solidarités et de la santé, 2011 « *Plan national d'alerte sur les antibiotiques* », [en ligne], consulté le 15 juin 2018. URL : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf
- [41] Santé publique France « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! », Novembre 2017, [En ligne], consulté le 21 août 2018. URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-soyons-concernes-soyons-responsables>

[42] ANSM « Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable » 2016, [En ligne], consulté le 21 août 2018

URL :

<https://ansm.sante.fr/content/download/98417/1249747/version/3/file/Resistance+Antibiotiques-nov2016.pdf>

[43] ANSES, Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, 2018, [En ligne], consulté le 23 août 2018.

URL : <https://www.resapath.anses.fr/>

[44] The Lancet ; *nationwide campaign in France*, mai 2011. [En ligne], consulté le 6 juin 2018.

URL : <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736>

[45] Baromètre *Connaissance du grand public et attitudes des français à l'égard des antibiotiques*. Mars 2010

[46] Biostatgv

URL : <https://biostatgv.sentiweb.fr/>

[47] InVS (Institut national de Veille sanitaire) Dossier thématique « Grippe » [en ligne], consulté le 02 août 2018. URL : <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-aprevention-vaccinale/Grippe>

[48] INFECTIOLOGIE.com Recommandations de bonne pratique, novembre 2011 « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant », [En ligne], consulté le 25 juin 2018.

URL : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>

[49] Agence du médicament. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses. Recommandations de Bonnes Pratiques. Agence du médicament Saint Denis 1998.

[50] AMELI, dépliant de 2005 « *Test de Diagnostic Rapide Angine, un complément indispensable à votre examen clinique* » [En ligne], consulté le 25 juin 2018.

URL : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5150/document/tdr-angine_assurance-maladie.pdf

[51] E. PILLY 2018-26^e édition *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris : Editions ALINÉA Plus. 2018. Item 146

[52] INSEE. INSEE analyses Normandie 2017. [En ligne], consulté le 26 février 2019.

URL : <http://www.insee.fr/fr/statistiques>

[53] DRESS. Etudes et résultats : santé et recours aux soins des femmes et des hommes. Février 2010. [En ligne], consulté le 26 février 2019.

URL : <https://dress.solidarités-santé.gouv.fr/IMG/pdf/er717-2.pdf>

[54] Salah-Eddine Ait-Mouhoub. L'automédication aux antibiotiques en médecine générale : étude qualitative auprès de patients. *Médecine humaine et pathologie*. 2015. <dumas-01244033>

[55] TNS Opinion & Social. Eurobaromètre spécial 407. La résistance aux antimicrobiens. Novembre, 2013. [En ligne], consulté le 6 mai 2018.

URL : http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_407_fr.pdf

- [56] Etude CNAMTS/IPSOS. Regards croisés médecins / patients sur les antibiotiques. Conférence de presse étude CNAMTS/Ipsos, URCAM midi-pyrénées. Octobre, 17, 2002. [En ligne], consulté le 6 mai 2018
URL : http://ars.sante.fr/fileadmin/MIDIPTYRENEES/2_BON_USAGE/Fichiers/ANTIBIOS_SyntheseIPSOS_2002.pdf
- [57] Code de la santé publique, Article R5125-33-5 [en ligne], consulté le 2 aout 2018.
URL : <http://www.codes-et-lois.fr/code-de-la-sante-publique/toc-produits-sante-produits-pharmaceutiques-medicaments-usage-h-cf29207-texte-integral>
- [58] Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche, de la Ruralité et de l'Aménagement du territoire *Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire* Paris, novembre 2011
- [59] Ministère de l'agriculture et de l'alimentation *Ecoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017 - 2021)*, 2017, [En ligne], consulté le 21 aout 2018
URL : <http://agriculture.gouv.fr/telecharger/85068?token=ff73b081bc26158a3ef0bb9ad9206521>
- [60] OMS, *Healthcare without avoidable infections. The critical role of infection prevention and control*, 2016, [En ligne], consulté le 26 aout 2018
URL : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246235/WHO-HIS-SDS-2016.10-eng.pdf;jsessionid=33F6B3AD0E14440466BC2BE18FB83D7E?sequence=1>
- [61] Conseil national de l'ordre des médecins « *Code de déontologie médicale* », édition avril 2017 [en ligne], consulté le 08 aout 2018
URL : <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/codedeont.pdf>
- [62] Molstad S; Erntell M; Hanberger H. *Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme*. *Lancet infect dis* 2008 ; 8(2) : 125-32.
- [63] Dr Alain Dublanquet, *Des virus pour combattre les infections*. Ed Favre, 2009
- [64] OMS « *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics* », 2017, [En ligne], consulté le 21 aout 2018
URL : <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>
- [65] Atali C, Amade-Escot C, Ghadi V et al. Infections respiratoires présumées virales : comment prescrire moins d'antibiotiques ? Etude PAAIR. *La revue du praticien médecine générale* 2003 ; 17 :155-60
- [66] ANTIBIOCLIC [En ligne], consulté le 21 septembre 2018.
URL : <https://antibiocllic.com>
- [67] Ministère de la santé et des sports. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires ; [en ligne] Journal officiel, n°0167 du 22 juillet 2009. Consulté le 21 aout 2018.
URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>
- [68] E-Bug [en ligne], consulté le 3 octobre 2018.

URL : <http://www.e-bug.eu/>

[69] Lee, C.R et al. *Educational Effectiveness, target, and content for prudent antibiotic use*. BioMed Research International. 2015 [En ligne], consulté le 3 octobre 2018.

URL : <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/214021>

[70] Jover, F et al. *Effects on quality prescription of a prospective international study based on a restrictive antibiotic policy*. Int. J. Antimicrob. Agent (2007).

[71] Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycine in group A *Streptococci* in Finland. N Engl J Med 1997; 337: 441-46.

[72] Bonner A, Monroe K, Talley L, *Impact of the Rapid Diagnosis of Influenza on Physician Decision-Making and Patient Management in the Pediatric Emergency Department: Results of a Randomized, Prospective, Controlled Trial*, Pediatrics 2003 ; 112 : 2.

[73] Van Vugt S ; Broekhuizen B ; Lammens C ; *Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study* ; GRACE consortium, BMJ, avril 2013.

Annexes

Antibiotiques et antibiorésistance : évaluation des connaissances et des habitudes des patients

Dans le cadre de ma thèse de Docteur en médecine générale, je réalise une étude sur les connaissances des patients concernant les résistances des bactéries aux antibiotiques. Je vous remercie d'avoir accepté de répondre à ce questionnaire.

Age :

Sexe :

- ◆ Demandez-vous à avoir des antibiotiques à votre médecin traitant ?
 - Jamais
 - Parfois
 - Toujours
- ◆ Si vous demandez des antibiotiques, accède-t-il favorablement à votre demande ? (ne pas répondre si vous avez répondu jamais à la question précédente)
 - Jamais
 - Parfois
 - Toujours
- ◆ Prenez-vous des antibiotiques en automédication (c'est-à-dire sans consulter votre médecin) ?
 - Jamais
 - Parfois
 - Toujours
- ◆ Lorsque votre médecin vous prescrit des antibiotiques, respectez-vous la durée du traitement ?
 - Jamais
 - Parfois
 - Toujours
- ◆ Si vous ne respectez pas la durée du traitement, en prenez-vous :
 - Moins longtemps
 - Plus longtemps
- ◆ La disparition des symptômes est-il un motif pour modifier la durée de la prise ?
 - Jamais
 - Parfois
 - Toujours
- ◆ Les effets secondaires sont-ils un motif pour modifier la durée de la prise ?
 - Jamais
 - Parfois
 - Toujours

◆ Vous sentez-vous moins bien soigné lorsque vous n'avez pas d'antibiotiques ?

Oui, souvent Oui, parfois Non

◆ L'utilisation que vous avez des antibiotiques a-t-il un impact sur la santé de la population ?

Oui Non

◆ L'utilisation des antibiotiques peut-il représenter un risque pour ma santé ?

Oui Non

◆ Selon vous, les antibiotiques :

	Oui	Non
Agissent uniquement sur les bactéries	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agissent uniquement sur les virus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agissent sur les bactéries et les virus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sont indispensables lors d'une grippe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sont indispensables lors d'une rhinopharyngite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sont indispensables lors d'une angine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sont indispensables lors bronchite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sont indispensables lors d'une otite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peuvent être utilisés de manière répétée et être toujours aussi efficaces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- ◆ Selon vous, la recherche permet-elle de découvrir de nouveaux antibiotiques ?

Oui Non Ne sait pas

- ◆ Avez-vous déjà effectué avec votre médecin des tests de dépistage rapide (ex : prélèvement dans le fond de la gorge dans le cas d'une angine) avant de prendre des antibiotiques ?

Oui Non

Si non, seriez-vous prêt à faire l'un de ces tests ?

Oui Non

- ◆ Avez-vous déjà vu ou entendu une campagne de prévention concernant les antibiotiques ?

Oui Non

Si oui, pouvez-vous la citer ?

.....

- ◆ Cette campagne vous a-t-elle permis d'améliorer vos connaissances sur l'utilisation des antibiotiques ?

Oui Non

- ◆ À la suite de cette campagne, avez-vous modifié vos habitudes concernant votre consommation d'antibiotique ?

Oui Non

RESUME

Introduction : Les antibiotiques sont récents dans l'histoire de la médecine. Ils ont permis des progrès immenses dans tous les domaines médicaux et sont en bonne partie responsables de l'amélioration de la santé et de l'espérance de vie de la population. Mais cet état de grâce est compromis depuis de nombreuses années par l'adaptation des micro-organismes à leur action.

Matériel et méthode : Cette étude a été réalisée auprès de patients de trois cabinets médicaux. Les réponses ont été recueillies par l'intermédiaire de questionnaires papier distribués systématiquement aux patients majeurs présents. L'étude a duré deux semaines. Les résultats ont ensuite été saisis manuellement sur le tableur Excel, puis analysés.

Résultats : 801 questionnaires valides ont été analysés. Les patients sont conscients de la notion d'antibiorésistance et se disent prêts à faire des efforts, avec l'utilisation plus systématiques de TDR. Les antibiotiques n'ont plus le statut de médicament miracle, et peuvent même avoir des répercussions sur la santé. Cependant, de nombreuses maladies virales nécessitent encore l'utilisation d'antibiotiques dans l'esprit collectif.

Conclusion : Les résultats retrouvés sont ambigus. Les patients connaissent les campagnes de prévention et la notion d'antibiorésistance mais avouent ne pas avoir changé leurs habitudes d'utilisation des antibiotiques. Un travail d'éducation thérapeutique et un plus grand respect des recommandations d'utilisation des traitements sont nécessaires.

Mots clés : antibiotique, antibiorésistance, bactériologie.