



**HAL**  
open science

# La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019

Anaïs Veyssiere

► **To cite this version:**

Anaïs Veyssiere. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02432394

**HAL Id: dumas-02432394**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02432394>**

Submitted on 8 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2019

Thèse n°115

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par VEYSSIERE, Anaïs, Jennifer

Née le 1<sup>er</sup> mars 1993 à LORMONT

Le 19 décembre 2019 à Bordeaux

**LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACTERIES  
LES PLUS COMMUNEMENT RENCONTREES DANS LES  
INFECTIONS COMMUNAUTAIRES**

**Etat des lieux en 2019**

Sous la direction du Professeur ARPIN Corinne

Membres du jury :

Directeur et président Pr ARPIN Corinne

Juge Dr DUMARTIN Catherine

Juge Dr DEHONDT Françoise

# Remerciements

*Aux membres du jury,*

Je tiens à remercier Madame Arpin Corinne, pour avoir dirigé cette thèse et m'avoir guidé tout au long de sa rédaction mais également pour son implication tout au long de mes études de pharmacie, pour son accueil au sein de son laboratoire lors de mon stage de recherche et pour sa gentillesse et sa bienveillance en tant que personne.

Je remercie également Madame Dumartin Catherine d'avoir accepté d'être jury de ma thèse et pour son aide lors de la rédaction de celle-ci, ainsi que pour ses nombreuses heures de cours enseignées avec envie et passion.

Merci également à Mademoiselle Dehondt Françoise, d'avoir accepté de faire partie de ce jury. D'abord maître de stage puis devenue une personne chère à mes yeux, merci pour toute son implication lors de mes nombreuses années d'études et merci de m'avoir donné ma chance et de m'avoir fait aimer l'officine. Merci pour vos conseils, votre bienveillance, votre partage de savoir, vous êtes au fil des années, devenue un vrai mentor pour moi et vous le resterez, merci beaucoup.

*Aux pharmaciens, maîtres de stage et collaborateurs,*

Merci à l'équipe de la pharmacie du marché à St Paul de la Réunion, Monsieur Graffin Jean-Baptiste mon maître de stage durant ces six mois, Nadège, Christelle, Kaoutar, Fabienne, Catherine et Frédérique, une belle équipe dans laquelle j'ai passé des moments formidables et qui m'ont aussi beaucoup appris et fais confiance. Merci à vous.

Merci à l'équipe de la pharmacie des grands hommes de Bordeaux, à Monsieur Boccara et Monsieur Floirac mes titulaires qui me côtoient depuis quelques mois déjà, qui me font confiance et me permettent de m'épanouir dans ce métier. Merci également à mes collègues, bien trop nombreux pour être cités, qui m'aident à grandir un peu plus chaque jour, le « baby pharmacien » vous remercie mille fois.

*A ma famille et belle famille,*

Un immense merci à mes parents, sans qui tout cela n'aurait sûrement pas pu être possible. Vous m'avez aimé, soutenu et encouragé tout au long de ces nombreuses années parfois plus difficiles pour vous que pour moi mais si j'en suis là c'est en grande partie grâce à vous alors merci infiniment. Je vous aime.

Merci à mes grands-parents, merci de toujours croire en moi, j'espère vous rendre fière.

Merci également à ma belle-famille, à mes beaux-parents, à mon beau-frère et ma belle-sœur, à papi et mamie Monique, qui m'ont toujours soutenu et cru en moi, avec qui j'ai dignement fêté mes réussites mais qui étaient aussi présents lors de mes échecs. Merci.

*A mes amis,*

Merci aux « Rillettes », Mallaurie, Lucie, Marion, Isabelle, Elsa, Amaia, Maylis, Chloé et Emma pour ces bons moments passés sur les bancs de la fac mais aussi en dehors, pour ces nombreux fous rires et ces nombreuses soirées, merci d'avoir rendu ces années de fac encore plus belles et inoubliables.

Chloé, ma binôme, merci pour ces heures de travaux pratiques mémorables et ces moments partagés.

Un remerciement particulier à Mallaurie, qui m'a accompagné deux années de suite dans cette longue épreuve du concours de l'internat en pharmacie, et même si le dénouement n'est pas celui espéré je suis fière de l'avoir fait et d'autant plus à tes côtés. Merci de faire partie, avec Lucie, Isabelle et Marion de ces amies de fac avec qui on veut partager encore de nombreuses aventures.

Merci les filles de m'avoir motivé et d'avoir été là.

Merci à Marie, qui fût d'abord une simple collègue mais qui est devenue maintenant une véritable amie sur qui je peux compter professionnellement mais aussi amicalement. Merci pour tous ces conseils, pour avoir partagé avec moi ton savoir, pour ton soutien de tous les instants, merci d'être mon amie.

*A mon amour,*

Enfin, merci à celui qui fait partie ma vie depuis maintenant dix belles années, Matthieu. Merci pour ton soutien sans failles, merci pour tes encouragements, merci d'avoir supporté mes humeurs, d'avoir balayé mes doutes, merci pour tes conseils, pour ta gentillesse et merci tout simplement de faire partie de mon quotidien que tu rends un peu meilleur chaque jour, je grandi à tes côtés et c'est une fierté pour moi de voir que tu es présent à chaque étape importante de ma vie. Je t'aime.

*« Il n'y a rien de plus précieux que de voir la fierté dans les yeux des gens qu'on aime. »*

# Table des matières

Introduction .....	13
1. Généralités sur les antibiotiques.....	15
1.1. Historique .....	15
1.1.1. Découverte .....	15
1.1.2. Développement.....	16
1.1.3. Critères d'efficacité d'un antibiotique .....	16
1.2. Principales classes et familles d'antibiotiques .....	17
1.2.1. Les bêta-lactamines.....	18
1.2.2. Les aminosides.....	20
1.2.3. Les macrolides et apparentés.....	20
1.2.4. Les quinolones et fluoroquinolones .....	21
1.2.5. Les cyclines .....	21
1.2.6. Les résistances chez les principales familles d'antibiotiques.....	22
1.3. Définitions .....	23
1.4. Activité des antibiotiques.....	24
1.4.1. Mesures de base de l'activité antibiotique .....	24
1.4.2. L'antibiogramme par la méthode de diffusion en milieu gélosé .....	26
1.4.3. Les spectres bactériens.....	27
1.4.3.1. Antibiotiques agissant sur la paroi.....	27
1.4.3.2. Antibiotiques actifs sur la membrane .....	28
1.4.3.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines.....	28
1.4.3.4. Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques .....	29
1.4.4. Pharmacocinétique .....	30
1.4.4.1. Modèle temps-dépendant.....	30
1.4.4.2. Modèle concentration-dépendant.....	31
2. Bactéries d'intérêt à l'officine .....	33
2.1. <i>Escherichia coli</i> .....	35
2.2. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	35
2.3. <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	36
2.4. Les chiffres en ville.....	37
2.5. Conséquences à l'hôpital .....	38

3.	Résistance aux antibiotiques .....	39
3.1.	Résistance acquise et résistance naturelle .....	39
3.1.1.	Résistance innée ou naturelle.....	40
3.1.2.	Résistance acquise.....	41
3.2.	Mécanismes de résistance .....	42
3.2.1.	Modification de la cible .....	42
3.2.1.1.	Modification qualitative .....	42
3.2.1.2.	Modification quantitative.....	42
3.2.2.	Inactivation de l'antibiotique.....	43
3.2.3.	Diminution de la quantité d'antibiotique .....	43
3.2.3.1.	L'efflux des antibiotiques .....	43
3.2.3.2.	La réduction de la perméabilité membranaire .....	43
3.2.4.	Autre mécanisme : « l'altruisme ».....	44
3.3.	Principales bactéries multi-résistantes en ville .....	45
3.3.1.	Définition de bactéries multi-résistantes (BMR) .....	45
3.3.2.	Les « superbactéries » .....	48
4.	Mésusage des antibiotiques et impact économique de la résistance .....	50
4.1.	Définition du mésusage .....	50
4.1.1.	Quelques exemples .....	50
4.1.2.	Conséquences : les impasses thérapeutiques.....	59
4.2.	Impact économique de la résistance .....	61
4.3.	Stratégies de bon usage des antibiotiques.....	62
4.4.	Les institutions et référentiels .....	64
4.5.	Les plans santé .....	66
5.	Les stratégies d'amélioration .....	69
5.1.	Exemples de mesures mises en place .....	69
5.1.1.	Tests rapide d'orientation diagnostic .....	69
5.1.2.	« Antibioclic ».....	69
5.2.	Dispensation contrôlée : expérience de la dispensation à l'unité .....	71
5.3.	Stratégies de contrôle des BMR.....	72
5.3.1.	Vaccination .....	72

5.3.2. Des nouveaux antibiotiques prometteurs, exemples .....	74
5.3.3. Reformulation des antibiotiques.....	77
5.3.4. Bactériocines, phagothérapie, peptides antimicrobiens .....	77
5.3.5. Les médecines douces : place de l'aromathérapie et de l'apithérapie.....	81
5.3.5.1. Les huiles essentielles .....	81
5.3.5.2. L'apithérapie : le miel de Manuka.....	83
Conclusion .....	87



## Abréviations

ADN	Acide Désoxyribo-Nucléique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide Ribo-Nucléique
ARNm	Acide Ribo-Nucléique messenger
ARNt	Acide Ribo -Nucléique de transfert
ASC	Aire Sous la Courbe
ATP	Adénosine TriPhosphate
BLSE	Bêta Lactamase à Spectre Etendu
BMR	Bactérie Multi-Résistante
BHRe	Bactérie Hautement Résistante émergente
Cmax	Concentration Maximale
Cmin	Concentration Minimale
CMB	Concentration Minimale Bactéricide
CMI	Concentration Minimale d'Inhibition
CNR	Centres Nationaux de Référence
CNRP	Centre National de Référence au Pneumocoque
DCI	Dénomination Commune Internationale
ECBU	Examen CytoBactériologique des Urines
EUCAST	European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing
IAA	Indice d'Activité Antibactérienne
LPS	Lipopolysaccharide

MG/KG	Milligrammes par Kilogrammes
PDR	PanDrug Resistant
pH	Potentiel Hydrogène
PLP	Protéines Liant la Pénicilline
PSDP	Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méthicilline
SAMS	<i>Staphylococcus aureus</i> Méthicilline-Sensible
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
UMF	Unique Manuka Factor
VRE	Entérocoque Vancomycine Résistant

## Liste des figures

Figure 1 Portrait d'Alexander Fleming.....	15
Figure 2 Squelette d'une bêta lactamine.....	19
Figure 3 Erythromycine, chef de file des macrolides .....	21
Figure 4 Structure de base des cyclines.....	21
Figure 5 CMI par méthode de micro dilution en milieu liquide. Lecture en utilisant la méthode MTT (réactif d'oxydo-réduction) .....	25
Figure 6 Schéma représentant un antibiogramme.....	26
Figure 7 Deux types de paroi bactérienne: en A, paroi des bactéries Gram positives composée de peptidoglycane, en B, paroi des bactéries Gram négatives avec une couche de peptidoglycane plus mince mais composée en plus d'une membrane externe .....	27
Figure 8 Ribosome en cours de translation .....	29
Figure 9 Représentation graphique du modèle temps-dépendant.....	30
Figure 10 Représentation graphique du modèle concentration dépendant .....	31
Figure 11 Les différents modèles de bactéries .....	34
Figure 12 Observation au microscope d' <i>E.coli</i> coloré au Gram .....	35
Figure 13 Observation au microscope de <i>S. pneumoniae</i> coloré au Gram.....	36
Figure 14 Mécanismes d'action de la résistance antibiotique .....	44
Figure 15 Représentation de l'altruisme .....	45
Figure 16 Tableau des superbactéries résistantes .....	48
Figure 17 Photographie d'une coloration de gram au microscope.....	53
Figure 18 Comment les bactéries résistantes se propagent.....	68
Figure 19 Moteur de recherche sur l'outil « Antibioclic ».....	70
Figure 20 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP.....	73

Figure 21 Spectre de la témocilline.....	76
Figure 22 Mécanisme d'action des différentes bactériocines.....	80
Figure 23 Mécanismes d'action des huiles essentielles sur la cellule bactérienne .....	83
Figure 24 Fleur de manuka.....	84
Figure 25 Comparaison des facteurs antibactériens du miel classique et du miel de Manuka.....	86

## Liste des diagrammes

Diagramme 1 : Résultats de la question n°1 « Dans quelle(s) situation(s) utiliser les antibiotiques ».....	54
Diagramme 2 : Résultats de la question n°2 : « Votre pharmacien vous indique-t-il les règles de bon usage de votre antibiotique ? » .....	55
Diagramme 3 : Résultats de la question n°3 : « Vous arrive-t-il d'arrêter plus tôt votre antibiotique? » .....	55
Diagramme 4 : Résultats aux questions n°5 et 6 : à gauche, « Faites-vous de l'automédication ? », à droite, « Que faites-vous des « cachets » en trop ? » .....	56
Diagramme 5 : Résultats de la question n°7 « Avez-vous déjà entendu parler d'antibiorésistance ? » .....	57

## Introduction

La résistance aux antibiotiques est depuis quelques années maintenant un sujet d'actualité qui touche, malgré les nombreuses recommandations et les nombreux moyens de communication, de plus en plus de personnes en France mais aussi dans le monde entier. La résistance aux antibiotiques et plus largement aux anti-infectieux devient même une situation préoccupante mondialement car l'antibiorésistance pourrait devenir dans un futur proche l'une des causes principales de décès dans le monde.

Les actions contre la résistance sont nombreuses et se situent tout aussi bien à l'hôpital qu'en ville où les bactéries communautaires posent, elles aussi problème. Ces actions impliquent aujourd'hui le système de santé et de soins à tous les niveaux à commencer par le médecin lors de sa prescription mais aussi le pharmacien lors de sa délivrance, deux maillons très importants qui se doivent de respecter les recommandations et d'informer les patients sur l'importance de ces traitements. Pour mettre en place ces actions, l'identification des causes est primordiale et l'origine multi causale de ce problème de santé publique le rend d'autant plus difficile à combattre.

Dans un contexte économique sous tension, nous pouvons aussi souligner que l'antibiorésistance ne tend qu'à accroître les dépenses de santé, il est donc important d'agir en ce sens également.

Cependant, même si la découverte de nouveaux antibiotiques semble être au ralenti depuis de nombreuses années, de nouvelles stratégies et de nouvelles alternatives sont en train d'émerger et de fournir des réponses au fléau de la résistance bactérienne.

Lors de l'étude de ce sujet, nous verrons tout d'abord des généralités sur les antibiotiques en replaçant le contexte de leur découverte, les familles d'antibiotiques dans leur globalité, mais aussi en définissant ce qu'est un antibiotique, leurs caractéristiques et leurs modes d'action car il est important de bien connaître toutes ces molécules afin de les utiliser plus rationnellement. Nous ferons ensuite un focus sur les bactéries et notamment les bactéries les plus rencontrées en ville ou encore appelées bactéries communautaires pour lesquelles nous associerons quelques chiffres notables. Dans une troisième partie nous parlerons de la résistance, des types de résistance et de leurs mécanismes principaux pour ensuite aboutir sur le mésusage et une partie économie. Afin d'illustrer ces propos et notamment la partie mésusage, nous avons inclus une étude personnelle reflétant les habitudes et les idées préconçues de la population générale sur la résistance antibiotique. La dernière partie nous permettra d'exposer quelques stratégies d'amélioration, certaines ayant fait leurs preuves d'autres étant encore en « expérimentation » mais présentant des avantages considérables.

# 1. Généralités sur les antibiotiques

## 1.1. Historique

### 1.1.1. Découverte

Les antibiotiques sont des substances naturelles, hémi-synthétiques ou synthétiques qui sont capables d'inhiber la croissance bactérienne ou de tuer les bactéries. Le tout premier d'entre eux fut la pénicilline, découverte en 1928, par Alexander Fleming<sup>[1]</sup>, médecin, biologiste et pharmacologue britannique qui a découvert, par hasard, qu'une ou des substances produites par un champignon, *Penicillium notatum*, avaient la faculté d'inhiber la croissance bactérienne.



Figure 1 Portrait d'Alexander Fleming (Nobel foundation, Alexander Fleming 1945)

Il faut ensuite attendre 1932 pour voir apparaître sur le marché le premier antibiotique de l'histoire commercialisé par les laboratoires Bayer, le Prontosil<sup>[2]</sup>, un sulfamide utilisé comme antibactérien contre certaines infections à streptocoque.

Ce n'est qu'en 1945, à la fin de la seconde guerre mondiale que la pénicilline est fabriquée industriellement en grande quantité et commercialisés.

Quelques années plus tard en 1942, la première résistance aux sulfamines est décrite suivie en 1946 de la résistance à la pénicilline G mais c'est le japonais T.Watanabe qui démontre pour la première fois l'origine génétique de l'antibiorésistance en montrant que le gène responsable est porté par un plasmide bactérien.



### **1.1.2. Développement**

Depuis Alexander Fleming et la commercialisation du Ponstyl® de nombreuses autres molécules produites par des souches bactériennes ou fongiques ont été isolées telles que l'actinomycine en 1940 et la streptomycine en 1943 (toutes deux découvertes par Selman A.Waksman), puis ce fût la tétracycline en 1949.

A la suite de la première mise en évidence de résistances comme vu précédemment, les antibiotiques semi-synthétiques et synthétiques ont été développés à partir de 1965. Entre 1990 et 2000 peu de molécules ont été commercialisées et il faudra attendre les années 2000, et le linézolide pour voir apparaître une nouvelle classe d'antibiotique.

### **1.1.3. Critères d'efficacité d'un antibiotique**

Pour que l'antibiotique choisi puisse être actif sur la ou les bactéries à l'origine de l'infection, il faut<sup>[3]</sup> :

- qu'il possède un mode d'action qui lui permette d'agir sur cette bactérie
- qu'il parvienne là où est la bactérie et à des concentrations suffisamment élevées
- qu'il y reste le temps suffisant pour lui permettre soit de la détruire, c'est ce que l'on appelle la bactéricidie soit d'en arrêter la multiplication, c'est la bactériostase.

L'objectif usuel de l'antibiothérapie est de diminuer suffisamment le nombre de bactéries présentes pour que le système immunitaire puisse éliminer les bactéries restantes. Cependant, si le système immunitaire est altéré (exemples : maladies auto-immune, infection par le virus du SIDA, immunodépression suite à une chimiothérapie...) ou si l'infection fait courir un risque vital, il devient nécessaire que l'antibiotique détruise toutes les bactéries.

Il faut aussi que dans les conditions d'administration qui permettent d'obtenir l'effet antibactérien, l'antibiotique n'induisse pas ou peu d'effets indésirables inacceptables voire toxiques à d'autres niveaux et dégrade les autres organes sains.

## 1.2. Principales classes et familles d'antibiotiques

On distingue cinq classes principales d'antibiotiques<sup>[4]</sup> pour certaines divisées en sous-classes:

- Les bêta-lactamines comprenant les pénicillines des groupes G/V, M, A, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et les amidinopénicillines, les carbapénèmes, un monobactam et les céphalosporines
- Les aminosides
- Les macrolides et apparentés
- Les quinolones et fluoroquinolones
- Les cyclines

En dehors de ces cinq classes <sup>[5]</sup> on retrouve aussi (Annexe 1) les glycopeptides ou lipoglycopeptides (vancomycine, teicoplanine, dalbavancine), la fosfomycine, un lipopeptide (daptomycine), les polymyxines, les phénicols, l'acide fusidique, les oxazolidinones, les quinoléines, la mupirocine, les sulfamides et triméthoprine, les produits nitrés et les antituberculeux.

Le spectre d'activité antibactérien regroupe l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est habituellement actif. Leurs indications sont liées au spectre d'activité et aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ces paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques conditionnent leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation. Par exemple Il existe pour certaines infections des traitements monodoses.

Le choix de l'antibiotique à utiliser repose sur plusieurs critères :

- La ou les bactéries dont le spectre d'activité a été documenté ou suspecté
- Le foyer infectieux avec la nécessité d'obtenir une concentration efficace à ce niveau, la connaissance des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique est indispensable et notamment la diffusion tissulaire. Certains antibiotiques se concentrent dans les urines et sont particulièrement intéressants en cas d'infection urinaire. Cela conditionne leur voie d'utilisation. Par exemple, les aminosides ne sont pas absorbés au niveau de l'intestin et ne peuvent pas être pris par voie. Il existe également des collyres, des solutions auriculaires ou nasales et des pommades contenant des antibiotiques. Ces formes locales sont parfois suffisantes pour combattre des certaines infections.

Enfin leurs contre-indications et leurs effets indésirables tels que réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale caractérisent aussi certaines familles d'antibiotiques. A noter que l'apparition d'un effet indésirable grave limite l'utilisation ultérieure des médicaments appartenant à la même famille.

Au fil des années et des recherches de nouvelles classes d'antibiotiques apparaissent dans un souci constant de lutte contre les mécanismes de résistance mis en place par les bactéries. Des inhibiteurs de mécanisme de résistance sont aussi développés. C'est le cas des inhibiteurs de bêta-lactamases qui ne sont pas à proprement parlé des antibiotiques mais agissent en association avec une bêta-lactamine dans le but de lutter contre la production de bêta-lactamases par certaines bactéries qui tendent à rendre l'antibiotique moins ou plus du tout efficace.

### **1.2.1. Les bêta-lactamines**

Dans cette famille on retrouve des sous-familles elles-mêmes subdivisées pour certaines en sous-groupe. Toutes les molécules de cette famille possèdent un noyau bêta-lactame<sup>[6]</sup> (en rouge sur la figure 2) qui est la partie efficace de la molécule. Des variations au niveau de la chaîne latérale naturelle ou greffée permettent de modifier les propriétés de la molécule antibiotique.

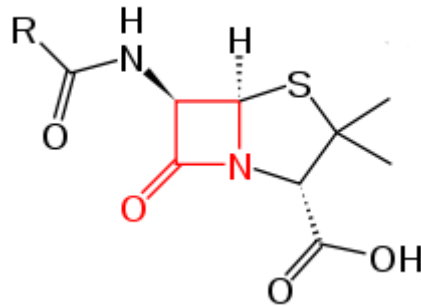


Figure 2 Squelette d'une bêta lactamine (*culturescience.chimie.fr, La pénicilline, 2019*)

Le groupe principal et le plus ancien est celui des pénicillines qui comprend le groupe des pénicillines G et V et les formes retard (benzathine benzylpénicilline), les pénicillines du groupe A (amoxicilline), celles du groupe M (cloxacilline, oxacilline), les carboxypénicillines (ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline), les aminidopénicillines (pivmécillinam), la témocilline (dérivé de la ticarcilline).

Le second sous-groupe principal derrière les pénicillines, est celui des céphalosporines avec les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération ou C1G (céfalexine, céfalotine, céfazoline...), les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération ou C2G (céfuroximes, céfoxitine...), les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ou C3G divisées en forme orale (céfixime, cefpodoxime, céfotiam) et forme injectable (céfépime, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone). Des nouvelles céphalosporines anti-SARM rentrent dans ce groupe, il s'agit de ceftaroline et ceftobiprole.

Dans les bêta-lactamines on a ensuite les carbapénèmes avec l'ertapénem, l'imipénem et le méropénem ainsi qu'un monobactam, l'aztréonam.

Certains inhibiteurs de bêta-lactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam) possèdent également un noyau bêta-lactame. Ces inhibiteurs sont toujours utilisés en association. L'avibactam est également un inhibiteur des bêta-lactamases mais ne possède pas de noyau bêta lactame comme les précédents.

### **1.2.2. Les aminosides**

Dans cette famille, on distingue des sous-groupes en fonction de la substitution sur l'aminocyclitol (génine). L'amikacine et la tobramycine (dérivés de la kanamycine), ainsi que la gentamicine et ses dérivés (nétilmicine) appartiennent au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,6. La néomycine appartient au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,5. La streptomycine est un dérivé non substitué de la streptamine.

Cette famille d'antibiotique n'est jamais utilisée seule en thérapeutique mais toujours associée à au moins une autre famille d'antibiotiques (bêta-lactamines par exemple), sauf en cas d'infection urinaire.

Le traitement par aminoside ne doit pas excéder 7 jours et la dose journalière doit être unique.

### **1.2.3. Les macrolides et apparentés**

On va distinguer les macrolides vrais ou macrolides à 14 chaînons ou C14 (clarithromycine, érythromycine qui est le chef de file, roxithromycine, diritromycine), les macrolides particuliers avec les azalides à 15 chaînons (azithromycine) et les kétolides à 15 chaînons également (télithromycine dont la commercialisation a cessé récemment) ainsi que les macrolides à 16 chaînons (spiramycine et ses dérivés : josamycine, midécamycine).

Dans la catégorie des apparentés, on retrouve des molécules de structures chimiques différentes, mais dont l'activité anti-bactérienne est proche, que sont les lincosamides (clindamycine, lincomycine) et les synergistines (dalfopristine, quinupristine et pristinamycine étant la seule disponible actuellement).

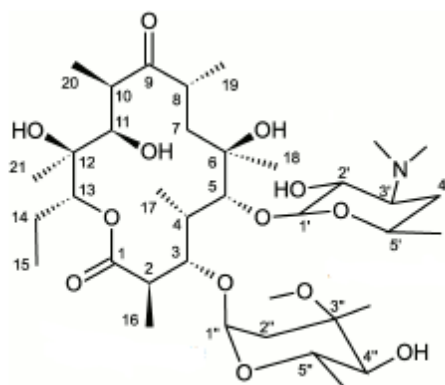


Figure 3 Erythromycine, chef de file des macrolides (*Pharmacorama, erythromycine, 2019*)

### 1.2.4. Les quinolones et fluoroquinolones

Dans cette famille, plusieurs sous divisions sont acceptées, ici nous les subdiviserons en quinolones urinaires avec les quinolones de 1<sup>ère</sup> génération (acide pipémidique, fluméquine) déremboursées en 2018 et dont l'arrêt de commercialisation date du début d'année 2019 et fluoroquinolones (énoxacine, loméfloxacin, norfloxacine qui est à visée urinaire), les fluoroquinolones à visée systémique (ciprofloxacine, ofloxacine, péfloxacine qui a été supprimé) et enfin les fluoroquinolones dites anti-pneumococciques qui vont agir essentiellement sur le pneumocoque (lévofloxacine, moxifloxacine).

Cette famille d'antibiotique est à utiliser avec précaution car elle présente de nombreuses résistances et sera donc à éviter en première intention.

### 1.2.5. Les cyclines

Ou tétracyclines sont appelées ainsi à cause de leurs quatre cycles accolés. Dans cette famille on retrouve la doxycycline, lymécycline, minocycline et tigécycline (disponible seulement à l'hôpital).

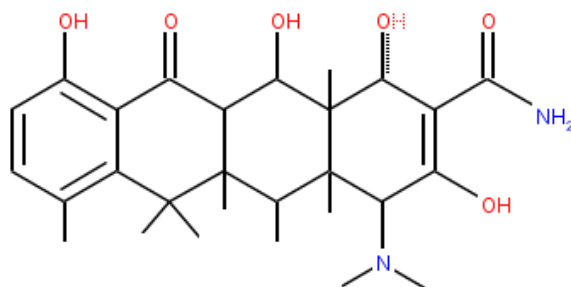


Figure 4 Structure de base des cyclines (*Sciencedirect.com, cycline antibiotiques, 2019*)

### 1.2.6. Les résistances chez les principales familles d'antibiotiques

D'après le dernier rapport de novembre 2018<sup>[7]</sup> de l'Agence Nationale du Médicament, en 2017, 759 tonnes d'antibiotiques ont été vendues. Cette consommation peut être calculée à partir des déclarations de ventes des laboratoires pharmaceutiques et s'inscrit à la hausse sur 10 ans. On sait que 93% des antibiotiques sont prescrits en ville mais les conséquences à l'hôpital ne sont pas moindres.

En ville, l'amoxicilline représente 41,4 % de la consommation d'antibiotiques, l'association amoxicilline-acide clavulanique 23,8 %, les macrolides 10,4 % et les tétracyclines 10,3 %. Les fluoroquinolones représentent 4,7 % de cette même consommation et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération 4,2 %. La part de la colistine (antibiotique de dernier recours) est très faible et représente moins de 0,1 %. La consommation a diminué dans presque toutes les classes, dont les fluoroquinolones. Les seules exceptions notables concernent deux antibiotiques qui ont contribué à l'augmentation de la consommation globale en ville depuis 10 ans : l'association amoxicilline-acide clavulanique (antibiotique particulièrement générateur d'antibiorésistance figurant sur la liste des antibiotiques « critiques » définie par l'ANSM) et l'amoxicilline, qui n'appartient pas à cette liste.

En établissements de santé, les antibiotiques les plus utilisés sont aussi l'association amoxicilline-acide clavulanique (30,9 %) et l'amoxicilline (20 %) ; viennent ensuite les quinolones (11,0 %). Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération représentent 8,9 % des consommations en établissements de santé. La part de la colistine est de 0,2 %. Les carbapénèmes et les antibiotiques ciblant les staphylocoques résistants à la méticilline, figurant eux aussi sur la liste d'antibiotiques « critiques »<sup>[8]</sup> définie par l'ANSM présentée en annexe 2, sont essentiellement utilisés dans les services de réanimation.

### 1.3. Définitions

Avant de parler de résistance et de ses conséquences il convient de définir ce qu'est un antibiotique et les notions qui en découlent.

Le terme d'antibiotique <sup>[9]</sup> vient du grec « bios » qui signifie la vie et « anti » qui signifie contre. Le rôle d'un antibiotique vient de son nom : c'est donc littéralement « agir contre la vie ». Un antibiotique est donc une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le langage médical, un antibiotique est « une substance chimique organique d'origine naturelle ou synthétique, inhibant ou tuant les bactéries pathogènes à faible concentration et possédant une toxicité sélective ». Par toxicité sélective, on entend que celle-ci est spécifique des bactéries et que la molécule antibiotique n'affecte pas l'hôte infecté, au moins aux doses utilisées pour le traitement.

Plus généralement, un antibiotique est une substance antibactérienne.

L'antibiotique est différent de l'antiseptique <sup>[10]</sup>, ce dernier ayant pour but de détruire un maximum de microbes (bactéries, virus, champignons), de manière non spécifique, à concentration élevée et ne s'utilise qu'en usage externe.

Les antibiotiques ne sont pas actifs sur les virus. Un antimicrobien qui agit contre les virus est dit antiviral.

L'antibiothérapie peut être prophylactique, curative, probabiliste ou documentée. L'antibioprophylaxie ou antibiothérapie préventive vise à prévenir une infection précise, dans des circonstances définies. On peut faire une antibioprophylaxie par exemple, pour la prévention des infections post-opératoires, ou suite à une intervention ou un acte chez le dentiste. Elle s'adresse à des personnes, a priori non infectées, mais qui ont une forte probabilité de l'être.

L'antibiothérapie probabiliste vise à prévenir une infection non caractérisée sur le plan microbiologique, mais est effectuée du fait d'un diagnostic clinique, ou en attente d'un résultat bactériologique.



L'antibiothérapie documentée quant à elle repose sur des référentiels et des stratégies thérapeutiques associant une bactérie à sa pathologie, ou est mise en place lorsque l'infection est caractérisée sur le plan bactériologique (bactérie et antibiogramme associés).

## **1.4. Activité des antibiotiques**

La détermination de la sensibilité d'une bactérie à différents antibiotiques est réalisée par l'antibiogramme qui évalue l'inhibition de la croissance bactérienne. L'antibiogramme est classiquement réalisé par la méthode de diffusion en milieu gélosé utilisant des disques (en dehors de certaines bactéries, comme les bactéries intracellulaires strictes), mais aussi de plus en plus en milieu liquide, en utilisant des automates (par exemple le Système Vitek 2, BioMérieux).

### **1.4.1. Mesures de base de l'activité antibiotique**

La CMI ou concentration minimale inhibitrice est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'une souche bactérienne après  $20 \pm 4$  heures de culture à  $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique et permet de déterminer si une souche est sensible ou résistante à l'antibiotique testé.

La CMB ou concentration minimale bactéricide est la plus petite concentration d'antibiotique laissant 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après  $20 \pm 4$  heures de culture à  $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique. On considère que si la CMB est  $\leq$  à 4 CMI l'antibiotique est bactéricide et donc très efficace et au contraire si la CMB  $>$  à 10 CMI, on le considère comme peu efficace, donc bactériostatique.

La détermination de la CMI ou CMB peut se faire par différentes méthodes. La détermination de la CMI est souvent réalisée en routine par la méthode des dilutions en milieu liquide en utilisant des concentrations croissantes d'antibiotiques (soit par la microméthode à l'aide de microplaques 96 puits, ou à l'aide de systèmes semi-automatisés ou automatisés) ou par la méthode de diffusion en milieu gélosé à l'aide de bandelettes imprégnées de concentrations croissantes d'antibiotiques (E-tests).

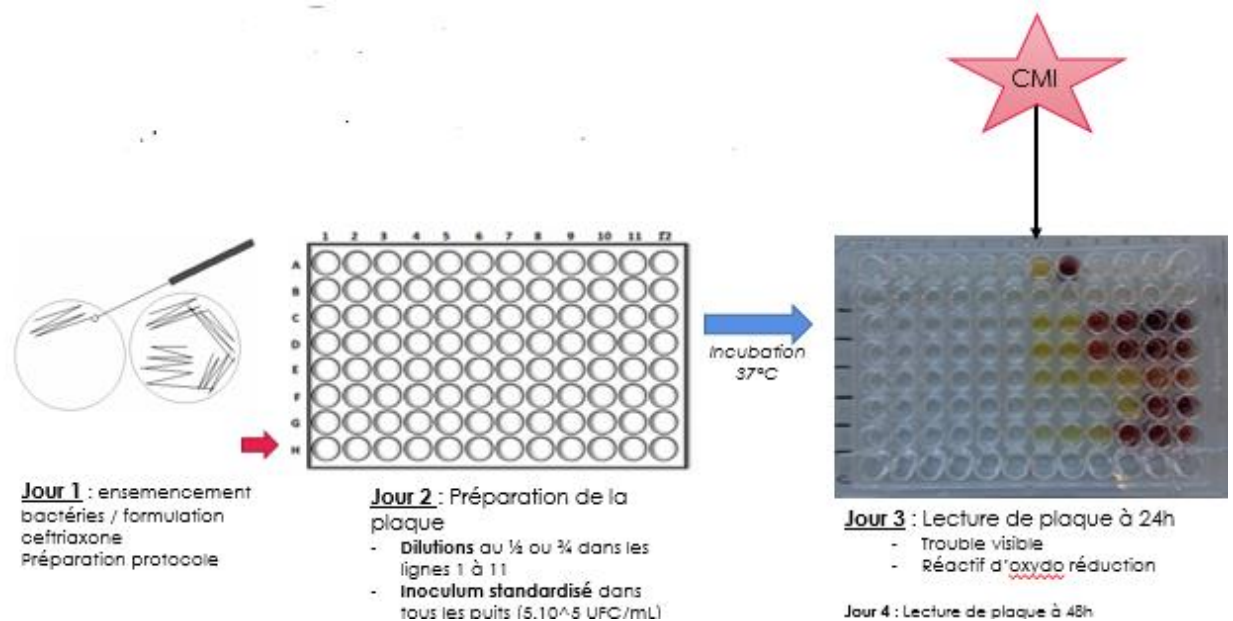


Figure 5 CMI par méthode de micro dilution en milieu liquide (*Rapport de stage d'initiation à la recherche personnel, 2017*). Lecture en utilisant la méthode MTT (réactif d'oxydo-réduction)

Dans la pratique courante, pour connaître ces valeurs on se fie aux normes de l'European Committee for Antibiotic Susceptibility (EUCAST) sur le site de la Société Française de Microbiologie ou SFM.

La mesure de la bactéricidie n'est pas réalisée en routine, mais est caractérisée lorsqu'on veut étudier l'efficacité d'un antibiotique et/ou d'une association d'antibiotiques sur une bactérie.

### 1.4.2. L'antibiogramme par la méthode de diffusion en milieu gélosé

L'antibiogramme <sup>[11]</sup> est l'analyse permettant de déterminer la sensibilité d'une bactérie à un panel d'antibiotiques. L'une des techniques de base utilisée est l'antibiogramme par la méthode de diffusion en milieu gélosé utilisant des disques calibrés imbibés d'antibiotique.

Pour se faire, on dépose un inoculum standardisé de la bactérie à étudier sur une gélose Mueller-Hinton (MH). La composition de ce milieu (que ce soit pour les méthodes en milieu gélosé qu'en milieu liquide) est standardisé, notamment en ions calcium, magnésium et en thymine. Cette gélose peut être additionnée de sang de cheval défibriné et bêta-NAD pour les bactéries de croissance exigeante comme le pneumocoque ou les streptocoques *Haemophilus influenzae*. Pour certaines bactéries, un milieu différent que le milieu MH est utilisé : *Neisseria gonorrhoeae* avec une gélose chocolat Polyvitex® et pour les anaérobies, avec une gélose additionnée de sang de mouton, vitamine K1 et hémine.

Pour certaines bactéries, un milieu différent que le milieu MH est utilisé (*Neisseria gonorrhoeae* : gélose chocolat Polyvitex® et pour les anaérobies, gélose Brucella additionnée de sang de mouton, vitamine K et hémine).

La gélose imprégnée de disques est ensuite mise à incuber dans une étuve à  $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant  $20\text{h} \pm 4\text{h}$ . Les diamètres d'inhibition présents autour du disque sont mesurés, lus et interprétés selon les recommandations et les critères de l'EUCAST, par comparaison avec des diamètres critiques.

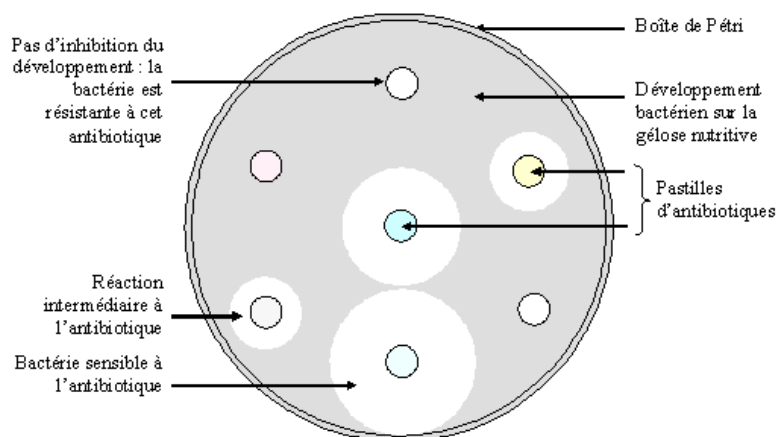


Figure 6 Schéma représentant un antibiogramme (*Haute garonne.gouv, Visite sanitaire, 2019*)

Au quotidien, l'antibiogramme (méthode de diffusion en milieu gélosé, ou détermination des CMI en milieu liquide utilisant des systèmes automatisés) est demandé par le praticien dans le cas de doute ou si celui-ci ne désire pas faire d'antibiothérapie probabiliste ou s'il désire contrôler une antibiothérapie probabiliste.

Un antibiogramme est notamment demandé lors d'infections urinaires récidivantes ou à risque de complication. Pour une cystite simple, seule la réalisation d'une bandelette urinaire révélant la présence de nitrites et leucocytes est nécessaire au diagnostic.

### 1.4.3. Les spectres bactériens

Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une ou des étapes essentielle(s) de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, ou la production d'énergie... Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se fixe sur sa cible, une molécule de la bactérie qui participe à l'un de ces processus métaboliques essentiels.

#### 1.4.3.1. Antibiotiques agissant sur la paroi

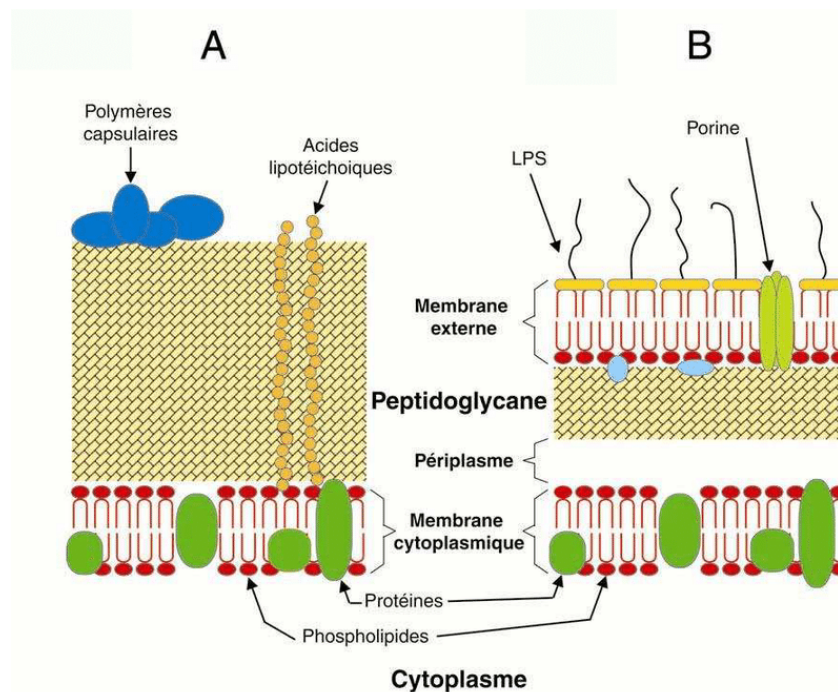


Figure 7 Deux types de paroi bactérienne <sup>[12]</sup>: en A, paroi des bactéries Gram positives composée de peptidoglycane, en B, paroi des bactéries Gram négatives avec une couche de peptidoglycane plus mince mais composée en plus d'une membrane externe. (Cours de bactériologie, 4<sup>ème</sup> année Université de Bordeaux, 2016)

Parmi les mécanismes d'action, on retrouve donc les antibiotiques agissant sur la paroi :

- Les bêta lactamines : se fixent sur les protéines liant la pénicilline (PLPs) qui sont des enzymes (D-D carboxypeptidases, transpeptidases) qui sert à fabriquer les ponts peptidiques du peptidoglycane, et vont donc ainsi provoquer un arrêt de synthèse du peptidoglycane. L'effet bactéricide des bêta-lactamines résulte de la dérégulation des autolysines, qui entraîne la lyse de la bactérie.
- Les glycopeptides : agissent aussi en arrêtant la synthèse du peptidoglycane mais cette fois-ci en créant des liaisons avec l'extrémité D-Ala-D-Ala, dès que le disaccharide peptapeptide est relargué de la membrane cytoplasmique par le transporteur lipidique.
- La fosfomycine : agit sur une enzyme précurseur du peptidoglycane (phase cytoplasmique)

#### **1.4.3.2. Antibiotiques actifs sur la membrane**

- La daptomycine : elle va s'intégrer progressivement à la membrane et créer une dépolarisation rapide par fuite de potassium, associée à des dysfonctionnements cellulaires entraînant sa mort.
- La colistine : polypeptide cationique qui déplacent les ions magnésium et calcium qui stabilisent le lipopolysaccharide (LPS) et modifie la perméabilité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, puis agit au niveau de la membrane cytoplasmique. Il s'ensuit ensuite une fuite des constituants cellulaires

#### **1.4.3.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines**

Les antibiotiques actifs sur la synthèse protéique le sont plus particulièrement sur le ribosome qui est un complexe composé de protéines et d'ARN, permettant ainsi la fabrication de protéines par décodage de l'ARN messager. Il est composé de deux sous-unités : la petite appelée 30S (ARNr 16S + 21 protéines) et la grosse sous-unité 50S (ARNr 23S et 5S + 34 protéines) :

- Les aminosides : ils créent une mauvaise reconnaissance du codon de l'ARN messager (ARNm) par l'ARN de transfert (ARNt) chargé, conduisant à des erreurs de traduction

- Les macrolides : en raison de leur taille imposante ils se placent au début du tunnel de sortie du peptide en formation et bloquent ainsi la chaîne peptidique. Le ribosome se dissocie du peptide en formation
- Les cyclines et tigécycline : inhibe la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 16S, près du site de décodage (= site « A »). Ceci bloque l'accès au site « A » pour l'ARNt
- Le linézolide: crée une liaison à la sous-unité l'ARNr 23S, au niveau du site de décodage (= site « A »). Cela induit un mauvais positionnement de l'ARNt au site « A » et bloque la traduction

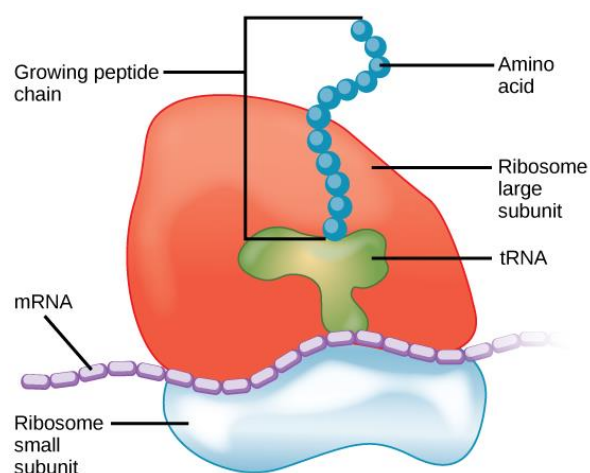


Figure 8 Ribosome en cours de translation (*Microscope master, Ribosome : définition et structure, 2019*)

#### 1.4.3.4. Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques

La synthèse de l'ADN met en jeu des complexes enzymatiques dont des topoisomérases de type II (ADN gyrase et topoisomérase IV). L'ADN gyrase permet la création des surenroulements négatifs dans l'ADN, favorisant ainsi un déroulement local de la double hélice d'ADN permettant la réplication. Les topoisomérases de type II sont composées de deux sous-unités GyrA ou ParC et de deux sous-unités GyrB ou ParE. Les quinolones se placent au centre de ces sous-unités empêchant ainsi l'action de ces enzymes

Parmi ces antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques, on retrouve :

- La rifampicine : bloque l'ARN polymérase qui participe à la transcription de l'ADN en ARN

- Sulfamides-triméthoprime : agissent eux en amont de la synthèse des acides nucléiques. Les sulfamides agissent comme inhibiteurs compétitifs sur la DHsP ou dihydroptéroate synthétase tandis que le triméthoprime agit sur la DHFR ou dihydrofolate réductase.

#### 1.4.4. Pharmacocinétique

Les antibiotiques des familles citées précédemment peuvent avoir une activité bactéricide c'est-à-dire tuer les bactéries selon un modèle temps-dépendant ou concentration-dépendant. Ces modèles <sup>[13]</sup> sont important à connaitre car ils vont déterminer la fréquence d'administration de l'antibiotique et parfois même sa forme galénique et ainsi sa voie d'administration.

##### 1.4.4.1. Modèle temps-dépendant

Avec ce modèle, l'intensité de la bactéricidie est corrélée avec la durée pendant laquelle la concentration dépasse la CMI, allant jusqu'à la concentration maximale ou Cmax. Dans ce cas l'effet bactéricide est lent et souvent moins marqué, dépendant principalement du temps de contact avec la bactérie. Cette observation est à la base du mode d'administration proposé en doses fractionnées ou en continu pour les antibiotiques temps-dépendants.

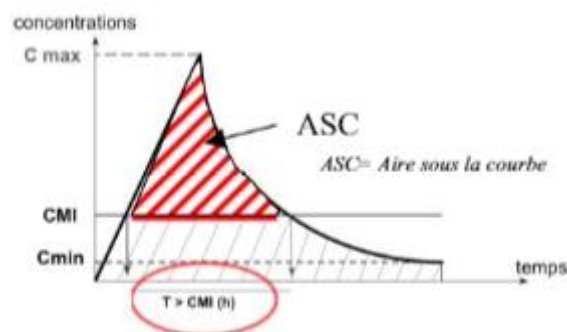


Figure 9 Représentation graphique du modèle temps-dépendant (*Sciencedirect, pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques, 2019*)

Les antibiotiques suivant ce modèle sont par exemple les bêta-lactamines ou encore les glycopeptides.

Leurs propriétés sont donc :

- Effet bactéricide lent
- Effet indépendant de la dose et de la concentration maximale
- Importance des concentrations minimales

#### 1.4.4.2. Modèle concentration-dépendant

Se dit d'un antibiotique dont l'activité bactéricide est fonction de la concentration, c'est-à-dire que plus on augmente la concentration d'antibiotique en présence de la culture bactérienne moins on dénombre de bactéries. Cet effet est assez rapide et l'obtention in vivo d'une concentration élevée semble déterminante. Cette observation est à la base du mode d'administration proposé à dose journalière pour les antibiotiques concentration-dépendants.

Dans les exemples de familles appartenant à ce modèle on retrouve les aminosides et les fluoroquinolones.

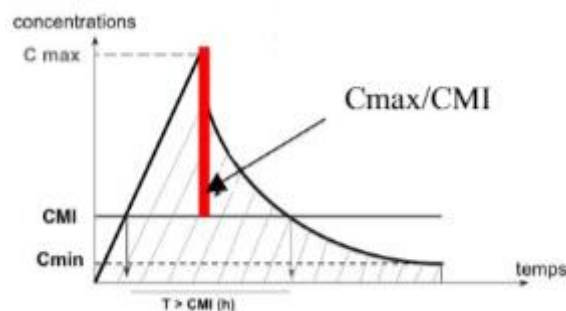


Figure 10 Représentation graphique du modèle concentration dépendant (*Sciencedirect, pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques, 2019*)

Leurs propriétés sont donc :

- Effet bactéricide rapide
- Effet fonction de la dose, effet de « pic »
- Peu d'importance des concentrations minimales
- Peu d'importance de la durée d'exposition
- Effet post-antibiotique dépendant



➤ Qu'est-ce que « l'effet post-antibiotique » ?

L'effet post-antibiotique est la rémanence de l'activité antibiotique même après que la majeure partie de la dose ait été éliminée de l'organisme, et qu'il ne reste que de faibles traces d'antibiotique dans le corps, on observe une inhibition durable de la croissance bactérienne. Plus la concentration initiale de l'antibiotique sera importante plus l'effet post-antibiotique sera long. Cet effet est observé pour des antibiotiques ayant une action irréversible ou lentement réversible sur la synthèse bactérienne comme par exemple les aminosides ou les quinolones.

Les mécanismes de cet effet sont les suivant :

- Persistance de l'antibiotique sur ses sites de fixation
- Temps de diffusion en dehors de la bactérie
- Temps de régénération des enzymes de la bactérie
- Temps de régénération des ribosomes

Il est important de prendre en considération cet effet pour éviter des dosages sanguins trop élevés en antibiotiques qui pourraient aboutir à des effets indésirables graves.

## 2. Bactéries d'intérêt à l'officine

Les bactéries sont des micro-organismes vivants au même titre que les virus et les champignons. Elles ont été découvertes à la fin du 17<sup>ème</sup> siècle par Anthoni Van Leeuwenhoek, naturaliste hollandais, qui inventa le premier microscope assez puissant pour leur observation. Elles sont très nombreuses et ont souvent été considérées comme des agents pathogènes et agressifs, responsables de maladies plus ou moins graves. Mais les bactéries ne sont pas toujours synonymes de maladie. En effet, le corps humain est colonisé par de nombreuses bactéries qui constituent la « flore commensale ». Le terme de commensale signifie que ce sont des micro-organismes qui colonisent l'organisme, la peau ou les muqueuses le plus souvent, sans provoquer de maladies. Ce terme de commensalisme est de plus en plus remplacé par le terme de mutualisme car la flore est nécessaire à l'hôte et une dysbiose entraîne des pathologies telles que des maladies inflammatoires. Par exemple au niveau du système digestif, le microbiote intestinal <sup>[14]</sup>, largement impliqué dans les processus de digestion et de défense de l'organisme, est composé d'environ mille milliards de bactéries. Certaines de ces bactéries sont utilisées dans l'alimentation ou dans certains médicaments pour rééquilibrer le microbiote et rétablir une fonction digestive normale (suite à des épisodes de diarrhées par exemple...).

Un microbiote désigne une communauté complexe de micro-organismes qui peut être constituée de levures, d'archées, de champignons, de virus et de bactéries, mais les bactéries étant les plus abondantes, le raccourci entre microbiote et bactéries est souvent fait à tort.

Chaque espèce bactérienne se distingue par des caractéristiques métaboliques et morphologiques : les cocci seront plutôt courts et sphériques, les bacilles en forme de bâtonnets, d'autres peuvent être incurvées ou spiralées... En ce qui concerne les noms, le premier mot (en italique et commençant par une majuscule) correspond au genre, le deuxième (en minuscule et aussi en italique) correspond à l'espèce : *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*...

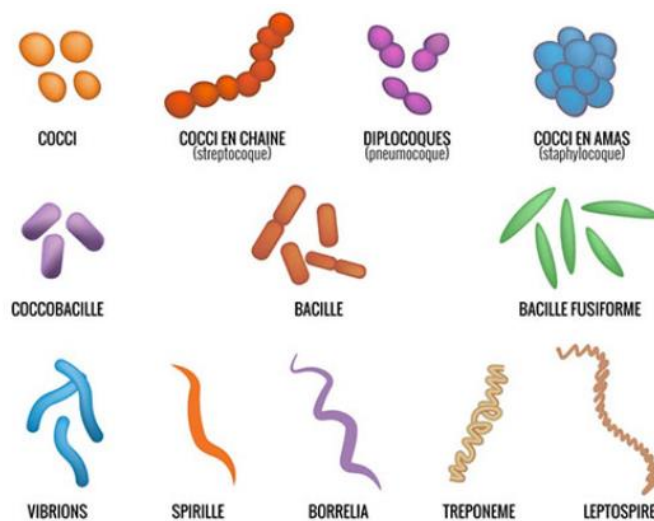


Figure 11 Les différents modèles de bactéries (*Antibioresponsable, modèles bactériens Dr Albert Hauteville, 2013*)

Une autre classification, fréquemment utilisée, correspond à leur réaction au contact de la coloration de Gram. Il s'agit d'une méthode permettant de différencier les bactéries en fonction de leur capacité de coloration variant selon la composition de leur paroi. Ainsi, les bactéries colorées en violet seront dites à Gram positif et celles en rose à Gram négatif.

Enfin, elles peuvent être classées en fonction de leur besoin en oxygène pour survivre, on parle alors de bactéries aérobies, de bactéries anaérobies, microaérophiles, captophiles ou encore aéro-anaérobies.

Il est fréquent d'utiliser tous ces éléments de classification pour décrire les bactéries et constituer leur « carte d'identité ».

*Escherichia coli* ou *E. coli* <sup>[15]</sup>, entérobactérie du tube digestif, est fréquemment responsable d'infections en santé humaine (en particulier des infections urinaires communautaires) et en santé animale. *Staphylococcus aureus* est souvent à l'origine d'affections de la peau, le plus souvent suppuratives comme des panaris, furoncles ou impétigo mais on le retrouve également incriminé dans les intoxications alimentaires. À l'inverse, *Streptococcus pneumoniae*<sup>[16]</sup> (*S. pneumoniae*) est principalement responsable d'infections acquises notamment en ville telles que des otites et pneumonies, mais aussi des bactériémies et méningites. Ces trois bactéries sont les plus présentes et les plus incriminées dans les infections que l'on retrouve à l'officine.

## 2.1. *Escherichia coli*

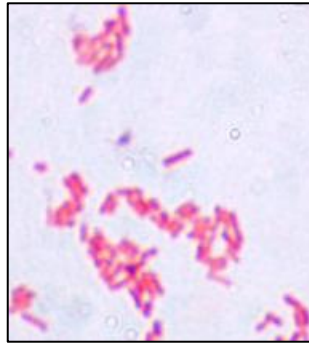


Figure 12 Observation au microscope d'*E.coli* coloré au Gram (Article Soza TH baban, *Prevalence and antimicrobial susceptibility*, Août 2017)

*Escherichia coli* ou *E.coli* ou colibacille est une bactérie Gram négatif, essentiellement intestinale car elle compose en grande partie notre flore intestinale, elle fait partie du microbiote de l'humain mais aussi des animaux en s'établissant au niveau du tractus digestif. Elle appartient à la famille des entérobactéries. *E. coli* est une bactérie commensale, c'est-à-dire qu'elle vie au sein de son hôte mais elle est aussi pathogène et donc associée à des pathologies diverses chez l'Homme et l'animal à type de diarrhées, gastro-entérites, infections urinaires, méningites, septicémies...

La transmission se fait par contact direct ou via des contaminations fécales.

## 2.2. *Staphylococcus aureus*

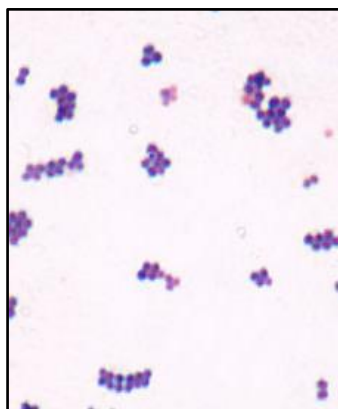


Figure 13 Observation au microscope de *S. aureus* coloré au Gram (Docteurlic.com, *Staphylocoque doré*, 2019)

*Staphylococcus aureus* ou *S. aureus* ou encore staphylocoque doré est un coccus Gram positif, présenté en amas ou « grappe de raisin » et c'est l'espèce la plus pathogène du genre staphylocoque. 15 à 30% des individus sont porteurs sains et *S. aureus* se révèle donc comme un pathogène opportuniste dans certaines circonstances mais n'est pas considéré comme commensal à proprement parlé contrairement à *Staphylococcus epidermidis*. Cette bactérie a une porte d'entrée essentiellement cutanée et les infections que l'on peut rencontrer en officine de ville, se traduisent par des infections cutanées suppuratives à type de panaris ou de furoncles par exemple, par des otites ou sinusites mais aussi des intoxications alimentaires.

La transmission est inter humaine par contact direct ou via une source environnementale.

### **2.3. *Streptococcus pneumoniae***

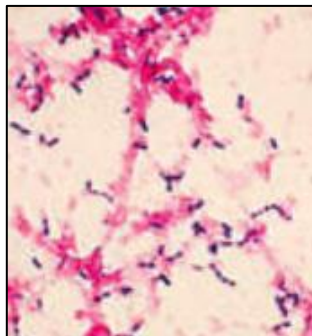


Figure 13 Observation au microscope de *S. pneumoniae* coloré au Gram (Text book of bacteriology, page 1, Streptococcus pneumoniae, 2019)

*Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque ou streptocoque est un coccus à Gram positif capsulé, regroupé sous forme de diplocoques, avec un aspect lancéolé en « flamme de bougie ». Cette bactérie fait partie de la flore naturelle des muqueuses respiratoires et colonise le rhino-pharynx dont elle est commensale. Sous l'influence de certains facteurs, le streptocoque peut devenir pathogène et être responsable d'infections respiratoires à type de pneumonies, bronchites, pleurésies, otites, sinusites... La contamination se fait par voie respiratoire à partir de porteurs sains ou malades et les infections touchent surtout les âges extrêmes de la vie : jeunes enfants jusqu'à 4 ans et personnes âgées à partir de 70 ans.

## 2.4. Les chiffres en ville

En 7 ans, la proportion de souches d'*Escherichia coli* (E. coli) résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) a été multipliée par 3,7 (de 1,3 % à 4,8 %,) mais diminue depuis (3,6 % en 2017) cependant la proportion de souches résistantes augmente avec l'âge (6% chez les plus de 75 ans) et est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (5,7 % contre 3,4 %). La diminution observée depuis 2015 succède à la diminution des consommations de céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (-40 %) et de fluoroquinolones (-30 %) en ville <sup>[17]</sup>.

Après une diminution quasi-constante de 2003 jusqu'en 2014, la résistance à la pénicilline et la résistance aux macrolides chez le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae* ou *S. pneumoniae*) montrent une tendance à la hausse depuis 2015. Elle reste néanmoins entre 23 % et 26 % et donc inférieure aux valeurs rapportées au début des années 2000. Ces données sont produites par le CNR des pneumocoques (CNRP). Bien qu'elle n'occupe plus le 1er rang, la France se situe encore parmi les pays européens où les résistances à la pénicilline ou aux macrolides sont les plus élevées.<sup>[18]</sup>

## 2.5. Conséquences à l'hôpital

La résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) chez *E. coli* a régulièrement augmentée, de 2,0 % à 10,2 % en 10 ans, parmi les souches isolées d'infections graves. La résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) chez *K. pneumoniae*, autre entérobactérie fréquemment responsable d'infections nosocomiales, a également fortement augmenté, de 10,0 % à 28,8 % en 10 ans. Une infection nosocomiale fait partie des infections associées aux soins, contractée au cours ou au décours d'une hospitalisation. L'infection est donc absente au moment de l'admission du patient dans l'établissement et se déclare au minimum 48 heures après l'admission, ou au-delà si la période d'incubation est connue et plus longue. Toutefois, la possibilité d'un lien entre hospitalisation et infection est évaluée dans chaque cas douteux. Pour les infections de plaie opératoire, le délai de 48 heures communément accepté pour distinguer une infection acquise en dehors de l'hôpital d'une infection nosocomiale est repoussé à 30 jours après l'intervention, même si le patient est sorti de l'hôpital. En cas de mise en place d'une prothèse ou d'un implant, ce délai couvre alors sur l'année qui suit l'intervention. En France, un patient sur cinq qui rentre pour une hospitalisation, contracte une infection associée aux soins, les plus nombreuses étant les infections urinaires notamment dues à *E.coli*, devant les pneumonies ou les bactériémies voir septicémies souvent à *Staphylococcus aureus*.

### **3. Résistance aux antibiotiques**

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir les infections dues à des bactéries telles que les pneumonies, bronchites, otites, méningites, infections urinaires, septicémies, maladies sexuellement transmissibles.... C'est une des découvertes les plus importantes de la médecine qui a sauvé et qui sauve des millions de vies chaque année, mais leur efficacité est menacée car les bactéries peuvent s'adapter et résister aux traitements. Ce sont les bactéries, et non les êtres humains ou les animaux, qui deviennent résistantes. C'est donc lorsque les bactéries sont devenues insensibles aux antibiotiques que l'on parle de résistance, tandis que celles répondant aux antibiotiques sont qualifiées de sensibles. Les bactéries résistantes peuvent alors provoquer chez l'homme ou l'animal des infections plus difficiles à traiter que celles dues à des bactéries non résistantes ou sensibles, et à terme la mort si aucune solution n'est trouvée.

#### **3.1. Résistance acquise et résistance naturelle**

La résistance <sup>[19]</sup> aux antibiotiques est un phénomène naturel. Certaines bactéries sont résistantes à des antibiotiques de manière innée. On parle de résistance naturelle. Celle-ci constitue également un marqueur d'identification de la bactérie. D'autres échappent, par des modifications génétiques, à l'action d'antibiotiques auxquels elles étaient jusqu'alors sensibles : on parle de résistance acquise. Elle constitue un marqueur épidémiologique.



### 3.1.1. Résistance innée ou naturelle

On parle de résistance naturelle <sup>[20]</sup> lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique, c'est un caractère d'espèce. Certaines bactéries sont naturellement résistantes à de nombreuses molécules par exemple *K. pneumoniae* est naturellement résistant aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline) par production d'une bêta-lactamase de classe A (type SHV-1), *S. pneumoniae* aux quinolones de 1ère génération et certaines fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine) ainsi que les bactéries anaérobies qui sont naturellement résistantes aux aminosides car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies.

Pour un antibiotique donné, l'ensemble des espèces bactériennes qui y sont sensibles représente son spectre d'activité. Ces notions de résistance naturelle et de spectre sont importantes : elles expliquent pourquoi certains antibiotiques sont incapables de combattre certaines bactéries.

La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal c'est-à-dire d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes. La résistance naturelle est connue et peut donc être contournée en élargissant le spectre des antibiotiques par modification de leur structure chimique car il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique.

Exemple de résistance naturelle : le bacille de la tuberculose qui n'est sensible qu'à quelques antibiotiques bien précis, la cible peut n'être que peu accessible : bactéries à Gram négatif, la plupart macrolides et mycoplasmes sans paroi.

Pour un antibiotique donné, l'ensemble des espèces bactériennes qui y sont sensibles représente son spectre d'activité.

### 3.1.2. Résistance acquise

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes. La résistance acquise se caractérise donc par l'apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques chez certaines bactéries qui étaient auparavant sensibles.

La résistance acquise résulte de mécanismes qui sont liés à l'ADN de la bactérie et sont donc caractérisés par des mutations ou des transferts de gènes résistant d'une bactérie résistante vers une bactérie sensible, via un plasmide par exemple. Un plasmide désigne une molécule d'ADN distincte de l'ADN chromosomique, capable de répllication autonome et non essentielle à la survie de la cellule. <sup>[21]</sup>

Les mutations peuvent survenir au niveau du chromosome bactérien, ce sont des évènements ponctuels qui permettent de contourner l'effet délétère de l'antibiotique cependant ce phénomène ne concerne qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques à la fois.

L'acquisition de gènes de résistance peut résulter du transfert de matériel génétique porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance venant d'une bactérie résistante. Ce deuxième mécanisme est le plus répandu et le plus préoccupant car il peut simultanément concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques.

Une même souche bactérienne peut accumuler les mécanismes de résistance, mutation ou acquisition de gènes, on parle alors de multi résistance. Les bactéries multi résistantes ou BMR, résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques et les bactéries pan-résistantes sont celles qui conduisent à des impasses thérapeutiques.

Ce ne sont pas les antibiotiques qui provoquent les mutations, les mutations sont un phénomène rare mais naturel cependant la présence des antibiotiques tend à favoriser la souche résistante : en effet, les antibiotiques éliminent les bactéries non mutées tandis que celles mutées résistent et peuvent se multiplier rendant alors le traitement antibiotique inefficace.

## **3.2. Mécanismes de résistance**

La résistance aux antibiotiques peut résulter de plusieurs mécanismes : production d'une enzyme modifiant ou détruisant l'antibiotique, modification de la cible de l'antibiotique, imperméabilisation de la membrane de la bactérie... Tous ces mécanismes peuvent être isolés ou associés et c'est dans ce dernier cas de figure qu'ils vont être difficiles à contourner.

### **3.2.1. Modification de la cible**

#### **3.2.1.1. Modification qualitative**

Cette modification qualitative peut se faire par mutation de la cible de l'antibiotique, en effet les antibiotiques se fixent sur une cible précise dans la cellule : paroi, ribosome... Une modification consécutive à une mutation ou par des protéines empêchant l'accès au site de fixation suffit souvent à empêcher la liaison. C'est l'un des mécanismes de résistance à la streptomycine, qui fût l'un des premiers antibiotiques utilisé pour traiter la tuberculose devenu obsolète aujourd'hui.

En ce qui concerne la modification de la cible, les bactéries peuvent aussi sécréter une enzyme spécifique qui effectue une modification chimique covalente de la cible, par exemple par une méthylation qui inhibera la fixation de l'antibiotique. Ce type de mécanisme est rencontré dans la résistance aux macrolides, où une méthylase confère une résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique.

Un dernier cas de figure peut aussi se présenter et relève de la résistance innée, c'est l'absence de paroi chez les bactéries du genre *Mycoplasma* qui est responsable de leur résistance naturelle aux  $\beta$ -lactamines car ces antibiotiques agissent sur la paroi au niveau des PLPs.

#### **3.2.1.2. Modification quantitative**

Cette modification se traduit par la surexpression de la cible de l'antibiotique. En produisant davantage de la macromolécule ciblée, la bactérie arrive à maintenir suffisamment d'activité biologique pour se développer, malgré la présence de l'antibiotique qui est alors dépassé et l'augmentation des concentrations ne peut contrer ce phénomène.

### **3.2.2. Inactivation de l'antibiotique**

De nombreuses souches résistantes fabriquent une enzyme qui modifie ou qui clive la molécule d'antibiotique, la rendant inactive. C'est le mécanisme principal de résistance aux  $\beta$ -lactamines (famille de la pénicilline et des céphalosporines) qui implique les enzymes de la famille des  $\beta$ -lactamases. Les scientifiques ont ainsi tenté de contourner ce phénomène en synthétisant des inhibiteurs de bêta-lactamases qu'ils ont associés aux pénicillines ou céphalosporines (pour l'avibactam) déjà existantes par exemple l'association amoxicilline-acide clavulanique. Ce mécanisme d'inactivation est le plus fréquent.

### **3.2.3. Diminution de la quantité d'antibiotique**

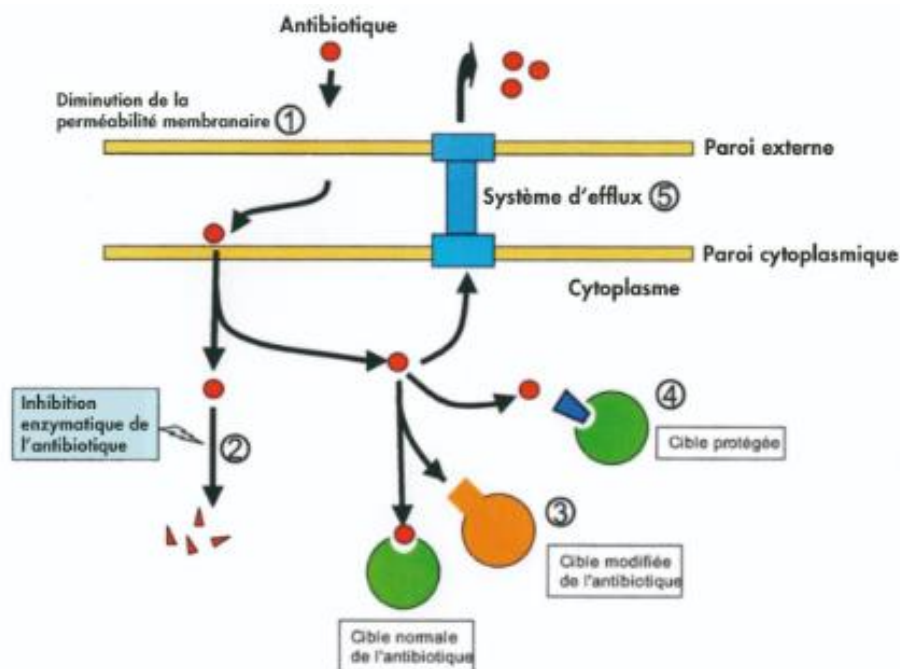
Dans ce cas l'antibiotique n'est pas modifié mais il ne peut plus atteindre sa cible en quantité suffisante.

#### **3.2.3.1. L'efflux des antibiotiques**

Les bactéries sont capables d'éliminer les antibiotiques par pompage actif hors de la cellule, qui efflue les composés toxiques au dehors. C'est l'un des mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène opportuniste responsable de nombreuses infections nosocomiales.

#### **3.2.3.2. La réduction de la perméabilité membranaire**

La bactérie empêche la pénétration de l'antibiotique dans la cellule dans laquelle celui-ci doit entrer pour atteindre sa cible. La « porte d'entrée » est représentée par des pores sont normalement constitués de protéines qui forment des canaux et que l'on appelle des porines. Les bactéries résistantes réduisent leur nombre de porines et déstabilisent ainsi ces canaux.



- (1) Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.
- (2) L'antibiotique peut être inactivé par l'action d'une enzyme.
- (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (5) Les systèmes d'efflux provoquent une élimination de l'antibiotique hors de la cellule.

Figure 14 Mécanismes d'action de la résistance antibiotique (*Développement & santé, Pascale Lesseur, Antibiotiques : mode d'action et mécanismes de résistance, 2019*)

### 3.2.4. Autre mécanisme : « l'altruisme »

Outre ces mécanismes très bien décrits, les bactéries très résistantes sont capables de synthétiser l'indole en très grande quantité pour subvenir aux besoins des bactéries sensibles. Seule une minorité d'individus hautement résistants se distinguent, et ces mutants (moins de 1% de l'ensemble) aident les autres en produisant ainsi l'indole, qui aide les cellules à lutter contre le stress oxydatif et à se débarrasser des antibiotiques. Cela évite aux plus faibles de mourir et leur donne du temps pour acquérir à leur tour des résistances. Ce composé organique possède une double fonction de résistance : efflux des antibiotiques et activation d'une voie métabolique empêchant la synthèse de radicaux libres qui peut être favorisée par l'antibiotique.

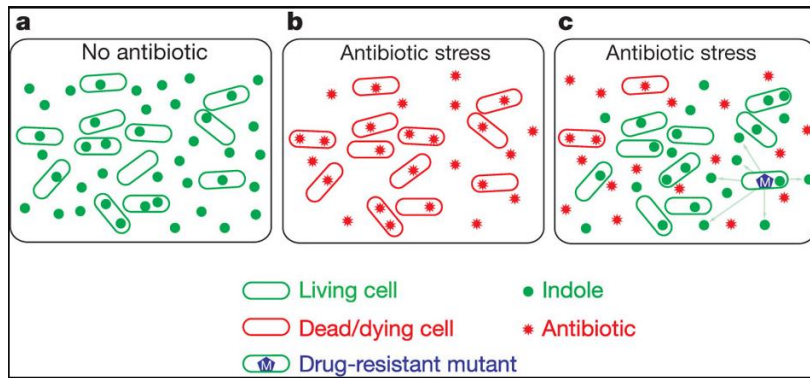


Figure 15 Représentation de l'altruisme

. A : Cellules sans antibiotiques B : Cellules en présence de l'antibiotique soumise au stress oxydatif C : Cellules sans antibiotique distribuant de l'indole à celles soumises au stress oxydatif de l'antibiotique (Source : *media.nature.com*, 2018)

### 3.3. Principales bactéries multi-résistantes en ville

#### 3.3.1. Définition de bactéries multi-résistantes (BMR)

Les bactéries sont dites multi-résistantes, ou BMR, aux antibiotiques lorsque du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique (résistance à plus de 3 familles différentes). Les BMR les plus souvent détectées en microbiologie par ordre de fréquence sont les entérobactéries avec les bêta-lactamase à spectre étendu ou élargi (BLSE), *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant ou SARM et l'entérocoque *Enterococcus faecium* vancomycine-résistant ou VRE (pas en ville...). Dans cette catégorie, il existe un autre acronyme les PSDP ou pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Les BLSE sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes découvertes dans les années 80 en France, puis en Allemagne. Elles sont induites soit par des plasmides, soit par la mutation du génome naturel chez *Klebsiella spp*, codant pour une bêta-lactamase SHV. Les deux mécanismes confèrent aux bactéries touchées la capacité d'hydrolyser une grande variété de pénicillines et de céphalosporines. La majorité des BLSE sont le résultat de mutations génétiques de bêta-lactamases naturelles, en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de troisième génération (ceftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam). Les bactéries produisant une BLSE n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine) ni les carbapénèmes (imipénem) et elles sont inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam, ces trois derniers étant les inhibiteurs de bêta-lactamases. La présence de BLSE est aussi fréquemment associée à la résistance aux fluoroquinolones.

Les BLSE les plus courantes sont à l'heure actuelle de type CTX-M, présentes à l'échelle mondiale et dont les génotypes prédominants sont les *bla*CTX-M-15 [22] et *bla*CTX-M-14. La prévalence de ces BLSE étant en augmentation depuis les années 2000 avec une légère tendance à la baisse depuis ces dernières années en France contrairement à d'autres pays de l'union européenne proches de l'hexagone tel que l'Italie.

Les *Enterobacter spp.* ou entérobactéries dont fait partie *E.coli*, produisent des céphalosporinases dont le support est chromosomique et qui sont inductibles sous traitement antibiotique, en particulier l'imipénème et l'acide clavulanique, peuvent donc engendrer une résistance à certaines céphalosporines et elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique mais elles restent cependant sensibles aux carbapénèmes.

Pour les PSDP, la résistance se traduit par une modification qualitative et quantitative des PLP qui sont après transferts génétiques, transformation et recombinaison de l'ADN du pneumocoque avec l'ADN de streptocoques oraux. Cette résistance s'exprime à des niveaux différents selon la bêta-lactamine concernée. Les bêta-lactamines les plus actives sur les PSDP sont l'amoxicilline, la ceftriaxone, le céfotaxime et l'imipénème.

Les SARM <sup>[23]</sup> s'opposent aux SAMS qui sont les staphylocoques sensibles à la méticilline. *Staphylococcus aureus* est un pathogène redoutable qui a su développer des résistances à chaque nouvel antibiotique introduit depuis un demi-siècle. La plasticité de son génome lui confère la capacité de s'adapter à la plupart des conditions environnementales, et d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques et de développer des mécanismes de régulation pour s'adapter à des concentrations croissantes d'antibiotique. Ainsi sont apparus les staphylocoques résistants à la pénicilline, grâce à l'acquisition d'une pénicillinase plasmidique qui est une enzyme qui dégrade la pénicilline. La résistance à la pénicilline, initialement restreinte au milieu hospitalier, a très vite diffusé en milieu communautaire et concerne actuellement plus de 90 % des souches de *S. aureus*. Par la suite sont apparues les souches de *S. aureus* multirésistantes : la résistance à la pénicilline était alors associée à la résistance à la streptomycine, à l'érythromycine, à la tétracycline, au chloramphénicol ainsi qu'aux sulfamides. Plus tard l'introduction de la méticilline (pénicilline M), dérivé semi-synthétique de la pénicilline, pour le traitement des infections staphylococciques a soulevé un grand espoir. Mais à peine un an plus tard, les premières souches hospitalières de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) sont apparues.

Le génome de *S. aureus* est formé de deux domaines fonctionnels distincts : la majeure partie du chromosome contient les gènes qui assurent la maintenance de la bactérie alors que la deuxième partie du génome est constituée d'éléments génétiques accessoires et mobiles comme des plasmides, transposons, prophages ou des îlots de pathogénie portant la plupart des gènes associés à des facteurs de virulence et à la résistance aux antibiotiques. Ainsi, en dehors des mutations spontanées, *S. aureus* diversifie son génome grâce aux échanges de matériel génétique avec d'autres espèces bactériennes par des phénomènes de transfert horizontal de gènes. L'origine de cette résistance a été identifiée : les SARM ont acquis le gène *mecA*, fragment d'ADN codant pour une protéine liant la pénicilline additionnelle PLP2a qui est une transpeptidase ayant une faible affinité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamines. Les souches de *S. aureus* possédant le gène *mecA* sont donc résistantes à toute la famille des  $\beta$ -lactamines, notamment à la méticilline ou à l'oxacilline. Le gène *mecA* est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique (SCCmec, staphylococcal cassette chromosome mec) qui est transmissible.



### 3.3.2. Les « superbactéries »

Dans ce contexte de bactéries multi-résistantes, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a listé 12 familles de bactéries contre lesquelles elle juge urgent de développer de nouveaux traitements : ce sont les « superbactéries ».

Parmi ces 12 familles de bactéries on retrouve le staphylocoque doré, des salmonelles, l'*Helicobacter pylori* (bactérie responsable notamment des ulcères de l'estomac et de cancer) ou encore la *Neisseria gonorrhoeae* (qui cause la gonorrhée, une infection sexuellement transmissible très répandue) mais également le pneumocoque, qui peut conduire à des pneumonies et des méningites, l'*Haemophilus influenzae*, responsable d'infections comme les otites, et les *Shigella spp.*, cause d'infections intestinales telles que la dysenterie. Quant à *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et entérobactéries (dont l'*E.coli* et *K.pneumoniae*) le risque est jugé critique.

L'OMS reclasse ensuite en "priorité élevée" six familles de bactéries responsables d'infections généralement contractées à l'extérieur de l'hôpital et résistantes à plusieurs types d'antibiotiques.

**12 «superbactéries» résistantes aux antibiotiques**  
Les chercheurs jugent urgent de développer de nouveaux antibiotiques contre ces «superbactéries»

Dr Marie-Paule Kieny, sous-directrice générale à l'OMS

○ Menace particulière dans les hôpitaux

“La résistance aux antibiotiques augmente et nous épuisons rapidement nos options thérapeutiques”

Priorité	Bactérie	Peut provoquer	Résistante aux
<b>Critique</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Infection de blessures ○	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infections ○	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Infections stomacales ○	Carbapénèmes
<b>Élevée</b>	<i>Enterococcus faecium</i>	Méningite néonatale ○	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Infections de la peau ○	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Problèmes gastriques, ulcères	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp</i>	Gastroentérites	Fluoroquinolones
	<i>Salmonelles</i>	Salmonelle	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhée	Céphalosporines, fluoroquinolones	
<b>Moyenne</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonie, méningite, bactériémie fébrile	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Méningite, épiglottites	Ampicilline
	<i>Shigella spp</i>	Dysenterie	Fluoroquinolones

Source : OMS




Figure 16 Tableau des superbactéries résistantes (Organisation Mondiale de la Santé, liste des 12 « superbactéries », 2019)

Cette liste est importante pour guider les prescriptions.

Outre ces bactéries multi-résistantes, il est aussi défini des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) ou plus communément appelées XDR pour Extensively Drug Resistant qui sont des bactéries sensibles à une ou deux classes d'antibiotiques maximum, ce sont donc des bactéries pour lesquels la thérapeutique va s'avérer très restreinte afin d'éviter de transformer ces bactéries en bactéries pandrug-resistant ou PDR c'est-à-dire des bactéries résistantes à toutes les classes d'antibiotiques et pour lesquelles nous n'aurions plus de solutions thérapeutiques à apporter. Parmi les BHRe on retrouve, les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et l'*Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG), les BHRe sont des bactéries commensales du tube digestif, leur prévalence est actuellement faible, 0.7% pour les EPC (enquête transréseaux Onerba/SFM de 2013) et moins de 1% (rapport ECDC/Ears-net 2016) pour les ERG, mais en constante augmentation.

## 4. Mésusage des antibiotiques et impact économique de la résistance

### 4.1. Définition du mésusage

#### 4.1.1. Quelques exemples

- Utilisation abusive dans le milieu vétérinaire

Comme tout être vivant, les animaux sont sujets à des maladies qu'il est nécessaire de prévenir ou de traiter. Dès lors qu'un animal est sujet à une infection bactérienne, il doit recevoir un antibiotique pour traiter les maladies infectieuses d'origine bactérienne, car seuls des animaux sains peuvent fournir des denrées alimentaires sans risque pour la santé du consommateur. Par ailleurs, l'éthique impose de prendre en charge un animal malade, pour son bien-être. L'administration d'antibiotiques se fait sous contrôle vétérinaire et sur prescription. La plupart des animaux de production ou de rente sont élevés en groupe (volailles, porcs, veaux, bovins ...) et c'est donc pour cette raison que la médecine vétérinaire en élevage est une médecine de population et non d'individus. Quand une maladie apparaît ou lorsqu'il y a un fort risque qu'une maladie se déclare (bactérie présente dans l'élevage), tous les animaux ne sont pas touchés en même temps mais compte tenu de la proximité des animaux, le risque de contagion est grand. Le vétérinaire peut être amené à traiter l'ensemble du groupe sans attendre que tous les animaux manifestent des symptômes.

En santé animale <sup>[24]</sup>, les détenteurs d'animaux de rente ont pour obligation d'inscrire l'ensemble des médicaments prescrits et utilisés dans un registre. Le recours aux antibiotiques comme facteur de croissance dans les aliments pour animaux est interdit depuis 2006 par règlement européen.

En 2017, 759 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine et 499 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé animale ont été vendus en France. Ce rapport entre consommation humaine et animale est très variable d'un pays européen à l'autre. En France, il s'est inversé aux cours des dernières années. En santé animale, 95 % des antibiotiques sont administrés à des animaux destinés à la consommation humaine.

Des efforts ont été entrepris pour rationaliser et réduire autant que possible leur utilisation qui doit être réservée aux cas où elle s'avère indispensable pour la santé et le bien-être animal.

- Arrêt du traitement

Il est courant que de nombreuses personnes, lorsqu'elles n'ont plus de symptômes et qu'elles se sentent mieux arrêtent spontanément leur traitement antibiotique. Les causes de cet arrêt peuvent être multiples : des effets indésirables gênants, des symptômes qui disparaissent ou encore une durée de traitement jugée trop longue.

La durée d'un traitement est la durée nécessaire et suffisante pour obtenir la guérison définitive d'une infection. Cette durée est fondée sur des données empiriques et exprimée le plus souvent sous la forme de fourchette. Il existe cependant peu d'études randomisées sur les durées de traitement du fait de problèmes de méthodologie et de définitions (traitement court, long, pathologie, microbiologie, guérison, qualité des essais). Les bases dont disposent aujourd'hui encore les scientifiques restent théoriques :

- Documentation microbiologique
- Bactéricidie : plus l'antibiotique est bactéricide, plus il est concevable d'envisager une durée de traitement raccourcie sauf dans certaines conditions (inoculum important, bactérie en croissance lente ou stationnaire, corps étranger....)
- Diffusion au niveau du site infecté, les conditions physico-chimiques, la diffusion intracellulaire
- Demi-vie : existence de « pseudo traitement » court

Cependant cette durée de traitement tend à être diminuée notamment pour favoriser la bonne observance des traitements.

Outre, la durée ou l'arrêt précoce du traitement, la prise d'antibiotiques à une concentration sub-inhibitrice provoque un stress qui augmente la pression de sélection et ainsi augmente la résistance.

- Prescription d'antibiotiques pour des pathologies virales

Pendant longtemps les antibiotiques ont été prescrits à tort par les médecins. Ceci s'explique entre autre par le fait que c'est l'examen clinique qui oriente le médecin vers l'hypothèse d'une infection par un micro-organisme : les circonstances (un voyage à l'étranger, l'absence de vaccination, les contacts avec des personnes malades, etc.) et les symptômes tels que la fièvre, l'apparition de ganglions gonflés et douloureux, des écoulements, un abcès, une zone inflammatoire douloureuse, etc. Mais certains symptômes sont communs aux infections virales et bactériennes et ne permettent pas toujours un diagnostic différentiel précis. Les médecins ont alors recours à des examens complémentaires afin de diagnostiquer une infection bactérienne et, si possible, le germe qui en est responsable (test angine, ECBU, bandelette urinaire, Numération Formule sanguine).

- Utilisation du mauvais antibiotique pour la mauvaise bactérie

Pour éviter ce type de mésusage les médecins peuvent procéder à des examens plus spécifiques pour lesquels il s'agit de trouver le germe responsable de l'infection. Il est parfois possible, en observant des prélèvements au microscope de voir des micro-organismes. De nombreuses techniques de coloration existent pour faciliter cette observation notamment la coloration de Gram basée sur les propriétés de la paroi des bactéries. Ainsi on peut distinguer les bactéries à Gram positif ou Gram positives, dotées d'une simple paroi avec une grande quantité de peptidoglycane colorée en violet car elles gardent la coloration, des bactéries à Gram négatif, composées de moins de peptidoglycane mais pourvues d'une membrane externe supplémentaire qui elle ne garde pas la coloration et ainsi ces bactéries apparaissent en rose au microscope.

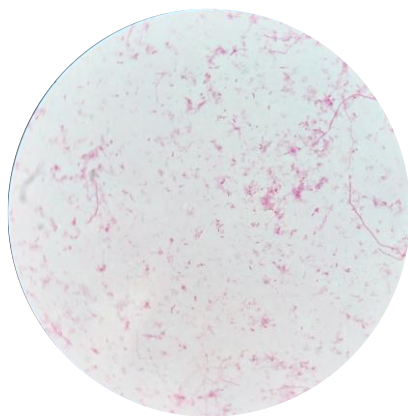


Figure 17 Photographie d'une coloration de gram au microscope (*Rapport de stage d'initiation à la recherche, 2017*)

Les prélèvements peuvent être très variés : du sang, mais aussi de l'urine, des sécrétions, du pus, etc. Ces prélèvements peuvent également être mis en culture, afin de multiplier les bactéries et de les reconnaître plus facilement. De telles cultures sont indispensables pour réaliser un antibiogramme, c'est-à-dire l'identification des substances actives sur le micro-organisme responsable de l'infection.

Actuellement, la caractérisation des bactéries est réalisée par un instrument appelé MALDI-TOF pour Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time of Flight, spectromètre de masse couplant une source d'ionisation laser assistée par une matrice et un analyseur de temps de vol.

Parfois, les bactériologistes ont aussi recours à des techniques qui permettent de rechercher soit des antigènes, c'est-à-dire des protéines caractéristiques de certains germes, soit des anticorps, c'est-à-dire des substances produites par l'organisme et spécifiquement dirigées contre le micro-organisme responsable de l'infection. On peut citer par exemple la recherche d'antigènes solubles urinaire du pneumocoque lors du diagnostic de pneumopathie, ce test se réalise en 15 minutes mais n'est pas utilisé en routine par les praticiens de ville.

- Etude personnelle

Lors de l'écriture de cette thèse j'ai réalisé au début de l'année 2019, un questionnaire afin de connaître les habitudes d'un échantillon de population, avec les antibiotiques.

Le questionnaire a été réalisé avec Google forms et les camemberts ont été obtenus automatiquement à la suite des réponses de chacun des participants. Ce questionnaire a été diffusé via les réseaux sociaux et certaines boites mails et il y a eu 155 répondants de tous horizons et tous âges différents.

### Résultats :

A la question « Savez-vous dans quelle(s) situation(s) utiliser les antibiotiques ? » la majeure partie a répondu « Pour une infection bactérienne ». On note quand même qu'alors que les trois quart de l'échantillon ont bien répondu en cochant « Pour une infection bactérienne », un quart reste encore dans l'ignorance et le faux en ce qui concerne l'utilisation des antibiotiques.

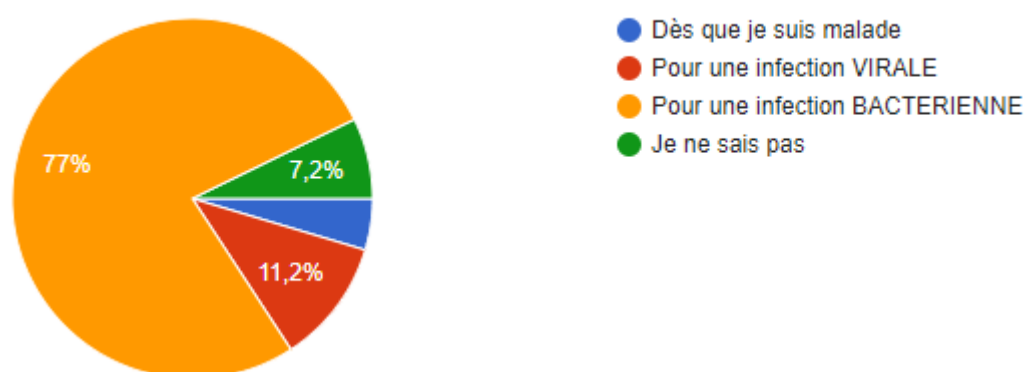


Diagramme 1 Résultats de la question n°1 « Dans quelle(s) situation(s) utiliser les antibiotiques » (Google forms, résultats de l'enquête personnelle, 2019)

La seconde question concernait la délivrance par le pharmacien « Votre pharmacien vous indique-t-il les règles de bon usage de votre antibiotique ? » : en effet le pharmacien doit informer le patient sur les moments de prise, les modalités de prise, la durée du traitement, les éventuels effets indésirables...

Dans la majorité des cas les répondants se disent être informés par leur pharmacien mais 33.2% ne le sont qu'une fois sur deux ou même jamais.

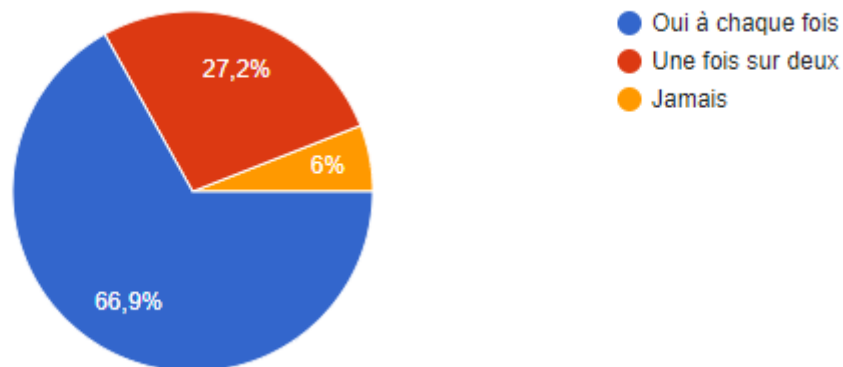


Diagramme 2 Résultats de la question n°2 : « Votre pharmacien vous indique-t-il les règles de bon usage de votre antibiotique ? » (Google forms, Résultats de l'enquête personnelle, 2019)

La troisième question concernait l'observance du traitement antibiotique par le patient : « Vous arrive-t-il d'arrêter plus tôt votre antibiotique ? ». A cette question les réponses ont été assez partagées et moins de la moitié de l'échantillon va jusqu'au bout de son traitement soit 42.8%.

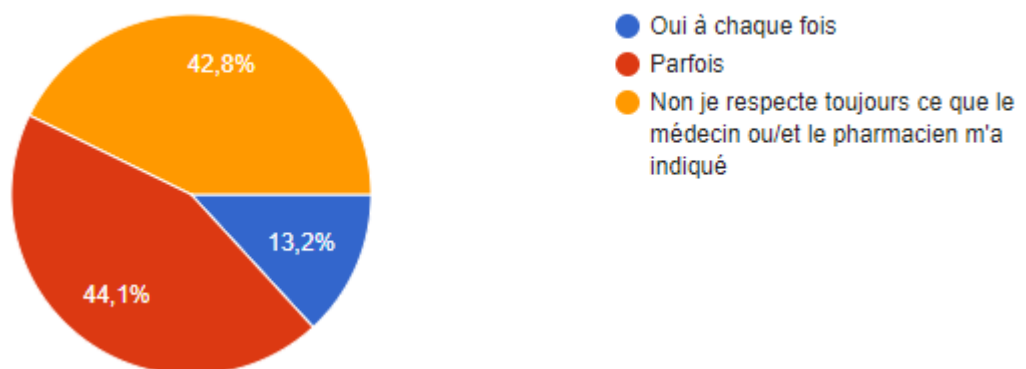


Diagramme 3 Résultats de la question n°3 : « Vous arrive-t-il d'arrêter plus tôt votre antibiotique? » (Google forms, Résultats de l'enquête personnelle, 2019)



La quatrième question concernait les raisons de cette inobservance et on cherchait donc à savoir pour quelle(s) raison(s) la plupart du temps les patients arrêtent leur traitement antibiotique. A cette question 29% (45 personnes) disent ne jamais arrêter, 22.6% (35/155) des personnes arrêtent à cause des effets indésirables, 48.4% (75/155) arrêtent car se sentent mieux donc oublient.

Les deux questions suivantes concernaient les habitudes des participants avec les comprimés restant. A la question « Faites-vous de l'automédication avec les antibiotiques », la majorité a répondu non à 60.5% ce qui est une bonne chose car l'automédication favorise l'apparition des résistances. Cependant cela contraste avec les réponses à la question « Que faites-vous des « cachets » en trop ? » car à cette question 57.2% disent les garder pour s'en resservir tandis que 11.8% les jette à la poubelle et ce sont ces derniers qui sont susceptibles de se retrouver dans l'environnement.

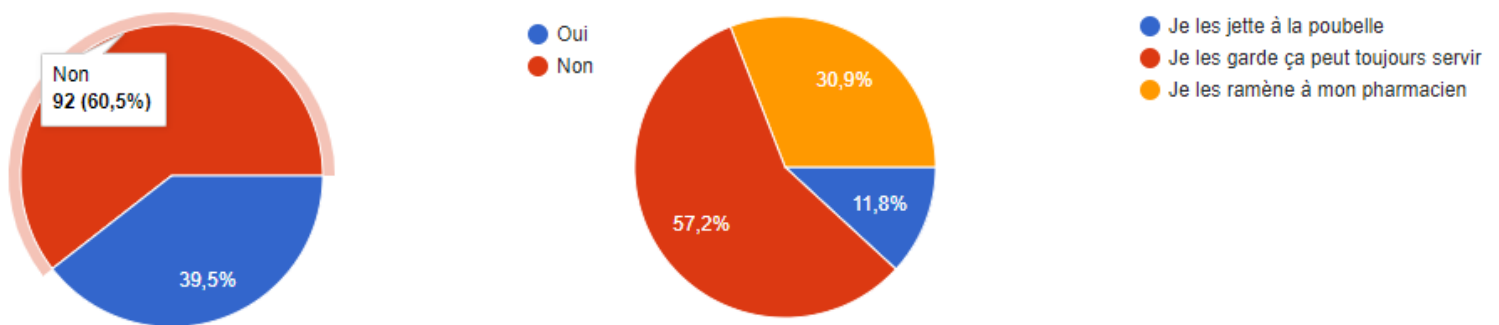


Diagramme 4 Résultats aux questions n°5 et 6 : à gauche, « Faites-vous de l'automédication ? », à droite, « Que faites-vous des « cachets » en trop ? » (Google forms, Résultats de l'enquête personnelle, 2019)

La dernière question de cette étude était tout simplement : « Avez-vous déjà entendu parler de l'antibiorésistance ? ». A cette dernière question, les résultats sont assez surprenant, en effet 44.7% des personnes ayant répondu au sondage n'ont jamais entendu parler d'antibiorésistance contre 55.3% qui ont déjà entendu ce terme.

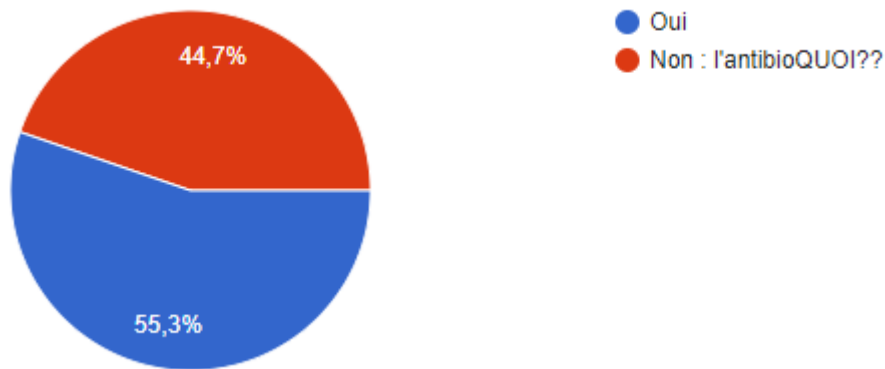


Diagramme 5 Résultats de la question n°7 « Avez-vous déjà entendu parler d'antibiorésistance ? » (Google forms, Résultats de l'enquête personnelle, 2019)

### **Discussion et conclusions de cette étude :**

De cette courte étude, nous pouvons souligner certains points sur lesquels il semble important d'insister auprès des patients et des professionnels de santé.

Tout d'abord il semble indispensable de bien informer les patients sur les circonstances d'utilisation des antibiotiques, que ce soit de la part du médecin, du pharmacien mais aussi par l'intermédiaire des médias ou des autorités de santé via des campagnes de sensibilisation comme par exemple celle lancée en 2002 par l'Assurance maladie avec son slogan accrocheur et qui a marqué de nombreux esprits « Les antibiotiques c'est pas automatique ». Il convient aussi aux médecins d'expliquer à leurs patients, lorsqu'ils rédigent leurs ordonnances, pourquoi il n'est pas indispensable de traiter systématiquement leurs symptômes par un antibiotique.

Du côté du pharmacien, nous ne devons pas oublier tout au long de notre exercice la définition suivante : « *La dispensation est l'acte pharmaceutique qui associe la délivrance des médicaments (...) et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments.* » (Article R4235-48 du Code de la Santé Publique). De ce fait, il est nécessaire de rappeler au patient l'importance d'aller au bout du traitement et de le prévenir de l'apparition d'éventuels effets indésirables qui ne seront que transitoires et auxquels nous sommes en mesure de proposer des solutions, par exemple en conseillant de l'ultra levure ou des probiotiques pour des traitements susceptibles de déclencher des troubles digestifs. Le pharmacien doit aussi rappeler au patient que les médicaments ne sont pas des déchets comme les autres et qu'il est nécessaire de ramener à la pharmacie les comprimés non utilisés pour qu'ils soient triés et intégrés au réseau Cyclamed. L'association Cyclamed, agréée par les pouvoirs publics, a pour mission de collecter et de valoriser les Médicaments Non Utilisés (M.N.U.) à usage humain, périmés ou non, rapportés par les patients dans les pharmacies. Elle a pour objectif de sécuriser l'élimination des Médicaments Non Utilisés, afin de préserver l'environnement et la santé publique.

Un autre acteur peut aussi agir contre certains mésusages, ce sont les scientifiques et plus particulièrement les infectiologues de la société de pathologie infectieuse de la langue française (SPILF) qui travaillent sur la réévaluation des durées de traitement afin de favoriser l'observance car comme l'a illustré cette étude dans quasiment un cas sur deux le patient arrête avant la fin car il se sent mieux ou encore oublie son traitement.

Les laboratoires eux aussi pourraient avoir un impact sur ce mésusage en proposant des conditionnements adaptés aux durées. En effet, aujourd'hui pour l'amoxicilline 1g par exemple il n'existe que des conditionnements de 14 ou de 8 comprimés (ou sachets) que très souvent les prescriptions sont de 1g, trois fois par jour pendant 7 jours soit 21 comprimés et le pharmacien se retrouve donc à délivrer des comprimés en plus car les conditionnements ne correspondent pas en posologie et en durée. Une expérimentation a déjà été mise en place sur la délivrance à l'unité, nous parlerons de celle-ci un peu plus loin.

Enfin que ce soit médecin, pharmacien, autorités de santé, sécurité sociale ou infectiologue il convient de sensibiliser le grand public sur l'antibiorésistance et ses conséquences car si l'on transpose les chiffres de cette étude à la population on peut considérer qu'une personne sur deux ne serait pas au courant de ce concept qui est pourtant largement médiatisé.

### **Critiques :**

Cette étude ne contient qu'une centaine de participants ce qui est infime par rapport à la population française mais elle peut quand même permettre d'illustrer cette partie et de mettre en lumière un aperçu des habitudes de chacun.

Il ne semble cependant pas y avoir de biais de sélection car la diffusion via les réseaux sociaux s'est faite spontanément, sans sélection des répondants.

Il peut cependant y avoir un biais de confirmation car les questions pour la plupart sont à choix multiples et la lecture de certaines réponses est susceptible d'influencer le participant.

#### **4.1.2. Conséquences : les impasses thérapeutiques**

Les impasses thérapeutiques sont des situations qui surviennent chez les patients lorsque tous les traitements envisageables de leur maladie se sont révélés inefficaces, en l'occurrence dans le cas d'une antibiothérapie on va parler d'impasse thérapeutique lorsque tous les antibiotiques présent sur le marché et efficaces sur la bactérie en question ont été testés sans amélioration thérapeutique. Ce sont les bactéries pandrug-résistantes qui sont responsables de ces impasses thérapeutiques.

Avec l'antibiorésistance, la consommation "des classes de réserve" augmente: en particulier, à l'hôpital pour des antibiotiques tels que les carbapénèmes et la colistine et en ville, pour l'association amoxicilline + acide clavulanique, les céphalosporines de 3ème génération et les quinolones. Ces 2 classes sont particulièrement concernées par l'émergence de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques, d'où la nécessité de sensibiliser à nouveau les prescripteurs à distinguer les antibiotiques de première ligne des molécules dont l'utilisation doit impérativement être limitée.

Les bactéries multi-résistantes ou BMR ne sont donc pas les plus inquiétantes. Les souches hautement résistantes émergentes sont autrement plus menaçantes. En effet, contre elles, mêmes les carbapénèmes restent inefficaces. Pour lutter contre ces infections, des antibiotiques anciens, abandonnés il y a 20 ou 30 ans vont être utilisés comme la colistine par exemple. La colistine est un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines, du groupe des polymyxines E. Elle est polycationique, à la fois hydrophile et lipophile ainsi ses sites polycationiques interagissent avec les groupes phosphates des lipopolysaccharides de structure de la membrane externe des bactéries à Gram négatif ce qui augmente la perméabilité membranaire et provoque la fuite du contenu intracellulaire d'où la mort de la bactérie. Elle doit être administrée par voie intraveineuse car elle n'est pas absorbée lorsqu'elle est prise par voie orale.

Cependant les bactéries pour lesquelles « on ne peut rien » sont exceptionnelles mais le risque est réel car certaines souches telles que les entérobactéries multirésistantes possédant une New Delhi métallo-bêta-lactamase, et *E. coli* et *Salmonella enterica* présente dans des aliments et chez des animaux producteurs de denrées alimentaires, ont été découverte résistantes à la colistine. Lorsqu'ils surviennent, ces cas concernent à plus de 30% à 50% des souches de certaines entérobactéries, comme *K. pneumoniae*.

Cette situation permet, conformément à l'éthique médicale, d'inclure les malades en impasse thérapeutique dans des essais cliniques de phase I. Ils peuvent également recevoir, à titre compassionnel, des médicaments n'ayant pas reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM), mais susceptibles d'améliorer leur état de santé.

Vis-à-vis de ce risque, l'ANSM a publié une liste des antibiotiques de dernier recours. Dans cette liste on retrouve deux catégories, ceux actifs sur les cocci à Gram positif : la daptomycine, les glycopeptides, le linézolide et le tédizolide, la deuxième catégorie concerne ceux actifs sur les bactéries à Gram négatif : la colistine injectable, la tigécycline, les phénicolés et les pénèmes, ces derniers étant aussi fortement suspectés d'être des générateurs de résistances bactériennes. En 2016 (parution de la liste en 2017), la fosfomycine injectable a quant à elle était reclassée dans une troisième catégorie, celle des antibiotiques de dernier recours actifs sur les bactéries à gram positif et négatif.

## 4.2. Impact économique de la résistance

En décembre 2018 sont sortis les résultats de la première étude <sup>[25]</sup> réalisée sur les coûts supplémentaires de la résistance aux antimicrobiens en soins hospitaliers pour les patients hospitalisés en France. Cette étude a été réalisée selon les données de l'assurance maladie.

Cette étude de l'ANSM a montré que la surconsommation d'antibiotique en France par rapport à nos voisins européens engendre une dépense supplémentaire pour le système de santé français qui varie de 70 à 440 millions d'euros par an. L'antibiorésistance a également un impact sur les économies de nos pays.

La menace que représentent les infections bactériennes résistantes aux traitements antibiotiques dans le monde, en particulier dans les pays les plus pauvres, serait susceptible de provoquer d'ici 2050 un impact financier comparable à la crise financière de 2008 selon une étude de la Banque mondiale publiée en 2016. Les projections économiques de la banque mondiale indique que si rien n'est fait le produit intérieur brut (PIB) mondial pourrait diminuer chaque année de 1,1 à 3,8 %, en raison de l'impact de cette crise sanitaire sur le commerce mondial, le coût des soins de santé et sur l'élevage.

Des ressources financières et des moyens humains supplémentaires devront donc être engagées pour traiter les patients souffrant de résistance aux antibiotiques (matériel, coût de la prise en charge, traitements...). Les complications engendrées par l'antibiorésistance pourraient coûter en moyenne jusqu'à 3,5 milliards dollars par an au niveau mondial.

Les chercheurs et médecins ont introduit le concept de « superbug » (super-microbe), redoutant l'apparition possible, partout, à tout instant, d'un micro-organisme dévastateur résistant à tous les médicaments connus à ce jour, et la recrudescence d'épidémies. C'est dans ce contexte que de nombreuses mesures ont été mises en place et que les institutions se sont organisées.

### 4.3. Stratégies de bon usage des antibiotiques

Le bon usage des antibiotiques passe essentiellement par ce que l'on appelle « les 4B » : la bonne indication, la bonne molécule, à la bonne dose et pour la bonne durée.

Chaque prescription d'antibiotique doit être réfléchie, en mettant en balance d'une part les effets bénéfiques à court terme pour le patient, objectif prioritaire s'il est effectivement atteint d'une infection bactérienne et d'autre part les effets néfastes pour le patient sur ses flores commensales et pour l'écologie bactérienne par la sélection de bactéries multi résistantes.

Par ailleurs quelques principes généraux <sup>[26]</sup> et simples doivent être respectés et connus :

- Le lavage des mains avec un savon ou l'utilisation d'une solution hydro-alcoolique participent à la réduction de la transmission manu portée des micro-organismes.
- Toute fièvre n'est pas d'origine infectieuse.
- La plupart des infections étant virales, il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique en cas de fièvre isolée.
- L'antibiotique n'a pas d'effet immédiat sur les symptômes à type de fièvre et douleur qui nécessitent le plus souvent un traitement symptomatique.
- Un antibiotique peut avoir des effets indésirables individuels de toxicité d'organe ou d'allergie.
- Les allergies vraies aux antibiotiques sont rares et peu documentées.
- Un antibiotique a toujours un impact sur l'écologie des flores commensales (flore microbienne du tube digestif, des voies respiratoires, de la muqueuse vaginale et de la peau).
- Le patient doit être informé de l'évolution naturelle de sa maladie, qu'il y ait ou non prescription d'un antibiotique.

Pour les prescripteurs aussi des conseils de prescription ont été énoncés par l'ANSM. L'agence précise en effet que la prescription d'un antibiotique repose sur différents points :

- **un diagnostic précis**, avec un recours aux tests rapides d'orientation diagnostique <sup>[27]</sup> (TROD) si possible, sinon sur un traitement probabiliste en se référant à l'étiologie bactérienne la plus probable ;

- **les caractéristiques du patient** : âge (enfant et personnes âgées), poids, fonction hépatique et rénale (clairance de la créatinine chez la personne âgée), fragilité (diabète, déficit immunitaire), grossesse et allaitement ;
- le choix d'un antibiotique ayant **le spectre le plus étroit possible** ;
- une **durée de traitement** <sup>[28]</sup> **la plus courte possible** afin d'éviter la sélection de souches résistantes.

En plus de ces instructions des préconisations ont été émises telles que le fait de privilégier la voie orale, de respecter les posologies et les durées de traitement préconisées, d'évaluer l'efficacité du traitement antibiotique sur les symptômes entre 48 et 72 heures après le début du traitement et d'informer le patient sur l'importance de respecter la posologie et la durée du traitement. Cette dernière préconisation est aussi du ressort du pharmacien lors de la délivrance.

- Préserver l'efficacité de certains antibiotiques

Trois antibiotiques (ou familles d'antibiotiques), particulièrement générateurs de résistances bactériennes, sont concernés par des directives de prescription encore plus strictes. Il s'agit de l'association amoxicilline-acide clavulanique, des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, orales ou injectables, notamment la ceftriaxone ainsi que des fluoroquinolones.

Il n'y a pas lieu, en général, de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention. L'amoxicilline seule, à dose adaptée est le plus souvent suffisant.

Il n'y a pas lieu non plus de banaliser la prescription de céphalosporines qui favorisent l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Leur prescription doit être modérée dans le respect de leurs indications.

Enfin, il n'y a pas lieu de prescrire une fluoroquinolone dans les situations où d'autres antibiotiques peuvent être utilisés. Il est conseillé de ne pas réitérer une prescription de fluoroquinolone suivant une précédente utilisation de cette classe dans les 6 mois pour une infection urinaire ou les 3 mois pour une infection respiratoire.



- Antibiorésistance et voyages

Il est également recommandé de questionner le patient sur ses voyages récents. En effet, il a été montré qu'un voyage effectué depuis moins de 3 mois dans l'une des trois principales régions intertropicales (Amérique latine, Afrique subsaharienne et surtout Asie) la moitié des voyageurs étaient porteurs d'une entérobactérie multi résistante à leur retour. La fréquence d'acquisition d'une bactérie résistante est plus élevée après un voyage en Asie (72 %) qu'en Afrique (48 %) ou Amérique latine (31 %) [29]. La prise d'antibiotiques ou la survenue d'une diarrhée pendant le voyage sont associées à un risque plus élevé d'avoir acquis une bactérie résistante. Ce risque dépend également du type de voyage réalisé et de ses conditions.

Il s'agit ici généralement de portage asymptomatique et non d'infection. Le risque principal est de transmettre cette bactérie résistante et de contribuer ainsi à la diffusion de la résistance aux antibiotiques, en particulier lors d'une hospitalisation. Une étude rapporte par contre que la durée de portage est limitée dans le temps : seulement 5 % des personnes étaient toujours porteuses 3 mois après leur retour. En cas d'hospitalisation dans un établissement suivant une hospitalisation à l'étranger dans un délai d'un mois à un an il est recommandé de prendre les précautions d'hygiène nécessaires et de prévenir le personnel médical et soignant.

#### **4.4. Les institutions et référentiels**

De nombreux référentiels existent en ce qui concerne le bon usage des antibiotiques afin d'éviter au maximum l'antibiorésistance.

En premier lieu et comme pour tout médicament, le référentiel de base reste le résumé des caractéristiques du produit ou RCP, celui-ci faisant parti du dossier d'autorisation de mise sur le marché ou AMM, on parle ainsi de référentiel d'usage. Les informations et les données scientifiques étant évolutives, le praticien devra aussi se baser sur d'autres référentiels plus spécifiques.

Parmi les référentiels plus spécifiques on peut retrouver celui de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ou SPILF qui est une association regroupant les professionnels de la santé intéressés par les maladies infectieuses et tropicales. Elle met en place des recommandations et agit de concert et sous l'égide de nombreuses autres institutions telles que le centre d'appui pour les infections associées aux soins en Nouvelle Aquitaine (CPias) ou le réseau de prévention des infections associées aux soins qui est le réseau national de prévention des infections associées aux soins, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ou l'institut de veille sanitaire (INVS).

A la suite des recommandations du Comité d'Experts de la Standardisation biologique de l'OMS, la Société Française de Microbiologie a créé un Comité de l'Antibiogramme (CA-SFM) chargé de déterminer les valeurs critiques qui délimitent les catégories cliniques (antérieurement catégories thérapeutiques) et de proposer un guide pour la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques en association avec l'European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) comme présenté en Annexe 4. Les valeurs critiques définies pour les concentrations et les diamètres des zones d'inhibition, ainsi que les recommandations spécifiques à certaines espèces ou à certains groupes d'antibiotiques y sont alors publiées.

L'observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique ou OMEDIT de la région Grand Est a quant à lui mis en place le réseau AntibioEst et met à disposition des prescripteurs des référentiels de juste prescription comme « antibioguide » pour la prescription en établissement de santé, « antibio'dentaire » qui est le référentiel pour les soins dentaires et antibioville qui est le référentiel pour la médecine de ville.

## 4.5. Les plans santé

Le premier plan national <sup>[30]</sup> pour préserver l'efficacité des antibiotiques était le plan Kouchner (ministre de l'époque) et a duré de 2001 à 2005. Son consensus était le suivant « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soin » et il fut popularisé par son slogan « Les antibiotiques, c'est pas automatique ! ». Ce premier plan de réduction de la consommation d'antibiotiques en ville avait permis une diminution significative de la consommation d'antibiotiques de 33.4 doses définie journalière ou DDJ (unité définie par l'OMS pour la comparaison de consommation de médicaments entre différentes populations) en 2000 à 27.1 DDJ en 2004, soit près de 19% de moins.

Le second plan 2007-2011 était plutôt fondé sur la pédagogie et l'autorégulation des professionnels et comportait quant à lui cinq propositions plus concrètes, se rapprochant des stratégies actuelles :

1) Avoir une structure opérationnelle en 3 niveaux avec une commission des anti-infectieux (CAI), une équipe opérationnelle en infectiologie (EOI) et un correspondant en antibiothérapie dans chaque service

2) Une aide à la prescription avec : des référentiels et recommandations ainsi qu'une mise à disposition des informations, en particulier épidémiologiques

3) Un encadrement de la prescription avec : un « formulaire » et liste des antibiotiques « sous contrôle », des ordonnances spécifiques nominatives; le cas échéant limitatives et une réévaluation des traitements à J2-3 et à J 7

4) Une politique d'évaluation

5) Une formation à tous les niveaux

Le plan suivant de 2011 à 2016, était un plan national d'alerte sur les antibiotiques et comportait un axe principal : « Pour une juste utilisation des antibiotiques ». Cet axe décliné en mesures avait pour but de renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients. Les principales mesures étaient les suivantes :

- Améliorer les règles de prise en charge par les antibiotiques
- Informer et former les professionnels de santé
- Sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge par une information grand public

Ces deux derniers plans ce sont soldés par des échecs en termes de réduction de la consommation car celle-ci a augmenté de 3% entre 2005 et 2015 et en 2016, la DDJ était remontée à 30.3.

Au niveau vétérinaire aussi les actions se mettent en place : Écoantibio 2 est un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire qui s'étale actuellement sur quatre années, de 2017 à 2021. Ce plan se compose de quatre axes : développer les mesures de prévention des maladies infectieuses et faciliter le recours aux traitements alternatifs, communiquer et former sur les enjeux de lutte contre l'antibiorésistance sur la prescription raisonnée des antibiotiques et sur les autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses, mettre à disposition des outils d'évaluation et de suivi du recours aux antibiotiques ainsi que des outils pour leur prescription et leur administration responsables et s'assurer de la bonne application des règles de bon usage au niveau national, et favoriser leur adoption au niveau européen et international. Ce plan est orchestré par le ministère de l'agriculture et de l'alimentation qui met un point d'honneur sur la prévention, la formation et la communication, l'évaluation et le suivi ainsi que le bon usage à petite et grande échelle.

Toutes ces mesures font parties du concept « One Health » [31] créé au début des années 2000. Ce mouvement promeut une approche intégrée, systémique et unifiée de la santé publique, animale et environnementale à l'échelle locale, nationale mais aussi mondiale c'est pourquoi ce concept est souvent élargi au titre de « One Health, one world » soit un « un monde, une santé » [32]. L'un des thèmes principaux de ce concept est l'antibiorésistance. Les plans santé tant au niveau humain que vétérinaire sont donc important à suivre et développer mais les antibiotiques pouvant aussi se retrouver dans l'environnement via les déjections ou les déchets ménagers par exemple, il faut aussi surveiller et contrôler les ressources environnementales comme l'eau. Cette approche permet ainsi une vision globale de la lutte contre l'antibiorésistance et ainsi hôpitaux, médecines de ville, pratiques vétérinaires et environnements sont étroitement liés.

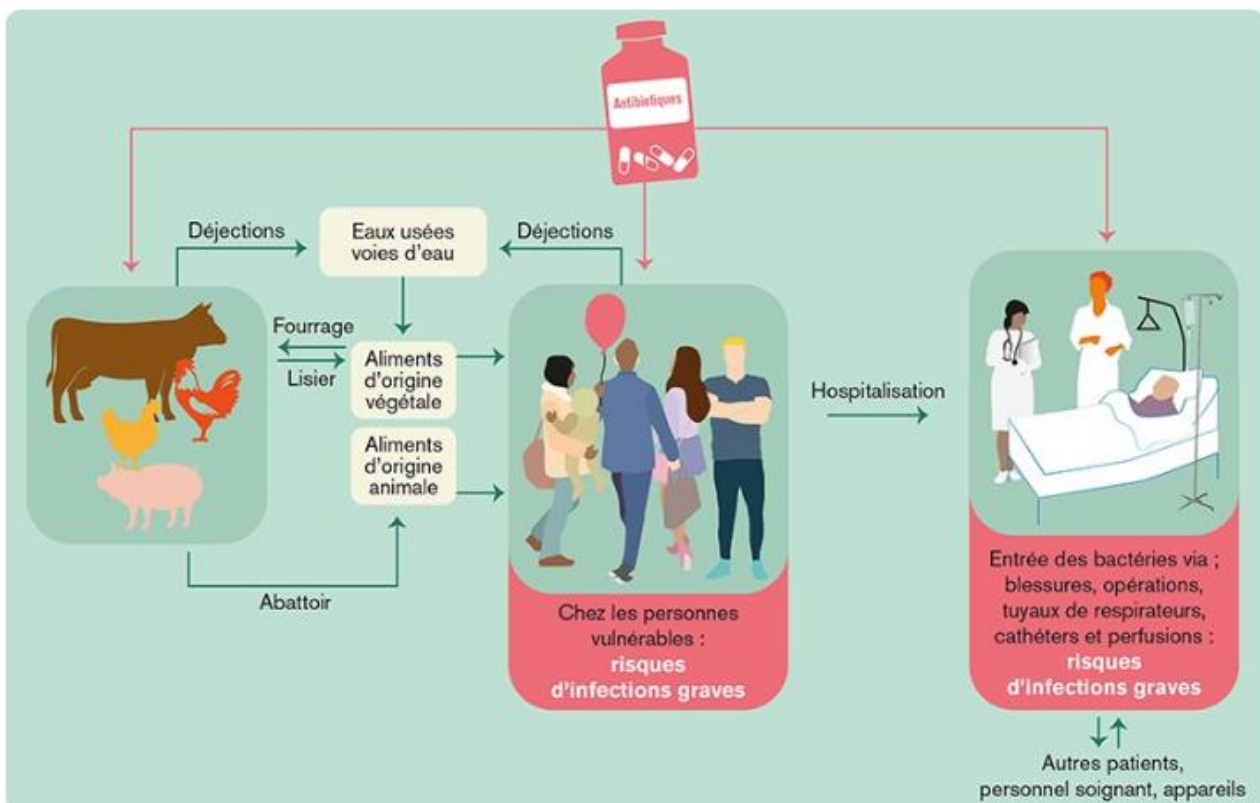


Figure 18 Comment les bactéries résistantes se propagent (Inserm, Résistance aux antibiotiques, 2017)

## 5. Les stratégies d'amélioration

### 5.1. Exemples de mesures mises en place

#### 5.1.1. Tests rapide d'orientation diagnostic

Le Test Rapide d'Orientation Diagnostique de l'Angine (TROD Angine) est le seul moyen d'affirmer qu'une angine est bactérienne et nécessite alors la prescription d'antibiotiques. En effet, les angines sont d'origine virale dans 75 à 90 % des cas chez l'adulte, et 60 à 75 % chez l'enfant, et aucun signe clinique ni symptôme n'est spécifique de l'angine bactérienne à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA), la plus fréquente. Aussi, dans le cadre de son programme de santé publique pour le bon usage des antibiotiques, l'assurance maladie fournie gratuitement depuis 2002 aux médecins le nécessaire pour le TROD Angine. D'abord adressé aux médecins généralistes, aux pédiatres et aux ORL pour leur activité à titre libérale, la diffusion du TROD Angine a depuis été étendue aux établissements de soins en 2007 et centres de santé en 2015. Depuis 2014, le nombre de TROD Angine distribués par l'assurance maladie a fortement augmenté : +28%. En 2017, 39,7% des médecins généralistes ont commandé des TROD Angine versus 30,5 % en 2014. Le TROD Angine constitue un complément indispensable de l'examen clinique, permettant de limiter la prescription des antibiotiques aux seuls cas nécessaires. Les efforts doivent être poursuivis pour augmenter son utilisation qui contribue au meilleur usage des antibiotiques.

Depuis le 18 septembre 2019, a été signé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance maladie, l'union des syndicats de pharmaciens d'officine et la fédération des syndicats pharmaceutiques de France, l'avenant 18 à la convention pharmaceutique relatif aux tests d'orientation diagnostique et ce texte fixe la rémunération des pharmaciens pour la réalisation de ces TROD à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2020. La réalisation de ce test diagnostique représente donc une nouvelle mission de santé publique du pharmacien au même titre que la vaccination ou que les bilans partagés de médication.

#### 5.1.2. « Antibioclic »

L'outil « antibioclic » <sup>[33]</sup> de l'OMEDIT grand-est est un outil d'aide à la décision thérapeutique en soins primaires, c'est un site à usage des professionnels de santé et dont le contenu suit les dernières recommandations françaises en vigueur. En allant sur ce site il suffit pour le praticien de sélectionner le domaine anatomique d'intérêt.



Figure 19 Moteur de recherche sur l'outil « Antibioclic » (Antibioclic, page d'accueil, 2019)

A la suite de cette sélection le praticien tombe sur une page avec des données cliniques, des définitions et différents autres rappels avec notamment la nécessité de pratiquer des tests si besoin, ainsi que l'énumération des critères d'hospitalisation. Le professionnel de santé doit ensuite répondre en cochant à une série de questions qui vont permettre d'affiner la pathologie et le profil du patient. En dernier lieu, après avoir rentré tous les critères l'outil va proposer une stratégie thérapeutique avec un traitement antibiotique mais aussi un traitement symptomatique s'il existe. Une rubrique intitulée « choix du comité antibioclic » est toujours proposée avec des conseils associés. L'outil antibioclic concourt donc à une utilisation rationnelle des antibiotiques mais reste un outil thérapeutique et n'offre en aucun cas une aide diagnostic.

Début 2018, cet outil s'est étendu à l'Île-de-France, devenant ainsi « antibioclic+ » en proposant ainsi des fonctionnalités supplémentaires s'articulant autour de 4 thématiques qui sont l'aide à la prescription, l'aide à la non prescription avec une délivrance de fiches d'informations à destination des patients en cas de non-prescription d'antibiotiques, une optimisation du parcours de soin avec un annuaire téléphonique direct des infectiologues exerçant à proximité ainsi que la possibilité de se former avec un système de e-learning et des lettres d'information régulières. Cet outil est disponible sur tout le territoire national en ce qui concerne l'aide à la prescription mais le reste des fonctionnalités reste pour l'instant limité à la région pilote grand Est et à l'Île-de-France.

## **5.2. Dispensation contrôlée : expérience de la dispensation à l'unité**

Comme constaté précédemment le mode de dispensation par boîte des antibiotiques amplifie grandement le mésusage et incite à l'automédication, amenant à un risque accru de développement des résistances <sup>[34]</sup>. C'est dans ce cadre que durant une année, de novembre 2014 à novembre 2015, que des pharmacies d'Ile-de-France, du limousin, de la lorraine et de la région PACA (Provence Alpes Côte d'Azur) ont remplacé les boîtes pré-emballées par la délivrance de comprimés à l'unité dans les quantités exactes prescrites.

Cet essai randomisé incluait 100 pharmacies et 1185 patients. Sur ces 100 pharmacies, 75 devaient délivrer le nombre exact de comprimés (délivrance à l'unité) tandis que 25 devaient garder le mode de dispensation classique, à la boîte. L'essai concernait les quatorze antibiotiques suivant : l'amoxicilline /acide clavulanique, le cefixime, la cefpodoxime, le cefotiam, la ciprofloxacine, l'enoxacine, la flumequine, l'ofloxacine, la levofloxacine, la lomefloxacine, la moxifloxacine, la norfloxacine, la pefloxacine et le thiamphenicol. Les résultats des patients ont été recueillis par téléphone et il leur a aussi été demandé leurs habitudes sur le recyclage des médicaments, l'automédication envisagée, la qualité des informations fournies par le personnel de la pharmacie et l'adhésion au traitement.

Les résultats<sup>[35]</sup> de cette étude ont mis en évidence plusieurs choses : premièrement, la dispensation à l'unité a permis de réduire de 9,9% le nombre de comprimés fournis passant de 23 comprimés en délivrance traditionnelle à 20 en délivrance à l'unité. Le deuxième point concerne l'automédication, en effet 17% des patients interrogés conservent leur antibiotique en post traitement et 10,7% d'entre eux le réutilise en automédication mais avec la délivrance à l'unité ce dernier chiffre pourrait être diminué de 1,9%. Le troisième point concerne le recyclage des traitements, 13,1% avouent ne pas recycler et jeter les antibiotiques restant dans les ordures ménagères mais sur ce dernier point il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de patients.



La conclusion de cette étude est à nuancer. La délivrance à l'unité permettrait tout d'abord d'effacer le déséquilibre entre prescriptions et emballages, générant ainsi des économies potentielles pour le système de santé, être plus écologique et éviter que des résidus d'antibiotiques se retrouvent dans l'environnement, ainsi que favoriser l'observance avec une simplification cognitive « la fin du traitement correspond à la fin de tous mes comprimés ». Ce dernier aspect se révélant important quand on sait que le non-respect du traitement antibiotique conduit à un échec thérapeutique, à une réinfection et un taux élevé de résistance bactérienne. Outre ces points positifs, quelques limites ont été mises en évidence dans cette étude : le reconditionnement des comprimés à l'unité représente en effet un coût pour le pharmacien mais aussi pour les industriels qui seraient en plus confrontés à une réflexion sur la traçabilité.

Cependant, la dispensation à l'unité fonctionne déjà dans de nombreux pays comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas, la République Tchèque ou les Etats-Unis et selon un rapport de novembre 2018, « *les difficultés transitoires de cette transformation ne doivent pas conduire à y renoncer et à la différer* ».

## **5.3. Stratégies de contrôle des BMR**

### **5.3.1. Vaccination**

Cette stratégie n'est certes pas une nouveauté mais est de plus en plus critiquée, les populations ayant « peur » des vaccins et notamment de leurs adjuvants tels que l'aluminium. Cependant, depuis le 1er janvier 2018 huit vaccinations <sup>[36]</sup>, auparavant recommandées sont devenues obligatoires pour les nouveaux nés : la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, les infections à pneumocoque, les infections invasives à méningocoque de séro groupe C, la rougeole, les oreillons et la rubéole ; soit un total de 11 vaccinations obligatoires avec la diphtérie, le tétanos et la polio. En tant que professionnel de santé, il est donc important de rappeler à la population le rôle de ces vaccins et le cadre dans lequel s'inscrivent ces vaccinations.

La vaccination est importante pour lutter contre la résistance bactérienne, en effet les vaccins peuvent contribuer à limiter la propagation de la résistance aux antibiotiques [37]. Un des exemples est celui des PSDP et de la vaccination anti-pneumococcique. En effet selon le dernier rapport du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) [38], en 2017, sept ans après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans le calendrier vaccinal des enfants de moins de 5 ans, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) dans l'échantillon étudié est de 30%. Ainsi, la diminution régulière de la proportion de PSDP au sein de l'échantillon étudié chaque année depuis 2003 (souches invasives les années paires, souches invasives et souches isolées d'otite moyenne aiguë les années impaires), après s'être stabilisée autour de 22%, est à nouveau en légère hausse depuis 2014 sans cependant atteindre les 50% présents avant la vaccination.

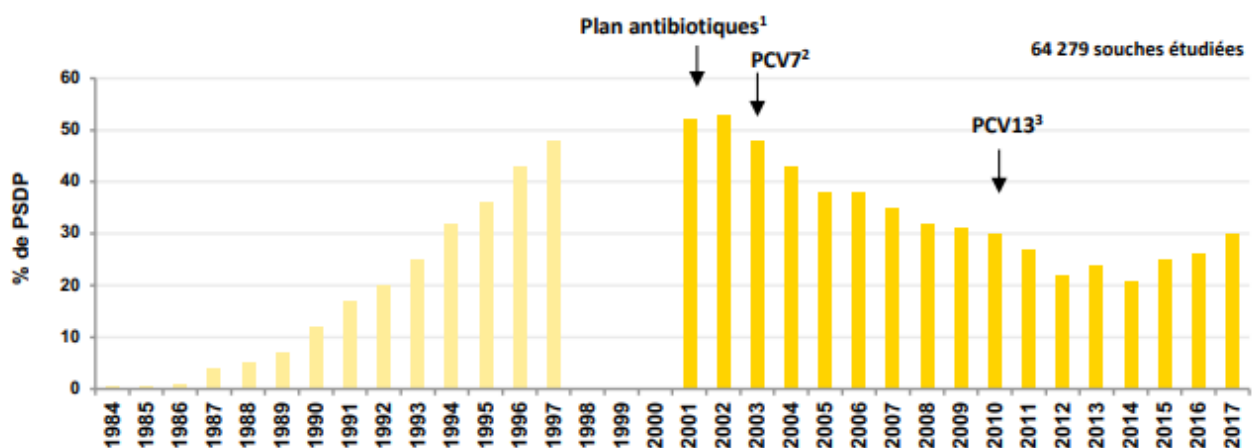


Figure 20 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP (Cnr-pneumo.com, 2019)

La recrudescence mondiale des maladies dues à des bactéries résistantes, à cause de l'usage excessif ou à mauvais escient des antibiotiques, est une préoccupation majeure en santé publique. Les infections résistantes sont plus difficiles et coûteuses à traiter et l'on n'en guérit pas toujours. La vaccination de l'homme et de l'animal est un moyen très efficace d'éviter les infections et donc de devoir recourir à des antibiotiques. Il est important de mieux utiliser les vaccins existants et d'en mettre au point de nouveaux pour combattre la résistance aux antibiotiques et réduire la morbidité et la mortalité évitables.

En étendant l'utilisation des vaccins existants, on réduira ainsi la consommation d'antibiotiques et le développement de la résistance. Les vaccins contre les virus, comme le virus grippal, ont aussi leur rôle à jouer, car les gens prennent souvent inutilement des antibiotiques lorsqu'ils présentent des symptômes, comme de la fièvre, qui peuvent être dus à un virus.

La mise au point et l'utilisation de nouveaux vaccins pour éviter les maladies bactériennes pourrait réduire davantage le développement des résistances, mais la création de nouveaux vaccins est un processus long et complexe, ce qui ne fait pas des vaccins une solution d'urgence.

### **5.3.2. Des nouveaux antibiotiques prometteurs, exemples**

Un nouvel antibiotique vient d'être créé et est issu d'une toxine bactérienne. Les chercheurs se sont en effet basés sur une protéine de staphylocoque doré, modifiée pour ne s'attaquer qu'aux bactéries. Une découverte importante, alors que nos antibiotiques sont de moins en moins efficaces en raison du développement de gènes de résistances chez les bactéries.

« Tout est parti d'une découverte fondamentale en 2011 », explique Brice Felden, directeur du laboratoire 'ARN régulateurs bactériens et médecine de Rennes dans la revue Plos Biology. « Nous nous sommes rendus compte qu'une toxine fabriquée par les staphylocoques dorés dont le rôle était de faciliter l'infection était également capable de tuer d'autres bactéries présentes dans notre organisme. Nous avons ainsi identifié une molécule qui possédait une double activité toxique et antibiotique. Nous nous sommes dit que si nous arrivions à dissocier ces 2 activités, nous serions capables de créer un nouvel antibiotique dépourvu de toxicité sur notre organisme ».

En collaboration avec l'équipe de Michèle Baudy Floc'h, chimiste au sein de l'institut des sciences chimiques de Rennes, une nouvelle famille de « peptidomimétiques » a été synthétisée. Comme leur nom l'indique, ces peptides sont inspirés du peptide bactérien naturel initial mais ont été raccourcis et modifiés. Sur la vingtaine de molécules créées, deux se sont avérées efficaces contre le Staphylocoque doré et les *Pseudomonas aeruginosa* résistants sur des modèles murins atteints de sepsis sévères ou d'infections cutanées. De plus, aucune toxicité sur les autres cellules et organes, que ce soit chez l'animal ou sur des cellules humaines n'a été observée. Ces nouveaux composés sont bien tolérés à leurs doses actives et même au-delà, et sont dépourvus de toxicité rénale, problèmes souvent rencontrés avec ce type de composés. « Nous les avons testés à des doses 10 à 50 fois supérieures à la dose efficace sans observer de toxicité » précise Brice Felden qui raconte par ailleurs « qu'il a fallu la contribution et l'imagination de l'équipe et de nos collaborateurs chimistes pour concevoir les molécules les plus actives possibles ». L'activité antibactérienne de ces peptidomimétiques est, en partie, due à la capacité de ses acides aminés non naturels à renforcer l'association de ces composés avec les membranes des bactéries infectieuses. Cette forte liaison induit une perméabilité de la membrane et entraîne la mort des bactéries. Ces nouvelles molécules représentent des candidats prometteurs au développement de nouveaux antibiotiques, pouvant apporter des traitements alternatifs à la résistance aux antimicrobiens.

En parallèle de cela, depuis 2015 moins d'une dizaine d'antibiotiques ont vu le jour ou ont été réintroduit <sup>[39]</sup>. Parmi eux, un seul a une action sur les bactéries gram négatif, il s'agit de la témocilline, antibiotique ancien, connu sous le nom commercial de Negaban®. La témocilline possède un spectre étroit contre les entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, ...), les bactéries non-fermentaires telles que *Burkholderia cepacia* mais aussi contre *Neisseria*, *Haemophilus* et *Pasteurella*. C'est une pénicilline possédant une bonne stabilité face aux bêta lactamase notamment grâce à son groupe 6-alpha-methoxy. Cet antibiotique possède une AMM par reconnaissance mutuelle de l'AMM belge, et est indiqué chez les adultes et les enfants pour le traitement des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) ainsi que pour les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies. La témocilline se présente sous forme de poudre pour solution injectable ou pour perfusion. Cette molécule s'avère être une alternative très favorable aux carbapénèmes sur les infections documentées à BLSE et possède en plus de cela un faible impact écologique.

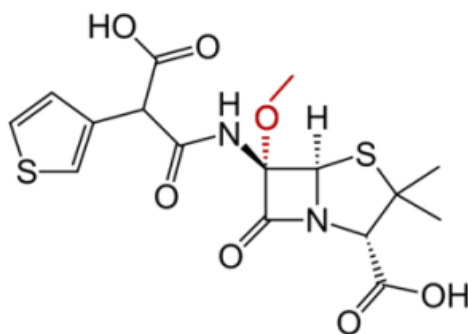


Figure 21 Spectre de la témocilline (*Cpias Auvergne Rhône alpes, Nouveaux antibiotiques, 2019*)

En ce qui concerne les nouveaux antibiotiques agissant sur les bactéries gram positif nous pouvons citer :

- La ceftaroline de son nom commercial Zinforo®, qui est un antibiotique injectable qui possède son AMM dans les infections de la peau et des tissus mous. Cet antibiotique a une affinité élevée pour mecA et pour le *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline. Il est actuellement en phase d'essai clinique sur les bactériémies et endocardites.
- Le ceftobiprole de son nom commercial Zeftera®, est un antibiotique actif sur les staphylocoques résistants à la méticilline
- Le tédizolide qui agit par blocage du complexe d'initiation ribosomal par fixation sur la sous-unité 50S. Il est toujours en essai de phase III pour les infections pulmonaires nosocomiales mais possède cependant une AMM dans les infections de la peau et parties molles.
- La ceftolozane associée au tazobactam commercialisée sous le nom de Zerbaxa®, possède une activité anti-pyocyanique et son large spectre inclus aussi les entérobactéries sécrétrices de BLSE. Une des perspectives envisagée est l'utilisation de cette association dans les sepsis sévères.
- La ceftazidime associée à l'avibactam, le Zavicefta® est indiqué dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites, des pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique mais aussi dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
- L'éravacycline
- La plazamycine

Toutes ces nouvelles molécules <sup>[40]</sup> sont et doivent rester des molécules de dernier recours, lorsque toutes les autres options thérapeutiques ont été testées et ont échouées.

### **5.3.3. Reformulation des antibiotiques**

Lors de mon cursus pharmaceutique, j'ai eu l'opportunité d'effectuer un stage d'initiation à la recherche (SIR) dans le but de valider mon master 1 en recherche, stage que j'ai effectué au sein du laboratoire de microbiologie fondamentale et pathogénicité UMR-CNRS 5234 aux côtés du professeur Arpin Corinne. Lors de ce stage j'ai travaillé sur un projet de nano-encapsulation d'un antibiotique en collaboration avec le docteur Kauss Tina et Marine Juanel (étudiante en master 2) de l'équipe de galénique et de biopharmacie du laboratoire ARNA, INSERM U1212, CNRS 5320. Dans ce projet, j'ai dû mettre en place des expériences afin de montrer une différence d'activité antibactérienne entre une molécule d'antibiotique « classique » et une molécule d'antibiotique reformulé. La reformulation aurait pour but de trouver une alternative à la forme injectable (valable pour l'antibiotique étudié), d'obtenir une forme à libération prolongée (LP), de mieux cibler l'infection, de diminuer les doses administrées en ayant des effets similaires et d'améliorer la stabilité, l'objectif ultime étant de palier au fléau de la résistance et ainsi augmenter l'efficacité.

### **5.3.4. Bactériocines, phagothérapie, peptides antimicrobiens**

La progression de l'antibiorésistance parmi les bactéries rencontrées en pathologie infectieuse et le manque criant de nouveaux antibiotiques susceptibles de la combattre rendent indispensable la recherche d'autres approches thérapeutiques.

Parmi celles-ci, l'utilisation des bactériophages <sup>[41]</sup> (virus de l'environnement infectant naturellement les bactéries) est une des solutions les plus prometteuses. L'utilisation de ces virus est nommée la phagothérapie <sup>[42]</sup>. Le principe réside en l'utilisation de virus bactériophages lytiques (aussi appelés phages) afin de traiter certaines maladies infectieuses d'origine bactérienne. Cette technique était largement utilisée avant l'apparition des antibiotiques puis a été abandonnée au profit de l'antibiothérapie, or depuis l'émergence des bactéries multi résistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques efficaces un regain d'intérêt s'est présenté. Dans ce contexte, une des spécificités des bactériophages est importante : elle réside dans le fait que les bactériophages ont une activité beaucoup plus spécifique que la plupart des médicaments tels que les antibiotiques. En effet un phage lytique ne détruira qu'une seule souche bactérienne, voire plusieurs souches d'une espèce donnée, beaucoup plus rarement toutes les espèces des souches appartenant à un genre.

L'utilisation thérapeutique des bactériophages présente des avantages et des limites. Compte tenu de la rapidité de leur multiplication et du nombre de clones issus de chaque cycle lytique, il est logique d'attendre de la phagothérapie une bactéricidie intense et rapide. Celle-ci est en effet plus rapide que celle obtenue par les antibiotiques. Elle sera d'autant plus importante que les populations bactériennes sont élevées, à la différence des antibiotiques. Du fait de la spécificité des phages pour une espèce bactérienne donnée, la pression de sélection est sans doute réduite et leur impact sur les écosystèmes sera, en principe, limité. Par ailleurs, la résistance bactérienne aux phages est connue comme rare *in vivo* et surtout particulièrement labile. L'efficacité du produit à usage thérapeutique est ainsi espérée comme stable dans le temps. Dans la mesure où notre organisme héberge des phages, il n'y a pas de raison pour que la tolérance des solutions de phages à usage thérapeutique soit mauvaise, et l'expérience de plus de 80 ans d'utilisation renforce cette conviction.

Parmi les limites de la phagothérapie, dans la mesure où leur cible est la bactérie, il ne faut en espérer aucun bénéfice sur les infections fongiques, parasitaires et virales. Leur application chez l'Homme paraît limitée aux seules infections où le bactériophage peut être amené au contact de la bactérie. Tous ce qui nécessite l'injection de phages (septicémies, infections parenchymateuses) paraît voué à l'échec puisque les phages seront en principe détruits par le système immunitaire. De la même manière il ne faut en attendre aucun bénéfice sur les infections produites par des bactéries intracellulaires (tuberculose, légionellose par ex.) ainsi que les bactéries en phase de croissance lente (bactéries quiescentes), c'est-à-dire celles dont le métabolisme est ralenti, et qui sont protégées par un biofilm, elles seraient théoriquement moins sensibles à l'action du bactériophage. Néanmoins, les seules utilisations thérapeutiques occidentales rapportées décrivent un usage compassionnel sur des bactéries à l'origine d'infections chroniques donc en phase de croissance lente.

Le plus préoccupant est l'absence de cadre réglementaire quant à l'usage de la phagothérapie, en effet les bactériophages n'existent pas aux yeux du législateur : ce ne sont ni des médicaments, ni des organes, ni des tissus, ni des vaccins, ni des dispositifs médicaux, ils ne sont pas reconnus par les autorités de tutelle, et ne seront donc pas remboursés par les assurances de santé.

En parallèle de ces phages, l'utilisation de bactériocines peut être proposée. En effet les bactériocines sont une famille de peptides ou protéines synthétisés naturellement par certaines bactéries. Une bactériocine consiste généralement en un composé protéique de 20 à 60 acides aminés.

Les bactériocines ne sont pas des antibiotiques mais elles possèdent des propriétés antibiotiques car elles peuvent être bactéricides, c'est-à-dire éliminer certains micro-organismes ou encore bactériostatiques, c'est-à-dire inhiber la croissance de certains micro-organismes. L'activité bactéricide ou bactériostatique est orientée contre certaines espèces proches de la souche productrice.



Les bactériocines jouent un rôle important dans la compétition entre souches bactériennes. Leur production semble stimulée par la présence de nombreuses bactéries dans le milieu de croissance (phénomène de Quorum Sensing). Certaines bactériocines ont un mode d'action lié à la membrane des bactéries. Elles se fixent à certains récepteurs membranaires et y provoquent la formation de pores. La membrane est ainsi rendue perméable à certains composés tels les ions, les molécules d'adénosine-tri-phosphate etc., ce qui est généralement létal pour la bactérie-cible. Elles sont généralement thermorésistantes et supportent de grands écarts de pH (2 à 10) mais sont sensibles à l'action de la plupart des protéases.

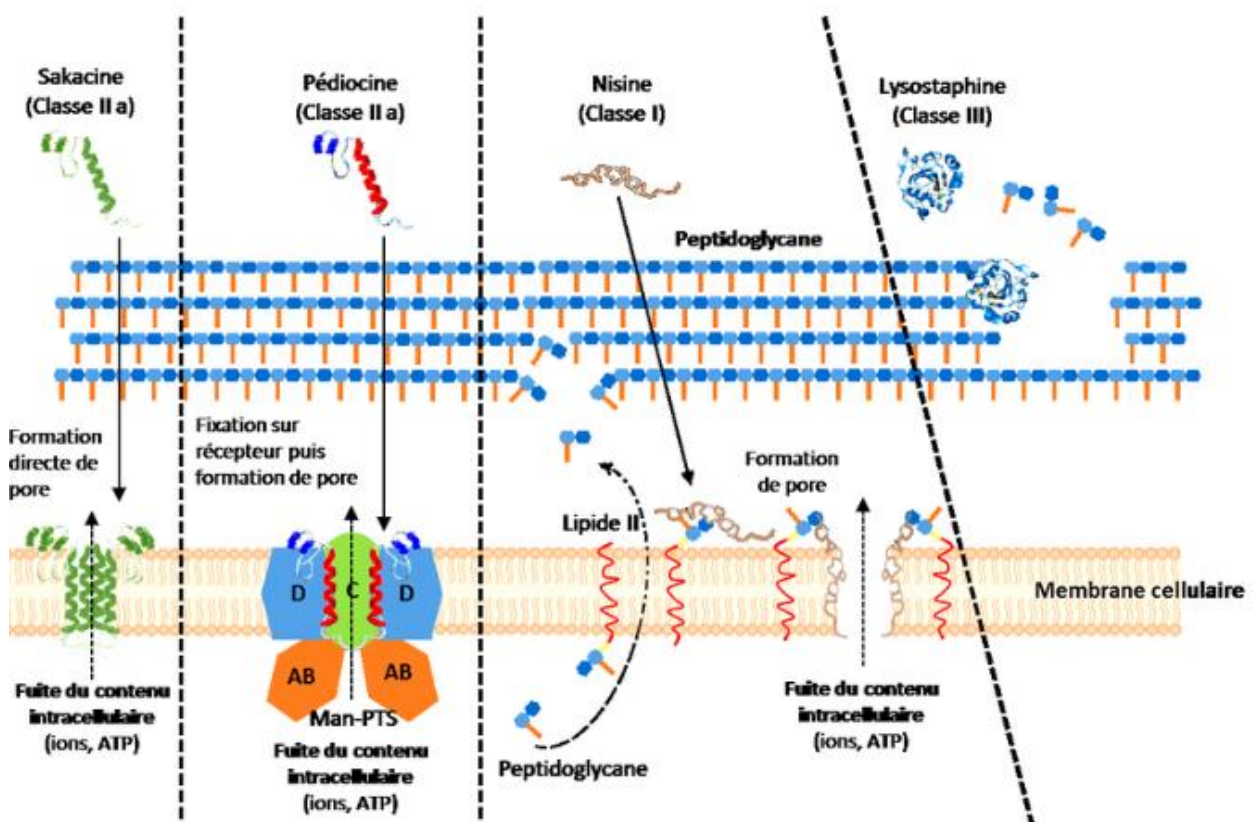


Figure 22 Mécanisme d'action des différentes bactériocines (*International journal of biological and chemical sciences, Les peptides antimicrobiens d'origine microbienne : cas des bactériocines Antimicrobial peptides from microbes: case of bacteriocins, 2019*)

Puisqu'elles agissent en règle générale sur la membrane cellulaire, les bactériocines ne sont généralement actives que contre les bactéries à Gram positif. Cependant, en situation de stress (pH bas, stress au froid ou à la chaleur, présence de chélateurs, absence d'ions métalliques, stress au sel...) certaines bactéries à Gram négatif sont sensibles à l'action de certaines bactériocines.

La première bactériocine a été découverte en 1925 par A. Gratia. Appelée la « Colicine », elle fut identifiée chez *E. coli*. Cependant, sa découverte fut éclipsée peu de temps après par celle du premier antibiotique, la pénicilline, qui était nettement plus efficace contre tous les types de bactéries.

La deuxième fut découverte en 1927. Nommée « Nisine » et produite par *Lactococcus lactis*, elle est utilisée de façon courante comme additif alimentaire (E234) pour la conservation de certains aliments, dont celle de la viande. Elle est par ailleurs la seule bactériocine pouvant légalement être utilisée comme agent de conservation. Mais les bactériocines sont aussi naturellement présentes dans un certain nombre d'aliments comme le saucisson par exemple.

Depuis leur découverte, près de 200 bactériocines qui diffèrent de par leur structure et leur mécanisme d'action ont été identifiées. La plupart d'entre elles ont comme caractéristique d'être très spécifiques envers les espèces bactériennes apparentées à celles qui les produisent. Cependant, certaines bactériocines possèdent une activité antimicrobienne plus vaste qui peut même s'étendre jusque chez le protozoaire, la levure, le champignon et le virus. Ainsi, en ajout à leur utilité dans le domaine agroalimentaire, les bactériocines ont aussi un immense potentiel dans le domaine médical.

Les bactériocines paraissent donc intéressantes dans la lutte contre l'antibiorésistance mais elles présentent cependant certaines limites. En effet, beaucoup de bactériocines d'intérêt ont une courte durée de vie chez l'humain. Il existe des moyens pour fabriquer synthétiquement des bactériocines hybrides ou de les modifier afin qu'elles soient capables de résister en augmentant leur stabilité. Par contre, de telles bactériocines sont très coûteuses à produire.

### **5.3.5. Les médecines douces : place de l'aromathérapie et de l'apithérapie**

#### **5.3.5.1. Les huiles essentielles**

Face à ce problème de résistance, une alternative fiable à l'usage des antibiotiques semble être les huiles essentielles encore appelées antibiotiques naturels. Les huiles essentielles ont deux modes d'action : un premier, direct, qui agit sur les microbes et une deuxième action, indirecte, dite " sur le terrain ".

Les huiles essentielles et leurs composants majoritaires se sont révélés efficaces dans le contrôle de la propagation de certains agents bactériens. Les propriétés antibactériennes des huiles essentielles <sup>[43]</sup> sont connues depuis longtemps et aujourd'hui, un bon nombre de publications ont confirmé leur effet bactériostatique et bactéricide contre des souches bactériennes pathogènes même parfois à de très faibles concentrations, en particulier les phénols (tels que le carvacrol, le thymol et l'eugénol), les alcools (tels que le linalool) et les aldéhydes (tels que le cinnamaldéhyde).

Parmi les exemples d'huiles essentielles antibactériennes on retrouve la menthe poivrée *Mentha piperita*, le romarin *Rosmarinus officinalis*, le basilic *Ocimum basilicum*, la lavande fine *Lavendula officinalis*, le cannelier de Ceylan *Cinnamomum verum*... Leur action antibactérienne dépend à la fois des composés majoritaires, des effets synergiques et/ou additifs et des composés mineurs qui y sont présents. Les mécanismes d'action des huiles essentielles sont divers mais restent moins clairs que ceux des antibiotiques. Beaucoup de mécanismes d'action sont attribués à l'interaction de composants des huiles essentielles avec les constituants de la membrane cellulaire. En effet, le caractère lipophile des molécules constituant les huiles essentielles les rend capables de pénétrer dans la double couche phospholipidique de la membrane cellulaire et de s'accumuler entre les phospholipides, entraînant des changements de conformation et éventuellement un manque de régulation de la membrane cellulaire, ce qui perturbe ainsi le transport membranaire des substances nutritives. Le transport membranaire peut aussi dysréguler la cellule via la perturbation du gradient ionique de deux côtés de la membrane cytoplasmique.

Concernant ce mécanisme, des bactéries ont su développer des stratagèmes pour le contourner. Les huiles essentielles de part leur caractéristique hydrophobe, constituent de véritables candidats qui peuvent affecter la biosynthèse des lipides, y compris les acides gras insaturés, et modifier ainsi la structure de la membrane cellulaire. Les différents composants des huiles essentielles peuvent également agir sur les protéines présentes dans les bactéries et peuvent affecter la division cellulaire. D'autres mécanismes ont aussi été mis en évidence comme la perturbation de la production d'ATP ou une action contre le quorum sensing bactérien qui est le système de communication bactérien perturbant ainsi la mise en place de systèmes de résistance.

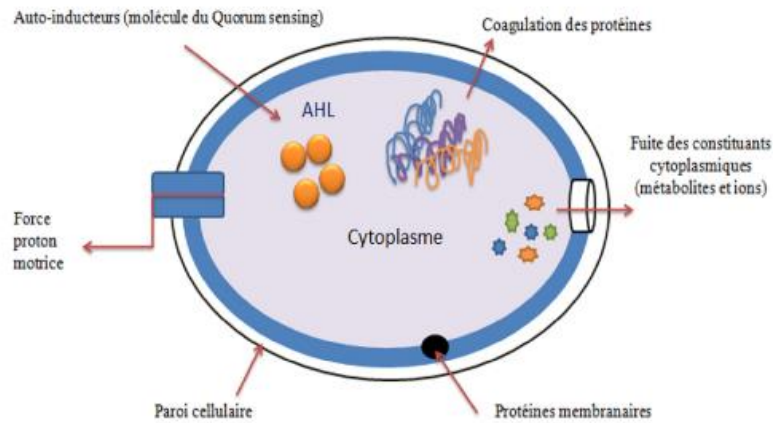


Figure 23 Mécanismes d'action des huiles essentielles sur la cellule bactérienne (*Phytothérapie : de la recherche à la pratique, Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries, 2019*)

Les huiles essentielles semblent alors prometteuses dans cette lutte contre l'antibiorésistance mais leur utilisation doit faire l'objet de précautions et les contre-indications doivent être connues, en effet elles sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 6 ans ainsi que chez les femmes enceintes, certaines le sont aussi chez les personnes souffrant d'épilepsie, chez les personnes hypertendues en citant comme exemple l'huile essentielle de romarin, ou encore chez les personnes atteintes de maladie rénale ou sous anticoagulants. La prise des huiles essentielles doit se faire en respectant un nombre de gouttes précis du fait de leur forte concentration, cette alternative doit donc être très encadrée et le pharmacien est là encore l'un des garants principal de cette bonne utilisation.

### 5.3.5.2. L'apithérapie : le miel de Manuka

Le miel de Manuka <sup>[44]</sup> est un miel provenant de Nouvelle Zélande et qui tient, avant toute chose une place importante dans la médecine traditionnelle Maori. Le manuka ou scientifiquement appelé *Leptospermum scoparium* est exclusivement d'origine Néozélandaise, on ne le trouve nulle part ailleurs car il est issu des fleurs d'arbres de manuka, plante dicotylédone qui appartient à la famille des myrtacées tout comme l'eucalyptus, le giroflier ou l'arbre à thé par exemple.



Figure 24 Fleur de manuka (*Plantes médicinales et actifs naturels, miel de manuka : un miel curatif unique au monde, 2019*)

Le miel est une substance complexe, qui agit par des effets physico-chimiques et permet de soigner les plaies surinfectées. Le miel de manuka ne déroge pas à cette règle et est composé de glucides (glucose et fructose), d'acides organiques (acides phénoliques, caféiques, syringiques, gluconiques et féruliques), d'acides aminés (acide aspartique, arginine, glycine, leucine, phénylalanine, tryptophane, acide glutamique, asparagine, histidine, lysine, proline, tyrosine, alanine, cystine, isoleucine, méthionine, sérine et valine), de minéraux (calcium, silicium, zinc, cuivre, phosphore, magnésium, potassium, fer, soufre), d'oligo-éléments (sélénium, béryllium et rubidium), de vitamines (bêta carotènes, provitamine A, vitamines B1 B3 B3 B5 B6 B9 ainsi que C et D) et de grains de pollens en quantité très importante, qui sont des marqueurs biologiques de la plante. De plus on retrouve aussi dans ce miel plusieurs facteurs antibactériens tels que les flavonoïdes, la quercétine, la lutéoline, l'isorhamnétine, le peroxyde d'hydrogène ou communément appelé « inhibine », le méthylglyoxal ou encore la défensine et certainement bien d'autres qui n'ont pas encore été étudiés.

Lors de la transformation du glucose du nectar par l'enzyme glucose oxydase sécrétée dans la salive de l'abeille, il se produit la libération d'acide gluconique responsable de l'acidité du miel (pH entre 3.5 et 4.5) et de peroxyde d'hydrogène, deux composés important pour l'activité antibactérienne.

En effet, le peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée a plusieurs usages : utilisée pure, c'est un antiseptique servant au nettoyage des plaies et étant actif contre certaines bactéries, mais utilisée diluée comme c'est le cas dans le miel ce pouvoir est perdu car inactivé par une enzyme catalase. Le professeur Molan a cependant évalué l'activité antibactérienne non peroxydique du miel de Manuka en mesurant l'activité comparée sur *Staphylococcus aureus*, d'un miel de Manuka avec des concentrations variables de phénol (5%, 10%, 15%, 20%) qui est un puissant anti-infectieux à large spectre, à l'aide d'un antibiogramme. C'est ainsi qu'il a pu déterminer une échelle des indices non peroxydiques et établir un indice appelé indice d'activité antibactérienne (IAA) ou unique manuka factor (UMF). Ainsi, le professeur Molan a mesuré le résultat (efficacité bactérienne) et non la cause de cette efficacité.

Les facteurs antibactériens du miel de Manuka ont donc été par la suite étudié afin de ne plus travailler sur les conséquences mais sur la cause et ces facteurs sont multiples : on peut tout d'abord parler de la viscosité due à la forte concentration en glucose du miel et de sa faible teneur en eau ce qui crée un effet osmotique. Cette viscosité « étouffe » les bactéries. Comme vu précédemment, le pH du miel étant très acide, certaines bactéries voient leur croissance freinée par ce facteur ce qui empêche leur prolifération. Il faut tout de même savoir que certaines bactéries sont dites acidophiles et peuvent donc se développer dans ce genre de milieu. De plus, la teneur et la richesse en flavonoïdes du miel de manuka lui confère comme pour tous les miels, entre autre, une activité antibactérienne. Plus tard, il a été mis en évidence une substance présente en grande quantité dans le miel de Manuka par rapport aux miels classiques lui procurant cette activité exceptionnelle, c'est le méthylglyoxal. Le méthylglyoxal est une substance dérivée de la glycolyse et est présent à des concentrations pouvant aller jusqu'à 800mg par kilos dans le miel de Manuka alors que dans les miels classiques sa concentration ne peut atteindre que 10 mg par kilos au maximum. Les propriétés antibactériennes du miel de Manuka résultent donc de plusieurs facteurs qui agissent en synergie.

<b>Facteurs antibactériens</b>	<b>Miel Classique</b>	<b>Miel de Manuka</b>
<i>Mécanique : viscosité</i>	√	√
<i>Physique : Acidité</i>	√	√
<i>Chimique : flavonoïde</i>	√	√
<b>Le méthylglyoxal</b>	1 à 10 mg/kg	<u>Jusqu'à 800 mg/kg</u>

Figure 25 Comparaison des facteurs antibactériens du miel classique et du miel de Manuka (*Formation Urgo, le miel de Manuka , 2019*)

Les miels commercialisés présentent ainsi les indices IAA ou UMF allant de 5+ à 18+ correspondants à des concentrations croissantes minimales en méthylglyoxal. Il est à noter que seuls les miels de Manuka contenant de fortes concentrations en méthylglyoxal agiront sur les bactéries communitaires.

En ce qui concerne les bactéries présentant des résistances le miel de Manuka a également fait ses preuves notamment sur des staphylocoques dorés résistants à la pénicilline lors d'infections de plaies post-opératoires mais aussi sur les entérocoques résistants à la vancomycine ou encore le *Pseudomonas aeruginosa* (Bacille pyocyanique), bactéries contre lesquels les options thérapeutiques semblent de plus en plus limitées.

## Conclusion

La résistance antibiotique est un sujet majeur et problématique de société, une menace sans frontières. Au fil des années, depuis l'émergence de la résistance et des bactéries multi-résistantes, des moyens de lutte ont été trouvés, le plus avancé et le plus connu aujourd'hui étant les inhibiteurs de bêta-lactamase en association avec les bêta-lactamines.

Ces résistances sont présentes dans tous les domaines : vétérinaires, hospitaliers mais aussi en ville, il est donc important que les professionnels de santé, les politiques mais aussi les patients se sentent impliqués.

Comme nous l'avons vu, les politiques ont mis en place des plans santé, des campagnes d'information et de prévention mais aussi des mesures de restriction notamment dans le monde vétérinaire afin d'agir dans cette lutte contre l'antibiorésistance.

Dans le milieu hospitalier aussi des moyens sont mis en œuvre, à l'aide d'indicateurs par exemple pour suivre l'utilisation des antibiotiques au sein des services ou bien pour suivre l'émergence de résistances.

En ce qui concerne la ville, là encore nous avons vu qu'il était possible d'agir. Tout d'abord par le prescripteur qui a, à sa disposition, des outils informatiques d'aide à la délivrance, des tests spécifiques à réaliser et des connaissances en terme d'infectiologie que tout praticien se doit de mettre à jour car les recommandations et indications sont en perpétuel évolution. Lors de la délivrance, le pharmacien doit à son tour faire preuve de vigilance mais aussi informer ses patients. La vigilance passe avant tout par une étape clé de la délivrance l'analyse de l'ordonnance, analyse accompagnée d'un questionnement au patient. L'information quant à elle passe par des moyens simples : les affiches de communication, rappeler au patient l'importance d'une antibiothérapie bien suivie, informer sur l'existence d'un réseau de recyclage tel que Cyclamed.



Au sujet de la recherche, le choix appauvri des thérapeutiques actuelles nous amène à nous tourner vers de nouvelles alternatives telles que les bactériocines exposées dans ce sujet ou encore vers des médecines plus ancestrales avec comme nous l'avons vu avec l'utilisation du miel de Manuka ou l'utilisation des huiles essentielles, certes plus compliquées à manipuler mais qui peuvent dans un futur proche exposer leur fort potentiel dans certaines infections pour lesquelles les impasses thérapeutiques sont plus que menaçantes.

Pour aller plus loin, les chercheurs explorent de nouveaux modèles. Dans ce cadre, des scientifiques de l'institut Pasteur ont développé une « nouvelle arme » qu'ils surnomment la grenade. En effet, il s'agit d'une toxine qui n'est libérée qu'en présence de molécules spécifiques de la bactérie pathogène, toxine grâce à laquelle ils ont créé des antibiotiques avec des « bombes génétiques programmées » spécifiques contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Encore en phase de recherche, cette alternative serait-elle une solution d'avenir ?

## Références bibliographiques

1. Universalis, Encyclopædia. *Antibiotiques - repères chronologiques*. Encyclopædia Universalis [en ligne]. Consulté le 9 février 2018. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques-reperes-chronologiques/>.
2. Acadpharm. *Dictionnaire médicale et pharmaceutique* [en ligne]. Consulté le 9 février 2018. Disponible sur : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>.
3. EurekaSanté par VIDAL. *Les critères de choix d'un antibiotique* [en ligne]. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/prescription.html>.
4. EurekaSanté par VIDAL. *Les familles d'antibiotique* [en ligne]. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/familles.html>.
5. Antibio-responsable, unis contre l'antibiorésistance. *Tableau antibiotiques* [en ligne]. Consulté en avril 2018. Disponible sur : <https://www.antibio-responsable.fr>
6. Laboratoire de bactériologie-hygiène CHU Rangueil Toulouse. *Antibiotique action*. Présentation M.Archambaud, 2009. Consulté le 25 mars 2019. Disponible sur : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb%20action%202009.pdf>.
7. Santé publique France. *Surveillance de la consommation des antibiotiques* [en ligne]. Rapport Invs 2018. Consulté le 26 octobre 2018. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques>
8. ANSM. Bien utiliser les antibiotiques : *Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015* [en ligne]. Rapport du 8 février 2016, 14 pages. Consulté en octobre 2018. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques>
9. Les Antibiotiques. *Les Antibiotiques - Accueil* [en ligne]. Consulté le 22 mars 2018. Disponible sur : <http://www.antibiotique.eu/>.

10. Planet-Vie. *Antiseptiques, antibiotiques, désinfectants: quelles différences?* [en ligne]. Publié le 29 septembre 2016, P.Combemorel. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur : <https://planet-vie.ens.fr/article/2236/antiseptiques-antibiotiques-desinfectants-queelles-differences>.
11. Laboratoire de bactériologie-hygiène CHU Rangueil Toulouse. *Evaluation de l'activité des antibiotiques*. Présentation, M.Archambaud le 17 mars 2009. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur: [http://www.medecine.upstlse.fr/pcem2/bacteriologie/Evaluation\\_activite\\_antibiotiques.pdf](http://www.medecine.upstlse.fr/pcem2/bacteriologie/Evaluation_activite_antibiotiques.pdf).
12. Cours de bactériologie, faculté de pharmacie Bordeaux. *Antibiogramme explication*. Consulté en juin 2018.
13. Calameo, livre électronique. *Pharmacocinétique, pharmacodynamie des antibiotiques* [en ligne]. Consulté le 27 mars 2019. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0000014385037394dfa58>.
14. Encyclopédie de l'environnement. *Les microbiotes humains: des alliés pour notre santé* [en ligne]. Consulté le 28 juin 2018. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>.
15. Antibio-responsable, Sanofi connect. *Escherichia coli (Colibacille)* [en ligne]. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/colibacille>.
16. Antibio-responsable, Sanofi connect. *Streptococcus pneumoniae (pneumocoque)* [en ligne]. Consulté le 1 avril 2019. Disponible sur : <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/pneumocoque>.
17. Santé publique France. *Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2017* [en ligne]. M.Sylvie, B.-C. Anne; publication 2018, 11 p. Consulté le 22 avril 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-France-en-2017>.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)* [en ligne]. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur : <http://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>.

19. Eureka Santé Vidal. *La résistance aux antibiotiques* [en ligne]. Consulté le 13 avril 2019. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/resistance-antibiotiques.html>
20. Institut Pasteur. *Résistance aux antibiotiques* [en ligne]. Mars 2017, mis à jour avril 2017. Consulté le 7 février 2018. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>.
21. RAL. *Test de résistance aux antibiotiques* [en ligne]. Publication 20 décembre 2017. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur : <https://ral-sa.com/2017/12/20/essais-rapid-pour-resistances-a-antibiotiques/>.
22. PubMed. *Épidémiologie mondiale des  $\beta$ -lactamases de CTX-M: changements temporels et géographiques du génotype*. Bevan et al. Août 2017. Consulté en novembre 2019. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541467>
23. Greenfacts. *Consensus Scientifique sur la résistance aux antibiotiques: causes, conséquences et moyens de la limiter* [en ligne]. Consulté le 7 février 2018. Disponible sur: <https://www.greenfacts.org/fr/resistance-antibiotiques/index.htm>.
24. Ministère de l'agriculture et de l'alimentation. *Questions / réponses : les antibiotiques à usage vétérinaire et l'antibiorésistance* [en ligne]. Consulté le 22 avril 2019. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/questions-reponses-les-antibiotiques-usage-veterinaire-et-lantibioresistance>.
25. Science direct. *Antibiotic misuse : How to evaluate the costs*. Article de presse, M.L Silva et al. Mars 2019, 10p. Consulté en avril 2019. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/journal/medecine-et-maladies-infectieuses>
26. Haute autorité de santé. *Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours*. Consulté le 25 avril 2019. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours).
27. Ameli Santé. *Test de diagnostic rapide de l'angine* [en ligne]. Publié le 31 janvier 2019. Consulté le 13 avril 2019. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/gironde/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-prevention/test-diagnostic-rapide-tdr-angine>

28. Solidarité Santé. *Boîte à outils pour le bon usage des antibiotiques* [en ligne]. Consulté en novembre 2019. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/professionnels-de-sante/article/boite-a-outils-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>
29. Centre Hospitalier alpes Léman. *Durée raccourcie de traitement antibiotique dans les infections*. L.Legout, infectiologue. Consulté le 22 avril 2019. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2015/2015-j-inf-rhoalpauv-tt-court-legout.pdf>
30. Infectiologie. *Plan antibiotique et cadre référent* [en ligne]. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-octobre-2017/cours-jeudi-12-oct/plan-atb-et-cadre-referent-crabaud.pdf>.
31. Centre Nationale de Recherches Scientifiques. *One Health. Ambitions, défis et difficultés d'une approche incontournable pour la santé*. [en ligne] Consulté en novembre 2019. Disponible sur : <https://inee.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/one-health-ambitions-defis-et-difficultes-dune-approche-incontournable-pour-la-sante>
32. OMS. *L'approche multisectorielle de l'OMS "Un monde, une santé"* [en ligne]. Consulté en novembre 2019. Disponible sur: <https://www.who.int/features/qa/one-health/fr/>
33. Antibioclic. *Antibioclic : Antibiothérapie rationnelle en soins primaires* [en ligne]. Consulté le 5 septembre 2019. Disponible sur: <https://antibioclic.com/>.
34. Vidal. *Expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques : résultats d'une étude de l'Inserm*. Consulté le 9 février 2018. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/22228/experimentation-de-la-dispensation-a-l-unite-des-antibiotiques-resultats-d-une-etude-de-l-inserm/>.
35. Plos one. *Les avantages attendus et inattendus de la distribution du nombre exact de pilules*. C.Treibich et al., publié le 19 septembre 2017. Consulté le 13 janvier 2019. Disponible sur : <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0184420&type=printable>.

36. Santé publique France. *Calendrier des vaccinations* [en ligne]. Consulté le 30 mai 2019. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>.
37. Organisation mondiale de la santé. *Pourquoi la vaccination est-elle importante pour lutter contre la résistance aux antibiotiques?* [en ligne]. Consulté le 6 mars 2018. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/vaccination-antibiotic-resistance/fr/>.
38. Centre National de Référence des Pneumocoques. *Rapport épidémiologique 2018* [en ligne]. Consulté en novembre 2019. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com>
39. Maladies infectieuses et tropicales, CHU de Nantes. *Nouveaux antibiotiques*. D.Boutoille. Consulté en juin 2019. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-nouveauxatb-boutoille.pdf>
40. AntibioGuide. *Les nouveaux antibiotiques* [en ligne]. Publié en 21 mars 2017. Consulté en juin 2019. Disponible sur : [http://www.antibiolor.org/?page\\_id=7094](http://www.antibiolor.org/?page_id=7094).
41. NCBI. *Bactériophages et phagothérapie : utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes*. Ravat F., Jault P., Gabard J., mars 2015, 8p. Consulté le 5 juillet 2019. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665175/pdf/Ann-Burns-and-Fire-Disasters-28-13.pdf>.
42. Institut Pasteur. *Phagothérapie: Les mécanismes d'action fondamentaux* [en ligne] Consulté le 6 mars 2019. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/phagotherapie-mecanismes-action-fondamentaux-decryptes>
43. Article research gate. *Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries*. Bouyahya et al., 15 mars 2017. Consulté en juillet 2019. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/profile/Abdelhakim-Bouyahya6/publication/31533578\\_Resistance\\_aux\\_antibiotiques\\_et\\_mecanismes\\_d%27action\\_des\\_huiles\\_essentielles\\_contre\\_les\\_bacteries/links/5bd609aba6fdcc3a8dab9937/Resistance-aux-antibiotiques-et-mecanismes-daction-des-huiles-essentielles-contre-les-bacteries.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Abdelhakim-Bouyahya6/publication/31533578_Resistance_aux_antibiotiques_et_mecanismes_d%27action_des_huiles_essentielles_contre_les_bacteries/links/5bd609aba6fdcc3a8dab9937/Resistance-aux-antibiotiques-et-mecanismes-daction-des-huiles-essentielles-contre-les-bacteries.pdf)
44. Le miel de Manuka, Dr Martine GARDENAL. Dans : le miel de manuka, éditions montagnole pages 17-23-35-49-51-55-71. Consulté en octobre 2019.

## **Table des annexes**

Annexe 1. Antibiotiques : familles, sous-familles, DCI et mécanismes d'action.....	95
Annexe 2. Liste des antibiotiques critiques de 2015 publiée par l'ANSM.....	97
Annexe 3. Exemple de recommandation pour le traitement d'une angine simple, disponible sur le Vidal.....	98
Annexe 4. Normes EUCAST : diamètres d'inhibition pour la souche E. coli ATC25922....	99
Annexe 5. Chiffres du rapport antibiotique de novembre 2018.....	101
Annexe 6. Chiffres de la cour des comptes.....	102

# Annexe 1. Antibiotiques : familles, sous-familles, DCI et mécanismes d'action

		FAMILLE		DCI
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ENVELOPPES BACTÉRIENNES	BÉTA-LACTAMINES	PÉNICILLINES	Pénicillines du groupe A	Amoxicilline Amoxicilline + Acide clavulanique Ampicilline Ampicilline + Sulbactam
			Pénicillines du groupe G ET V	Benzathine benzylpenicilline Benzathine pénicilline (forme long retard) Benzathine phenoxyméthylpenicilline Pénicillines G = benzylpenicilline sodique Pénicilline V
			Pénicillines du groupe M	Cloxacilline Oxacilline
			Carboxypénicillines	Ticarcilline Ticarcilline + Acide clavulanique
			Urédopénicillines	Pipéracilline Pipéracilline + Tazobactam
			Aminidopénicillines	Pivmécillinam
			Témocilline	
		CARBAPÉNÈMES	Ertapénem Imipénem + Cilastatine Méropénem	
		MONOBACTAME	Aztréonam	
		CÉPHALOSPORINES	Céphalosporines de 1 <sup>ère</sup> génération (C1G)	Céfador Céfadroxil Céfalexine Céfalotine Céfazoline Céfadine
				Céfamandole Céfoxime Céfuroxime sodique Céfuroxime axétil
			Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération (C3G)	C3G orales
		C3G injectables		Céfépime Céfotaxime Cefpirome Ceftazidime Ceftriaxone
		FOSFOMYCINE	Fosfomycine Fosfomycine trométamol	
GLYCOPEPTIDES	Teicoplanine Vancomycine			
LIPOPEPTIDE	Daptomycine			
POLYMYXINES	Polymyxine E ou colistine			
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES	AMINOSIDES		Amikacine sulfate Gentamicine Neomycine (associée) Nétilmycine Spectinomycine Streptomycine Tobramycine	
	MACROLIDES ET APPARENTÉS	MACROLIDES VRAIS	Amphotéricine B Azithromycine Clarithromycine Erythromycine Josamycine Midécamycine Roxithromycine	
		LINCOSAMIDES	Clindamycine Lincomycine	
		KÉTOLIDES	Télithromycine	
		SYNERGISTINES	Pristinamycine	
	PHÉNICOLS	Thiamphénicol		
	CYCLINES	Chlortetracycline Doxycycline Lymécycline Méthyltétracycline Minocycline Tigécycline		
	ACIDES FUSIDIQUES	Acide fusidique		
	OXAZOLIDINONES	Linézolide Tedizolid		
	INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES	QUINOLONES	QUINOLONES URINAIRES	QUINOLONES 1 <sup>ère</sup> GÉNÉRATION
FLUOROQUINOLONES				Énoxacine Loméfloxacine Norfloxacine
QUINOLONES SYSTÉMIQUES			FLUOROQUINOLONES	Ciprofloxacine Ofloxacine Péfloxacine
QUINOLONES ANTIPNEUMOCOCCIQUES		FLUOROQUINOLONES	Levofloxacine Moxifloxacine	
QUINOLÉINES		Hydroxyquinoléine		
MUPIROCINE	Mupirocine			
AUTRES	Rifamycine			



	FAMILLE		DCI
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE	SULFAMIDES		Sulfadiazine Sulfadiazine + Pyriméthamine Sulfaméthizol Sulfafurazole + Erythromycine Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (Cotrimoxazole)
	PRODUITS NITRÉS	NITROFURANES	Nitrofurantoinne Nituroxazide
NITRO-IMIDAZOLES		Métronidazole Ornidazole Tinidazole	
MÉCANISMES COMPLEXES OU MÉCONNUS	ANTITUBERCULEUX		Éthambutol Isoniazide Isoniazide + Rifampicine Pyrazinamide Pyrazinamide + Isoniazide + Rifampicine Rifabutine Rifampicine

( Source : antibio-resposable.fr, Heart T. Shears P. Atlas de poche de microbiologie. Médecine-Sciences-Flammarion. 2006.)

## Annexe 2. Liste des antibiotiques critiques de 2015 publiée par l'ANSM

### **Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes**

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- témocilline\*

\* *Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie*

### **Antibiotiques de dernier recours**

#### Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides\*\*
- linézolide, tédizolide

#### Vis à vis des bactéries à Gram négatif

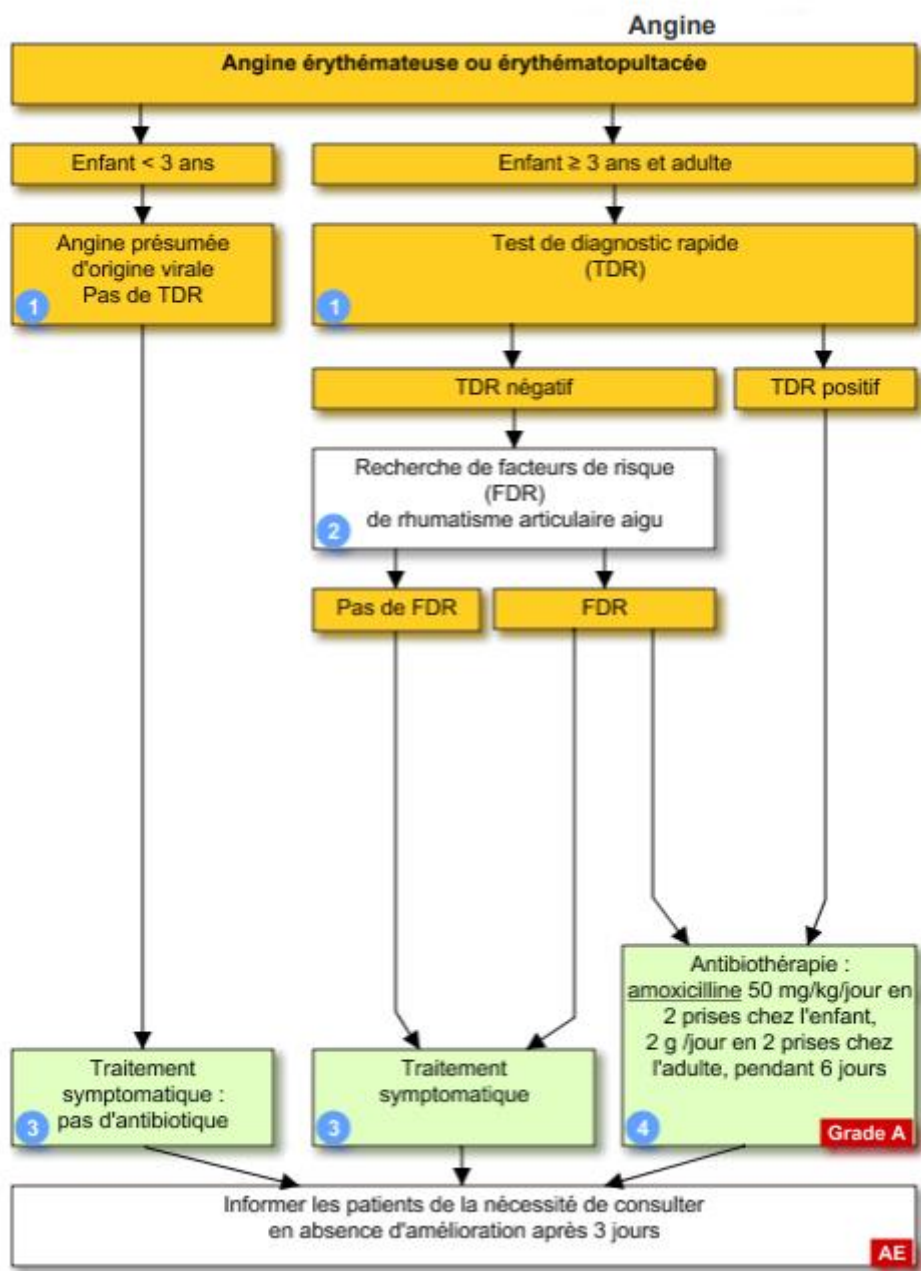
- colistine injectable
- pénèmes\*\*
- phénicolés
- tigécycline

#### Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

\*\**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

### Annexe 3. Exemple de recommandation pour le traitement d'une angine simple, disponible sur le Vidal

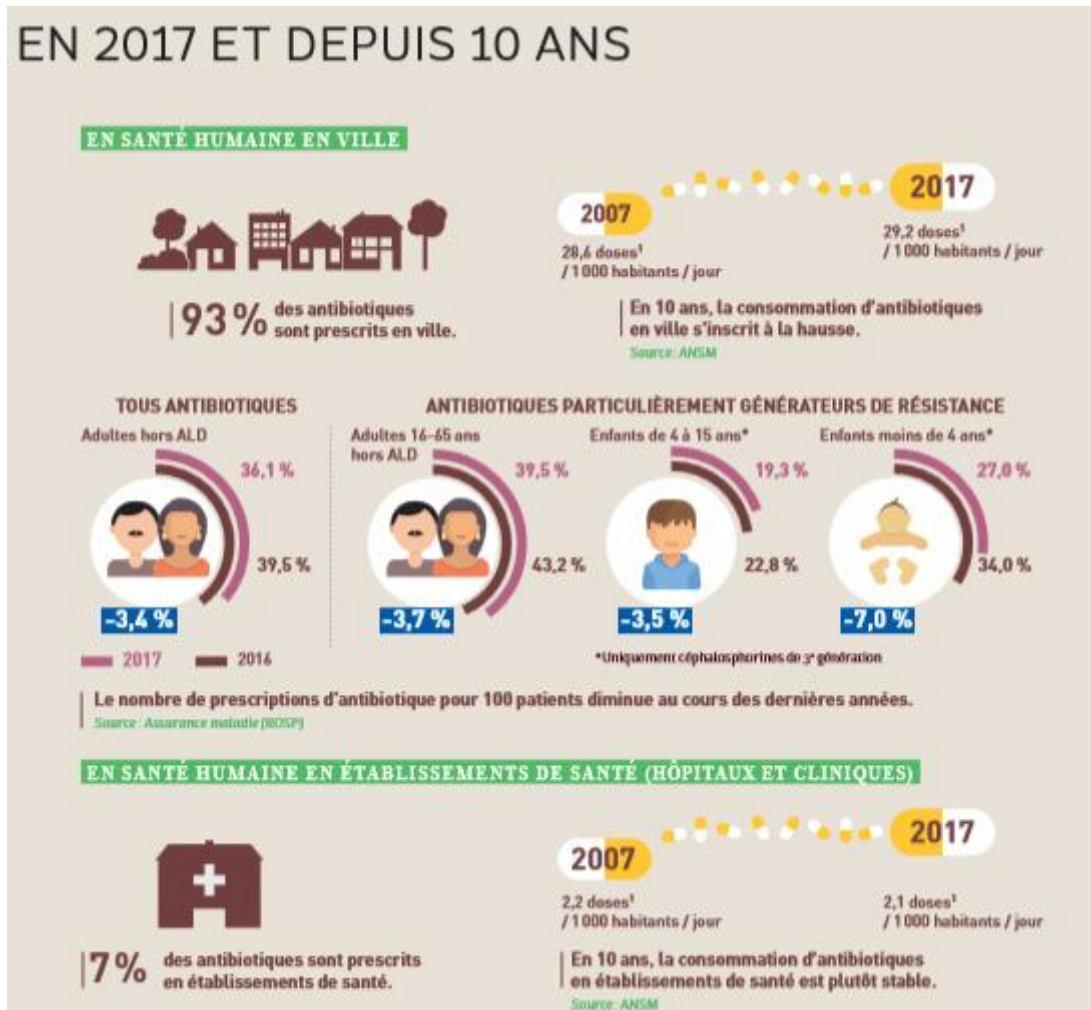


## Annexe 4. Normes EUCAST : diamètres d'inhibition pour la souche E. coli ATC25922

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide nalidixique	2	1-4	30	25	22-28
Amikacine	1-2	0,5-4	30	22-23	19-26
Amoxicilline	4	2-8	20	21	18-24
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1,4</sup>	4	2-8	20/10	21	18-24
Ampicilline	4	2-8	10	18-19	15-22
Ampicilline-sulbactam <sup>2,4</sup>	2	1-4	10/10	21-22	19-24
Aztréonam	0,12	0,06-0,25	30	32	28-36
Céfadroxil			30	17	14-20
Céfalexine	8	4-16	30	18	15-21
Céfépime	0,03-0,06	0,015-0,12	30	34	31-37
Céfixime	0,5	0,25-1	5	23	20-26
Céfotaxime	0,06	0,03-0,12	5	28	25-31
Céfoxitine	4	2-8	30	26	23-29
Cefpodoxime	0,5	0,25-1	10	25-26	23-28
Ceftaroline	0,06	0,03-0,12	5	27	24-30
Ceftazidime	0,12-0,25	0,06-0,5	10	26	23-29
Ceftazidime-avibactam <sup>4,6</sup>	0,125-0,25	0,06-0,5	10-4	27	24-30
Ceftibutene	0,25	0,12-0,5	30	31	27-35
Ceftobiprole	0,06	0,03-0,125	5	28	25-31
Ceftolozane-tazobactam <sup>3,4,5</sup>	0,25	0,125-0,5	30/10	28	24-32
Ceftriaxone	0,06	0,03-0,12	30	32	29-35
Céfuroxime	4	2-8	30	23	20-26
Chloramphénicol	4	2-8	30	24	21-27
Ciprofloxacine	0,008	0,004-0,015	5	33	29-37
Colistine	0,5-1	0,25-2	-	-	-
Doripénème	0,03	0,015-0,06	10	31	27-35
Ertapénème	0,008	0,004-0,015	10	32-33	29-36
Fosfomycine <sup>7</sup>	1	0,5-2	200	25-26	22-30
Gentamicine	0,5	0,25-1	10	23	19-26
Imipénème	0,12	0,06-0,25	10	29	26-32
Lévofloxacine	0,015-0,03	0,008-0,06	5	33	29-37

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Mécillina <sup>7</sup>	0,06-0,12	0,03-0,25	<b>10</b>	27	24-30
Méropénème	0,015-0,03	0,008-0,06	<b>10</b>	31	28-34
Moxifloxacine	0,016-0,03	0,0008-0,006	<b>5</b>	31-32	28-35
Nétilmicine		<0,5-1	<b>10</b>	21	18-24
Nitrofurane	8	4-16	<b>100</b>	20	17-23
Nitroxoline	Note	Note	<b>30</b>	21	18-24
Norfloxacine	0,06	0,03-0,12	<b>10</b>	32	28-35
Ofloxacine	0,03-0,06	0,015-0,12	<b>5</b>	31	29-33
Péfloxacine	-	-	<b>5</b>	29	26-32
Pipéracilline	2	1-4	<b>30</b>	24	21-27
Pipéracilline-tazobactam <sup>3,4,5</sup>	2	1-4	<b>30/6</b>	24	21-27
Ticarcilline	8	4-16	<b>75</b>	27	24-30
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>1,4</sup>	8	4-16	<b>75/10</b>	27	24-30
Tigécycline	0,06-0,125	0,03-0,25	<b>15</b>	24	20-27
Tobramycine	0,5	0,25-1	<b>10</b>	22	18-26
Triméthoprime	1	0,5-2	<b>5</b>	24-25	21-28
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	<0,5/9,5	-	<b>1,25/23,75</b>	26	23-29

# Annexe 5. Chiffres du rapport antibiotique de novembre 2018



# Annexe 6. Chiffres de la cour des comptes



Le 06 novembre 2018

Le Premier président

à

**Madame Agnès Buzyn**  
Ministre des solidarités et de la santé

Ref. : S2018-3239

**Objet :** La pertinence de la prescription des antibiotiques

En application des dispositions des articles L. 111-3, L. 111-5, L. 111-7, L. 133-3 et L. 134-1 du code des juridictions financières, la Cour a examiné la politique de prévention et de lutte contre les infections associées aux soins. Ce contrôle a conduit la Cour à investiguer la question de la prescription et de la consommation des antibiotiques, dans un contexte de menace croissante de l'antibiorésistance.

Le deuxième axe du programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS)<sup>1</sup>, qui est consacré à la lutte contre l'antibiorésistance, insiste sur l'importance du lien entre la lutte contre les infections associées aux soins et l'antibiorésistance : « La prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance reposent sur la juste utilisation des antibiotiques et la prévention de la transmission croisée tout au long du parcours de santé du patient/résident ». La prescription massive et inappropriée des antibiotiques contribue non seulement à sélectionner les bactéries de plus en plus résistantes, mais aussi réduit leur efficacité, rendant plus difficile le traitement des patients.

À l'issue de son contrôle, la Cour m'a demandé, en application des dispositions de l'article R. 143-11 du même code, et sans attendre la publication du rapport public annuel qui comportera une insertion relative aux infections associées aux soins, d'appeler votre attention plus spécifiquement sur la prescription et la consommation des antibiotiques.

<sup>1</sup> Ce programme a été adopté en 2015 et actualisé en 2017 par le ministère de la santé.

Elle constate que la France a gardé un niveau élevé de consommation d'antibiotiques, orienté à la hausse depuis 2005 (I) et observe que les pratiques de prescription et de dispensation sont inflationnistes (II).

## 1 UN NIVEAU ÉLEVÉ DE CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES, ORIENTÉ À LA HAUSSE DEPUIS 2005

### 1.1 La baisse de la consommation d'antibiotiques en ville est un enjeu majeur de santé publique

En 2014, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) alertait sur les conséquences dévastatrices de l'antibiorésistance : « À moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère « post-antibiotiques », où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer ». L'estimation de la mortalité liée à l'antibiorésistance en France est comprise entre 2 000 et 12 500 décès par an<sup>2</sup>.

En France, en 2015, 1 300 tonnes d'antibiotiques ont été consommées : 730 concernaient la santé humaine et 570 la santé animale. Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la consommation d'antibiotiques en ville représente 93 % de la consommation totale en santé humaine. Selon les données de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM), sur la base du nombre de boîtes d'antibiotiques en ville, 69,1 % avaient été prescrites par des médecins généralistes, 12,5 % par des médecins hospitaliers (mais délivrées en ville), et 9,5 % par des dentistes, et plus marginalement par d'autres spécialités médicales (oto-rhino-laryngologistes et par les dermatologues notamment).

### 1.2 L'échec des deux derniers plans de réduction de la consommation d'antibiotiques en ville

Un premier « plan d'actions pluriannuel 2001-2005 » en matière de lutte contre la consommation d'antibiotiques, popularisé par son slogan « Les antibiotiques, c'est pas automatique ! », avait permis d'enregistrer une baisse significative de la consommation d'antibiotiques de 33,4 dose définie journalière<sup>3</sup> (DDJ) en 2000 à 27,1 DDJ en 2004, soit près de 19 %.

Les deux plans qui lui ont succédé, pour la période 2005-2010 puis 2011-2016, fondés sur la pédagogie et l'autorégulation des professionnels, se sont soldés par des échecs. La consommation en ville a progressé de 3 % entre 2005 et 2015. Celle-ci était revenue à 30,3 DDJ en 2016, effaçant une grande partie de la baisse du premier plan.

<sup>2</sup> Deux études construites selon des méthodes différentes ont été réalisées en France. À partir de données de l'année 2012, l'étude Burden (juin 2015 – l'Institut de veille sanitaire (InVS) devenue Santé publique France) estime à 150 000 le nombre de personnes ayant été infectés cette année-là par une bactérie multi-résistante (BMR) en France, dont 12 500 décès. Une autre étude menée par une équipe de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) de l'Institut Pasteur en 2015, sur la base des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) indique des brochettes d'infections avec une prévalence des infections à BMR comprise entre 35 375 et 116 218 personnes infectées par an, et une mortalité comprise entre 2 172 et 7 731 décès.

<sup>3</sup> La dose définie journalière est une unité définie par l'OMS utilisée pour les comparaisons de consommation de médicaments entre différentes populations. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale d'un principe actif.



L'objectif d'une réduction de 25 % de la consommation indiqué dans le plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016), déjà modeste au regard de la situation de départ de la France, a donc dû être reporté à 2020. Cet échec tranche par ailleurs avec la baisse de 36 % de la consommation d'antibiotiques en santé animale, sur la même période, et qui avait le même objectif de baisse de 25 %.

### 1.3 Des écarts inexplicables qui interrogent les pratiques professionnelles

La France se situait en 2016 parmi les trois pays les plus consommateurs d'antibiotiques dans l'Union européenne (UE). Sa consommation, en doses définies journalières pour 1 000 habitants, est ainsi trois fois supérieure à celle des Pays-Bas, qui sont les moins consommateurs, sans qu'aucune raison épidémiologique ne vienne expliquer cet écart. Elle est le double de celle de l'Allemagne et reste supérieure d'un tiers à celle du Royaume-Uni. Outre l'enjeu de sécurité sanitaire, il faut relever que l'assurance maladie pourrait économiser 400 M€ environ si la consommation française était la même que celle des Pays-Bas<sup>4</sup>.

Par ailleurs, on observe en France de fortes disparités que rien ne justifie : ainsi, il existe un écart de plus de 25 % entre la région qui consomme le moins d'antibiotiques (Pays de la Loire) et celle qui en consomme le plus (Hauts-de-France). Les régions Grand Est et Normandie atteignent également des niveaux élevés.

Face à ces écarts inexplicables et aux enjeux de santé publique liés à l'antibiorésistance, il convient d'organiser les pratiques de prescription autour des recommandations de bon usage et de rendre moins aléatoire la consommation de cette classe thérapeutique de médicaments.

## 2 DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION INFLATIONNISTES

### 2.1 Le recours excessif aux antibiotiques

La préférence française pour la prescription d'antibiotiques manque de justifications. Par exemple, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) « angine », qui permettent de distinguer les affections virales – pour lesquelles les antibiotiques ne sont pas pertinents – des affections d'origine bactérienne, ne sont utilisés que par 40 % des médecins généralistes.

Des constats similaires peuvent être faits à propos des prescriptions des médecins généralistes dans les établissements médico-sociaux. Selon une enquête de 2016 (PREVEHPAD) publiée par Santé publique France, les prescriptions d'antibiotiques en cas d'infection urinaire en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) n'étaient justifiées que pour les deux tiers d'entre elles et le niveau de l'indication prophylactique (13 % des prescriptions antibiotiques) s'est avéré anormalement élevé.

### 2.2 Des prescriptions trop approximatives

Lorsque les antibiothérapies sont effectivement nécessaires, le choix précis de la molécule n'est pas pour autant toujours pertinent. En effet, il est insuffisamment encadré : les antibiogrammes ciblés qui sont le préalable à un choix adapté aux besoins commencent à peine à être déployés. Les logiciels d'aide à la prescription (LAP) sont également trop peu utilisés par les médecins de ville. Leur systématisation et leur généralisation devraient être une priorité, à tout le moins pour éviter le recours en première intention à des antibiotiques dits critiques.

<sup>4</sup> Caboul de la CNAM effectué à partir des données IMS Health Vile 2016 sur huit pays européens.

Enfin, le conseil en antibiothérapie n'est pas structuré, en dehors d'expérimentations dans quelques régions, alors que la pratique isolée de la prescription est souvent à l'origine de prescriptions inappropriées. Une doctrine d'emploi, une organisation (échelon national, régional ou local) et un mode de financement restent à définir.

Un nombre encore trop important de prescriptions sont soit trop courtes pour être efficaces, soit inutilement longues. Selon l'ANSM, en 2015, les prescriptions d'antibiotiques dont la durée était comprise entre huit et dix jours représentaient 22 % de celles-ci<sup>5</sup>, alors même qu'une durée supérieure à sept jours est dans la plupart des cas non pertinente. Si la durée moyenne de prescription de l'ensemble des pénicillines diminuait d'une journée (6 jours au lieu de 7), la consommation d'antibiotiques en nombre de doses définies journalières (DDJ) baisserait de 8 %. Les recommandations de l'ANSM, de la Haute Autorité de santé (HAS) ou des sociétés savantes, bien que publiées, restent sans effet sur les pratiques des médecins en matière de durée.

L'infectiologie est insuffisamment enseignée dans les maquettes pédagogiques des étudiants de médecine. Une étude<sup>6</sup> récente pointait du reste l'insuffisance des connaissances des professionnels de santé sur l'antibiorésistance et l'antibiothérapie. Ces constats doivent amener responsables de la formation initiale des professionnels de santé et organismes du développement professionnel continu (DPC) à s'interroger sur l'efficacité réelle de leur pédagogie.

### 2.3 Un mode de dispensation qui amplifie le mésusage

Le mode de dispensation par boîte des antibiotiques est également inadapté. Selon la direction générale de la santé, qui se fonde sur une expérimentation menée entre 2014 et 2015 auprès de 1 185 patients et 100 pharmacies dont 75 expérimentaient la dispensation à l'unité, celle-ci appliquée aux antibiotiques permet d'économiser 10 % de la consommation totale, avec pour avantage accessoire de limiter l'automédication, particulièrement contre-indiquée dans ce cas. La dispensation à l'unité fonctionne dans de nombreux pays (Royaume-Uni, Pays-Bas, République tchèque, États-Unis) et les difficultés transitoires de cette transformation ne doivent pas conduire à y renoncer et à la différer.

Le succès du plan de 2001-2005 montre qu'il ne saurait y avoir de fatalité dans un niveau élevé et croissant de consommation d'antibiotiques. Pour sortir la prescription des antibiotiques d'une pratique isolée, fondée sur des connaissances souvent datées et mobilisant insuffisamment les ressources des nouveaux outils numériques, une action déterminée devrait permettre d'inverser rapidement cette tendance défavorable et de rejoindre rapidement un niveau de consommation comparable aux meilleures performances européennes.

La Cour formule donc la recommandation suivante :

Mettre en œuvre de manière plus directive une palette de mesures visant à réduire la consommation d'antibiotiques (recours au logiciel d'aide à la prescription, dispensation à l'unité des antibiotiques, vérification croisée des prescriptions des antibiotiques des médecins généralistes par les médecins coordonnateurs des EHPAD, formation continue obligatoire des médecins) et en garantir l'effectivité en utilisant l'instrument de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP).

<sup>5</sup> Données IMS-Health-Étude permanente de la prescription médicale (EPPM).

<sup>6</sup> « Connaissances et perception sur l'antibiorésistance dans les établissements de santé français : enquête PercptR » Jean-Christophe Luxet, Laetitia Vaillant (JHLIN) Hôpital Bichat – Cl. Bernard, AP-HP Université Paris 7 Denis Diderot.



## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

VEYSSIERE Anaïs, Jennifer

# LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACTERIES LES PLUS COMMUNEMENT RENCONTREES DANS LES INFECTIONS COMMUNAUTAIRES

## Etat des lieux en 2019

### RESUME :

En 1928 à la découverte des antibiotiques, cette nouvelle thérapeutique fût présentée comme une véritable révolution dans le monde médical, mais rapidement les bactéries ont présenté des résistances poussant la science à découvrir de nouveaux antibiotiques et donc de nouveaux mécanismes que les bactéries n'ont cessé de contourner. La résistance antibiotique est, à l'heure d'aujourd'hui, un sujet d'actualité mais présente aussi une forte prévalence en terme de mortalité et risque dans un futur proche de devenir la première cause mondiale de mortalité, détrônant le cancer ou encore les cardiopathies.

Après avoir replacé le contexte et les définitions de l'antibiothérapie, cette thèse permettra d'exposer les causes et conséquences de la résistance, ses impacts, mais aussi les moyens de luttés actuellement présents et ceux qui pourront l'être dans un futur proche. En ce qui concerne ces moyens de lutte, il convient que tout un chacun peut agir, comme nous le verrons, par des gestes simples et aisés comme la vaccination ou encore en évitant l'automédication. Bien que ce sujet soit souvent abordé et assez présent publiquement, une étude personnelle présentée dans cette thèse permet de montrer qu'il est primordial de souligner et de rappeler l'importance des quatre B soit : la bonne indication, la bonne molécule, à la bonne durée et à la bonne dose.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES : Antibiotiques, Bactéries, Résistances, Diagnostic, Communautaires, Mésusages, Etude, Stratégies d'amélioration

### JURY :

Corinne ARPIN	Professeur universitaire	Directeur de thèse
Catherine DUMARTIN	Pharmacien hospitalier	Membre du Jury
Françoise DEHONDT	Docteur en Pharmacie	Membre du Jury

### **UFR des Sciences Pharmaceutiques**

Université de Bordeaux - Collège Sciences de la Santé

146 Rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX

