



Place des tests rapides d'orientation diagnostique des voies aériennes dans la lutte contre les résistances bactériennes aux antibiotiques en médecine de ville

Simon Priou

► To cite this version:

Simon Priou. Place des tests rapides d'orientation diagnostique des voies aériennes dans la lutte contre les résistances bactériennes aux antibiotiques en médecine de ville. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-03167558

HAL Id: dumas-03167558

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03167558>

Submitted on 12 Mar 2021

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 20 décembre 2019

par
Simon PRIOU

PLACE DES TESTS RAPIDES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DES VOIES AÉRIENNES DANS LA LUTTE CONTRE LES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES AUX ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE DE VILLE

Directeur de thèse : **Mme Christiane FORESTIER**

Jury :

Président : **Mme Christiane FORESTIER**

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Valérie LIVRELLI**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Claire HENNEQUIN-ROBIN

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Maxime BELTIER

Pharmacien conseil,
Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 20 décembre 2019

par
Simon PRIOU

PLACE DES TESTS RAPIDES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DES VOIES AÉRIENNES DANS LA LUTTE CONTRE LES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES AUX ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE DE VILLE

Directeur de thèse : **Mme Christiane FORESTIER**

Jury :

Président : **Mme Christiane FORESTIER**

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Valérie LIVRELLI**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Claire HENNEQUIN-ROBIN

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Maxime BELTIER

Pharmacien conseil,
Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

Remerciements

A Madame le Professeur Christiane Forestier,

Vous me faites l'honneur d'être le directeur de cette thèse ainsi que de présider ce jury aujourd'hui. Je vous remercie pour votre accompagnement tout au long de la rédaction de cette dernière. Merci pour vos commentaires, vos encouragements ainsi que pour nos échanges qui m'ont été très précieux dans ce travail.

A l'ensemble du Jury,

Vous me faites l'honneur d'être membres de ce jury, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A l'ensemble du personnel de la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand,

Je vous remercie pour votre accompagnement et votre disponibilité lors de mes six années d'études.

A l'ensemble de mes collègues,

Je vous remercie de m'avoir ouvert les yeux sur les dangers liés à l'émergence des résistances bactériennes et de m'avoir accompagné dans la rédaction de cette thèse. Merci de rendre notre environnement de travail si agréable.

A ma famille,

Merci de m'avoir accompagné durant toutes mes études et d'avoir été un soutien sans faille.

A Ariane,

Merci pour ton soutien durant cette thèse mais également pour tout ce que tu m'apportes tous les jours.

A mes amis,

Merci pour tous les bons moments passés et pour ceux à venir !

Sommaire

Introduction.....	9
1. Les principales pathologies infectieuses des voies respiratoires	11
1.1. Les infections des voies aériennes supérieures	12
1.2. Les infections des voies aériennes inférieures.....	21
2. Les résistances bactériennes aux antibiotiques et leur impact en santé publique.....	26
2.1. Les mécanismes de résistances des bactéries aux antibiotiques.....	28
2.2. Etat des lieux général des résistances bactériennes et moyens mis en place afin de limiter leur diffusion.....	31
2.3. Incidence des résistances des principales bactéries impliquées dans les infections des voies aériennes.....	39
3. Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) des infections des voies aériennes	45
3.1. Fonctionnement général des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique des infections des voies respiratoires	46
3.2. Les différents tests rapides destinés à la détection des infections des voies respiratoires.....	51
4. Partie personnelle : enquête auprès de médecins généralistes en France	58
4.1. Mise en place de l'enquête	58
4.2. Analyse des réponses	60
4.2.1. Biais de l'enquête	60
4.2.2. Données sociodémographiques	61
4.2.3. Formation et utilisation des TROD des infections des voies aériennes.....	62
4.2.4. Proportion des utilisateurs des différents TROD des infections des voies aériennes	64
4.2.5. Analyse des réponses des praticiens utilisant uniquement le test de l'angine	65
4.2.6. Analyse des réponses des praticiens utilisateurs de deux tests : test influenza et angine	68
4.2.7. Analyse des réponses des praticiens utilisateurs de deux tests : test VRS et angine.....	70
4.2.8. Utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS	71
4.2.9. Points bloquants chez les non utilisateurs des TROD respiratoires	73
4.2.10. Comparaison des caractéristiques des TROD des infections des voies respiratoires en fonction des groupes d'utilisateurs	74
4.2.11. Utilité des tests dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques	77
4.2.12. Quels sont les tests demandés ?	78
4.2.13. Avis sur le nouveau rôle du pharmacien	79
5. Discussion	82
Conclusion	85
Bibliographie.....	87
Annexes.....	90

Liste des figures

Figure 1. Schéma simplifié des voies aériennes chez l'homme	11
Figure 2. Stratégie diagnostique de détection de l'angine à SGA.....	15
Figure 3. Positionnement anatomique des différentes infections respiratoires	25
Figure 4. Chronologie des découvertes successives des antibiotiques et de l'émergence des résistances (29)	27
Figure 5. Modalités de transmission des résistances aux antibiotiques chez les bactéries	30
Figure 6. Représentation de la consommation d'antibiotiques en Europe en 2018 (38).....	32
Figure 7. Evolution de l'indice d'exposition aux antibiotiques selon les espèces animales (42)	33
Figure 8. Représentation des décès attribuables à la résistance bactérienne par an d'ici 2050 (43) ..	34
Figure 9. Evolution de la résistance de <i>Acetobacter spp.</i> aux Fluoroquinolones, Aminoglycosides et Carbapenem, en Europe entre 2014 et 2017 (58)	40
Figure 10. Evolution des résistances de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> à la Ceftazidime en Europe entre 2010 et 2015 (58)	41
Figure 11. Evolution des multi-résistances de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en Europe entre 2014 et 2015 (58)	41
Figure 12. Evolution des résistances de <i>Escherichia coli</i> aux Céphalosporines de 3ème génération en Europe de 2003 à 2017 (37)	42
Figure 13. Evolution en de 2013 à 2016 des résistances de <i>Klebsiella pneumoniae</i> aux Céphalosporines de 3ème génération en Europe (61)	42
Figure 14. Résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> à la Méricilline en Europe de 2001 à 2016 (63)	43
Figure 15. Résistance de <i>Streptococcus pneumoniae</i> aux Macrolides en Europe en 2014 (58).....	44
Figure 16. Exemple de fonctionnement d'une réaction immunochromatographique pour un TROD .	49
Figure 17. Lecture des résultats d'un TROD.....	50
Figure 18. Pourcentage d'utilisation des tests Influenza, de l'angine et du VRS	64
Figure 19. Avis des utilisateurs du test de l'angine sur la diminution de leurs prescriptions d'antibiotiques	66
Figure 20. Avis des utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS sur la diminution de leurs prescriptions d'antibiotiques	72

Liste des tableaux

Tableau I. Résultats de l'étude de comparaison des différents tests de détection de la grippe (68) ..	53
Tableau II. Résultats de l'étude comparative des tests de détection de <i>Streptococcus pyogenes</i> par l'ANSM en 2003 (70).....	55
Tableau III. Liste des tests de détection de <i>Streptococcus pyogenes</i> par l'ANSM en 2019 (71).....	56
Tableau IV. Répartition des participants en fonction de l'âge.....	61
Tableau V. Répartition des modes d'exercices en fonction des tranches d'âges.....	61
Tableau VI. Répartition de la formation aux TROD en fonction des tranches d'âges	62
Tableau VII. Note moyenne attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs uniquement du test de l'angine	65
Tableau VIII. Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs du test de l'angine	66
Tableau IX. Avis des utilisateurs du test de l'angine sur l'utilité du résultat d'un TROD par rapport à la prescription d'antibiotiques	67
Tableau X. Note moyenne attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe.....	68
Tableau XI. Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe.....	69
Tableau XII. Avis des utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe sur l'utilité du résultat d'un TROD par rapport à la prescription d'antibiotiques	69
Tableau XIII. Note moyenne attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine et du VRS	70
Tableau XIV. Note moyenne attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS	71
Le principal frein à leur utilisation est la durée de réalisation des tests ainsi que le manque de spécificité (Tableau XV).....	71
Tableau XV. Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS.....	71
Tableau XVI. Avis des utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS sur l'utilité du résultat d'un TROD par rapport à la prescription d'antibiotiques.....	72
Tableau XVII. Points bloquants selon les non utilisateurs des TROD	73
Tableau XVIII. Comparatif des notes moyennes attribuées aux principales caractéristiques des tests de détections en fonction des différents groupes d'utilisateurs	74
Tableau XIX. Comparatif des notes moyennes attribuées aux principales caractéristiques des tests de détection en fonction des tranches d'âges	75
Tableau XX. Comparatif des notes moyennes attribuées aux principales caractéristiques des tests de détection en fonction du milieu d'exercice.....	76
Tableau XXI. Résultats de l'utilité des tests dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques chez les utilisateurs de TROD	77
Tableau XXII. Pourcentage de réponses concernant les pathologies pour lesquelles les praticiens souhaiteraient une mise à disposition de tests.....	78
Tableau XXIII. Intérêt de la mise en place des tests de détection des angines bactériennes dans les officines par les praticiens interrogés, en fonction de leur utilisation ou non de TROD	79
Tableau XXIV. Avis sur les tests de détection de l'angine bactérienne en officine selon les tranches d'âge des praticiens utilisateurs de TROD.....	79
Tableau XXV. Avis sur les tests de détection de l'angine bactérienne en officine selon les tranches d'âge des praticiens non-utilisateurs de TROD	80
Tableau XXVI. Avis sur les tests de détection de l'angine bactérienne en officine selon le milieu d'exercice des praticiens utilisateurs de TROD	80
Tableau XXVII. Avis sur les tests de détection de l'angine bactérienne en officine selon le milieu d'exercice des praticiens non-utilisateurs de TROD.....	81

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BA : Bronchite Aiguë

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Etendu

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRP : Protéine C Réactive

DDJ/1000H/J : Doses journalières pour 1000 habitants

DNDi : Drug for Neglected Disease initiative

EAAD : European Antibiotic Awareness Day

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EARS-Vet : European Antimicrobial Resistance Surveillance network in Veterinary

EBM : Examen de Biologie Médicale

ECDC : European Center for Disease Prevention and Control

GARDP : Global Antibiotic Research and Development Partnership

GLASS : Global AMR Surveillance System

LA : Laryngite Aiguë

OMA : Otite Moyenne Aiguë

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pharyngite Aiguë

PCT : Procalcitonine

PIB : Produit Intérieur Brut

PoCT : Point of Care Test

R&D : Recherche & Développement

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

RSA : Rhino-Sinusite Aiguë

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SGA : Streptocoque du Groupe A

TA : Trachéite Aiguë

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

VAI : Voies Aériennes Inférieures

VAS : Voies Aériennes Supérieures

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

WAAW : World Antibiotic Awareness Week

Introduction

Les antibiotiques sont des molécules qui, depuis le milieu du XXème siècle, permettent de protéger l'humanité face à des pathologies bactériennes autrefois mortelles. Cependant, leur mésusage, ainsi qu'une insuffisance de contrôle des infections, ont entraîné une augmentation des niveaux de résistance de l'ensemble des bactéries à ces molécules, ce qui représente un risque majeur pour la santé mondiale actuelle et celle des générations futures.

La plus importante consommation d'antibiotiques en France a lieu en médecine de ville où la plupart des pathologies infectieuses bactériennes rencontrées sont de nature respiratoire. Bien souvent, devant l'impossibilité pour le médecin de poser un diagnostic quant à l'origine de l'infection (étiologie bactérienne ou virale), ces molécules sont utilisées alors qu'elles ne sont pas utiles. Ce mauvais usage, ainsi que la consommation abusive d'antibiotiques dans le domaine de l'élevage des animaux, contribuent à l'émergence de bactéries résistantes.

Afin d'alerter sur ce problème majeur de santé publique, les instances gouvernementales françaises ainsi que les organismes sanitaires internationaux mettent en place des plans de sensibilisation au bon usage des antibiotiques auprès des professionnels de santé humaine et animale, mais également auprès du grand public.

Des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) ou Point of Care Test (PoCT) mis sur le marché depuis les années 80 permettent de guider les professionnels de santé dans la prise en charge de leurs patients en permettant de déterminer rapidement si l'infection est d'origine bactérienne ou non. C'est le cas notamment du test capable de détecter dans des prélèvements de gorge la présence de *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque A) responsable d'angines érythémateuses. Ces tests de détection rapides, déjà disponibles en médecine de ville et recommandés depuis le début du siècle, seront pris en charge par l'Assurance Maladie à partir de janvier 2020 en officine ; l'objectif étant d'augmenter leur utilisation et ainsi limiter les prises inutiles d'antibiotiques lors de la prise en charge de l'angine.

Dans le cadre de ce mémoire de thèse, nous avons voulu savoir quelle était la place de ces tests dans notre système de santé et s'il existait d'autres tests de détection rapides

susceptibles d'aider les médecins généralistes à limiter les prescriptions erronées d'antibiotiques lors d'infections respiratoires en médecine de ville.

Après un tour d'horizon des principales pathologies infectieuses des voies aériennes et une présentation succincte des résistances bactériennes aux antibiotiques, nous exposerons les résultats d'une enquête réalisée auprès de médecins généralistes en secteur communautaire sur l'utilisation des « TROD des voies aériennes » ainsi que leur impact sur les prescriptions d'antibiotiques pour les infections respiratoires communes.

1. Les principales pathologies infectieuses des voies respiratoires

Le système respiratoire est le siège des échanges gazeux entre l'organisme et le milieu extérieur, par le biais de la captation d'oxygène et de la libération de dioxyde de carbone. Il assure en outre le rôle de première barrière de défense face à notre environnement en purifiant, humidifiant et réchauffant l'air inspiré.

Les infections siégeant au niveau du système respiratoire sont le plus souvent transmises de manière directe *via* des gouttelettes de sécrétion provenant d'un patient contaminé et émises lors d'un éternuement ou d'une toux, symptômes courants dans ce type de pathologies. Elles peuvent se développer dans les voies aériennes supérieures ou inférieures (**Figure 1**) et sont dues à des bactéries, des virus ou des microorganismes fongiques.

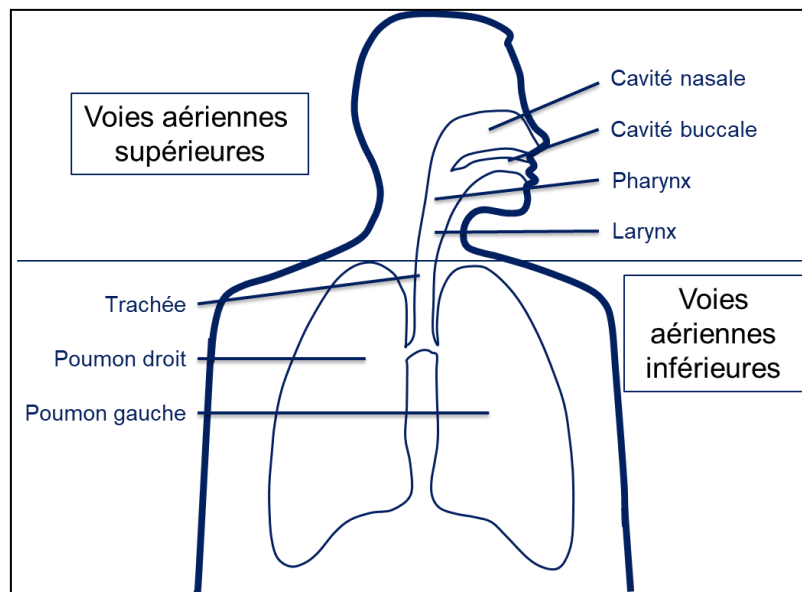


Figure 1. Schéma simplifié des voies aériennes chez l'homme

1.1. Les infections des voies aériennes supérieures

Les voies aériennes supérieures (VAS) sont extra-thoraciques, elles comprennent le nez, les fosses nasales, les sinus para-nasaux, la cavité buccale, le pharynx, le larynx, et l'oreille.

Les infections des VAS concernent toutes les tranches de la population. Elles sont essentiellement d'origine virale (plus de 200 virus incriminés), et, dans une moindre mesure bactérienne (moins de 10%). Un tiers de ces infections sont d'origine inconnue et sont ainsi rattachées par défaut à des infections virales. Il est estimé qu'en moyenne, un adulte est confronté à deux ou trois épisodes infectieux par an, moyenne augmentant entre cinq et sept pour une population d'âge préscolaire (1).

La **rhino-sinusite** est une inflammation des muqueuses des sinus et de la cavité nasale. Les symptômes principaux sont une douleur faciale ou dentaire unilatérale (souvent décrite comme une sensation de pression sur le visage), une obstruction ou congestion nasale, une fièvre, ainsi que des rhinorrhées colorées, antérieures ou postérieures. Des céphalées, une toux ainsi qu'une hypersomnie ou anosmie accompagnent souvent cette pathologie (2).

Avec des symptômes se manifestant pendant moins de quatre semaines, la rhino-sinusite est dite aiguë. Elle toucherait selon certaines études 10 à 15 % de la population, adultes et enfants (3). La rhino-sinusite subaiguë présente les mêmes symptômes sur une durée de un à trois mois, au-delà, la rhino-sinusite est dite chronique.

La **rhino-sinusite aiguë** (RSA) est principalement d'origine virale (virus respiratoire syncytial (VRS), *Adénovirus*, *Rhinovirus* ou encore les virus *Influenzae*). Un certain nombre (0,5% à 2%) de ces infections ont comme complication une surinfection bactérienne (4). Les RSA d'origine bactérienne sont plus rares (0,5 à 2% des cas (5)). Elles présentent les mêmes symptômes que les infections d'origine virale et sont causées dans 70% des cas par *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Egaleme nt responsables de RSA, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* sont néanmoins plus rarement isolés (6).

Afin d'établir son diagnostic, le clinicien se réfère aux différents symptômes du patient ainsi qu'à leur intensité. Des palpations ou percussions des sinus peuvent également aider au diagnostic. Pour différencier une RSA virale d'une RSA d'origine bactérienne, le médecin peut

se baser sur la persistance des symptômes au-delà de dix jours sans amélioration ou une aggravation de ces derniers après cinq jours, qui dans les deux cas, signent une étiologie bactérienne. En complément de son diagnostic clinique, le médecin peut, chez les enfants, réaliser un test rapide de détection du virus respiratoire syncytial après un prélèvement nasopharyngéen afin d'écarter une origine bactérienne. Les examens biologiques complémentaires en laboratoire ne sont pas recommandés en cas de RSA.

L'utilisation d'antibiotique n'est pas recommandée en première intention, seulement en cas de symptômes persistants. Face à une RSA, des antalgiques sont prescrits ainsi que des solutions salines nasales en complément de décongestionnants. Une corticothérapie peut être initiée en cas de composante inflammatoire importante. La durée moyenne de ce traitement symptomatique est de sept jours. Une RSA d'origine virale disparaît spontanément. En cas de RSA d'origine bactérienne, un traitement antibiotique peut être prescrit ; l'Amoxicilline pendant dix jours est utilisée en première intention. En seconde intention, l'Amoxicilline-Acide clavulanique, la Lévoflaxacine ou la Moxifloxacine peuvent être utilisées (4).

La **pharyngite** est une inflammation du pharynx causée par des microorganismes ou des éléments environnementaux. Une **pharyngite chronique** est principalement causée par des éléments extérieurs tels qu'une consommation de tabac ou d'alcool, une exposition à des polluants atmosphériques et elle ne résulte pas d'une infection microbienne.

Les atteintes des pharyngites peuvent entraîner des difficultés au niveau de la déglutition, de la respiration ou de la phonation. Lorsqu'une pharyngite est d'origine virale ou bactérienne, elle est dite aiguë. Lorsque la pharyngite aiguë touche également les cavités nasales, elle est nommée **rhino-pharyngite**, et **pharyngo-amygdalite** quand les amygdales sont impactées.

Les **pharyngites aiguës** (PA) ou **angines** sont les principales causes de consultation en médecine de ville et se manifestent principalement en période hivernale. Leur origine est principalement virale (90%) causée par un Adénovirus, un Rhinovirus, le virus respiratoire syncytial, les virus *Influenzae* et *para-Influenzae*. Dans le cas d'une origine bactérienne (10% des cas), l'agent pathogène le plus fréquent est *Streptococcus pyogenes* ou streptocoque du groupe A (SGA), mais *Neisseria gonorrhoeae* ou *Arcanobacterium haemolyticum* peuvent

également être à l'origine de ce type d'infection. Chez les enfants, 25 à 40% des pharyngites sont d'origine bactérienne (7).

Les PA sont davantage présentes dans les classes d'âge bas de la population mais rarement dues au SGA chez les enfants de moins de trois ans (8). Les symptômes sont principalement une fièvre modérée, une toux, des rhinorrhées ainsi qu'une dysphagie et une douleur dans la gorge, odynophagie. Il est également possible de retrouver des douleurs aux oreilles (ne signifiant pas forcément la présence d'une otite), une sensation de gorge sèche, des difficultés à respirer avec un enrouement de la voix et l'apparition de ganglions.

Lors de l'examen clinique, le médecin observe à l'aide d'un abaisse langue un érythème plus ou moins marqué dans l'oropharynx. Il cherche également à déterminer la présence d'un exsudat amygdalien et une augmentation du volume des amygdales ainsi que des adénopathies cervicales antérieures associées ou non à une toux. Il est impossible de distinguer l'origine microbienne de l'angine seulement avec la symptomatologie.

Le clinicien dispose pour établir son diagnostic clinique du score de Mac Isaac (score de CENTOR modifié) qui prend en compte cinq symptômes : une fièvre supérieure à 38°C, l'absence de toux, des adénopathies cervicales antérieures, l'augmentation du volume des amygdales ou un exsudat amygdalien. La notation de chacun de ces symptômes, couplée à la notion d'âge (moins un point si supérieur à 45 ans), permet d'établir un score (détails disponibles dans le livret sur la prise en charge des angines de l'Assurance Maladie en **Annexe I**). Si le résultat de ce score est supérieur à deux, il est recommandé d'effectuer un test de détection du SGA, seul moyen pour le clinicien de confirmer l'origine bactérienne (SGA) de l'angine. En combinant le score de Mac Isaac et le résultat du test, le médecin peut ainsi adapter son traitement (9), comme le montre la **Figure 2**.

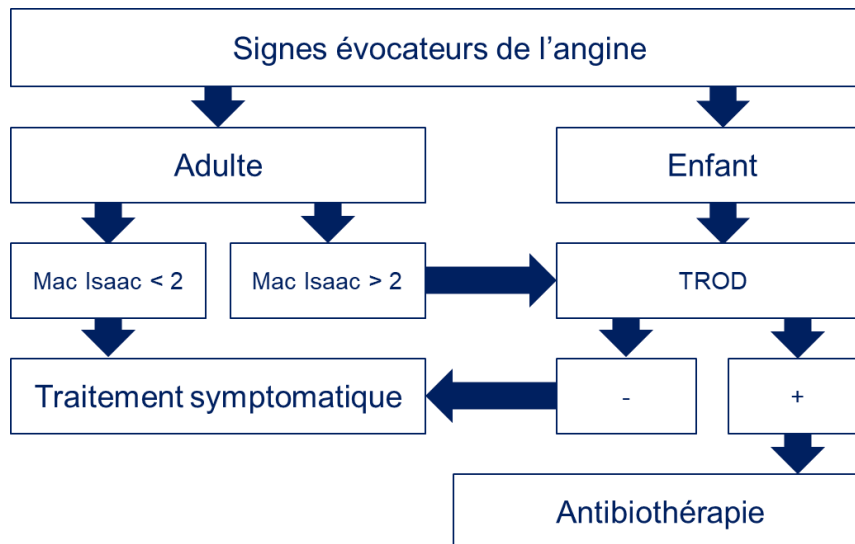


Figure 2. Stratégie diagnostique de détection de l'angine à SGA

Le traitement d'une PA virale (score de Mac Isaac inférieur à deux ou score de Mac Isaac supérieur à deux et test négatif) est strictement symptomatique ; des antalgiques et antitussifs peuvent être prescrits ainsi que des antipyrétiques si besoin. Dans le cas d'une angine bactérienne (score de Mac Isaac supérieur à deux et test positif), un traitement antibiotique en plus du traitement symptomatique doit être mis en place avec de l'Amoxicilline en première intention et des Céphalosporines ou Macrolides en seconde intention (10). Le traitement vise également à diminuer le risque de complications secondaires telle que l'apparition d'un rhumatisme articulaire aigu.

Quant au traitement d'une pharyngite chronique, il est symptomatique et environnemental, il ne nécessite pas la prise d'antibiotique.

L'otite est une inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse de l'oreille. Après la rhinopharyngite, c'est la seconde maladie infectieuse la plus fréquente, notamment chez les enfants de moins de 6 ans. Les otites peuvent s'accompagner de différentes pathologies comme une angine ou une rhinopharyngite. Elles peuvent être localisées dans une oreille ou les deux. C'est la pathologie la plus douloureuse et la plus fréquente de la sphère ORL. Différents types d'otites existent en fonction de leur localisation et des caractéristiques de l'inflammation dans l'oreille.

L'otite externe aiguë est une inflammation du conduit externe de l'oreille le plus souvent causé par l'introduction répétée d'objets ou de liquides. Elle est localisée en dehors

du tympan et se caractérise dans la plupart des cas par un œdème de la peau du conduit provoquant de vives douleurs et parfois des otorrhées avec une absence de fièvre. Ces infections sont à 90% d'origine bactérienne causées par *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*, et elles sont, dans 10% des cas, d'origine fongique (*Aspergillus*).

Le diagnostic de l'otite externe se base sur l'interrogation du patient ainsi que sur la présence des différents symptômes. Une vérification de la localisation à l'aide d'un otoscope permet également d'identifier l'origine et de vérifier l'état du tympan. Pour une otite externe avec tympan fermé d'origine bactérienne, un Aminocide administré par gouttes auriculaires est recommandé en première intention et, en deuxième intention, si le tympan est ouvert, une Fluoroquinolone en administration locale. Un traitement antalgique et anti-inflammatoire sera également mis en place (11). Les complications de ces otites externes sont rares mais peuvent conduire à une otite externe chronique (symptômes présents au-delà de quatre semaines). Un prurit constant et un épaissement de l'épithélium sont alors observés, pouvant conduire à une oblitération du canal externe (12)) et à une otite externe nécrosante (infection agressive du conduit externe pouvant engendrer des atteintes irréversibles des nerfs facial, vague ou spinal (13)).

L'**otite moyenne aiguë** (OMA) est une inflammation de la muqueuse de la cavité tympanique avec, dans la plupart des cas, une inflammation de la trompe d'Eustache survenant généralement à la suite d'une infection virale du rhinopharynx. Cette infection est plus fréquente chez les enfants mais peut être rencontrée dans l'ensemble de la population.

Les OMA sont principalement d'origine virale (virus respiratoire syncytial, virus *Parainfluenzae*, *Rhinovirus*) mais une surinfection bactérienne a lieu dans 60 à 70% des cas. En fonction de l'âge du patient, les bactéries en cause diffèrent. Chez les nouveau-nés, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* sont les causes principales alors que chez un enfant de moins de 14 ans, les microorganismes les plus souvent incriminés sont *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* et *Haemophilus influenzae*. Pour les patients de plus de 14 ans, nous retrouvons *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* (14).

L'OMA progresse en cinq stades anatomopathologiques : le premier est une rougeur et un gonflement simple de la muqueuse, puis surviennent des sécrétions séreuses, lesquelles

deviennent ensuite purulentes ou suppuratives conduisant à la destruction localisée de la muqueuse ou de l'os sous-jacent et finalement à la formation d'une cavité d'abcès qui peut engendrer des complications (15).

Les symptômes de l'OMA sont généralement une otalgie, des signes digestifs (diarrhée, vomissements) notamment chez l'enfant, accompagnés de fièvre. Une perte auditive peut également survenir ainsi que d'importantes céphalées.

Le diagnostic clinique du médecin permet de mettre en évidence l'origine de l'OMA. Un tympan rouge sans épanchement est caractéristique d'une OMA congestive d'origine virale. La guérison est spontanée. En cas de tympan opaque, bombé et congestionné avec la présence dans la caisse du tympan d'un épanchement purulent, il s'agit d'une OMA purulente d'origine bactérienne.

Le traitement des OMA est la dispensation d'un antalgique ou antipyrétique. L'initiation d'un traitement antibiotique n'est pas nécessaire pour les OMA congestives et dépend du patient en ce qui concerne les OMA purulentes. La mise en place d'un traitement antibiotique est recommandée d'emblée pour les enfants de moins de 2 ans. Selon certaines études, les OMA se résolvent spontanément sans l'initiation de traitement particulier (16). En fonction de la gravité des symptômes, le médecin peut prescrire en première intention de l'Amoxicilline et, sans amélioration au bout de quatre jours, de l'Amoxicilline-acide clavulanique. En cas d'échec du traitement antibiotique pour une OMA purulente, une paracentèse peut être réalisée afin d'effectuer un prélèvement pour une identification bactérienne.

Les OMA se résorbent le plus souvent en moins de dix jours et en cas de perforation du tympan, ce dernier se referme en une quinzaine de jours. Les complications des OMA sont extrêmement rares mais peuvent conduire à une méningite ou une paralysie faciale (17).

L'otite interne aussi nommée otite labyrinthite est une infection grave mais rare de l'oreille interne pouvant provoquer des dégâts irréversibles conduisant à une perte de l'audition, à une méningite ou un abcès cérébral. Elle survient le plus souvent des suites de complications d'une OMA ou par d'autres maladies telles que la syphilis. La symptomatologie est un mélange d'une perte progressive de l'audition (bourdonnements et acouphènes) associée à des vertiges, de la fièvre, une douleur dans l'oreille et un mal-être général. Lors de

l'examen par le médecin, un signe caractéristique est le nystagmus, un mouvement involontaire des yeux. Il est impossible de déterminer l'origine de cette infection et un traitement antibiotique doit être initié d'emblée afin de tenter de sauver le labyrinthe (18).

La **grippe** est une maladie respiratoire virale due à des virus *Influenzae* de la famille des *Orthomyxoviridae*. Il existe trois types de virus de la grippe pouvant contaminer les humains. Le virus *Influenzae* de type A, le plus dangereux, est à l'origine de pandémies environ trois ou quatre fois par siècle. Ce virus est très sujet aux mutations. Le virus *Influenzae* de type B est responsable d'épidémies localisées et son génome subit moins de mutations. Le virus *Influenzae* de type C provoque des symptômes moins marqués qui s'apparentent davantage à un rhume banal.

En France, chaque année lors de l'épidémie de grippe de décembre à mars, en moyenne 2,5 millions de personnes consultent suite à des symptômes grippaux. En 2018, la grippe a engendré en France plus de 13 000 décès (19).

Les symptômes sont présents généralement de trois à sept jours mais ils perdurent parfois. En phase invasive, une fièvre brutale (supérieure à 39°C), des frissons, des malaises ainsi que des douleurs musculaires et des maux de têtes sont les symptômes rencontrés. Lors de l'état grippal, la fièvre augmente, une fatigue (asthénie) s'installe ainsi qu'une anorexie, des rhinorrhées, un mal de gorge et une dysphagie accompagnés d'une toux sèche et d'une photophobie. La grippe peut également se manifester par des troubles digestifs, des sensations de brûlure dans les yeux et des sueurs nocturnes. Chez les enfants de moins d'un an, il n'y a parfois aucun symptôme, ce qui augmente les risques puisqu'une grippe très virulente peut s'installer.

Lorsqu'il établit son diagnostic, le médecin se base sur l'ensemble de ces symptômes mais également sur l'avancée démographique de l'épidémie de grippe grâce aux données d'un réseau sentinelle. Pour confirmer son diagnostic, le médecin dispose également d'un test rapide de détection des virus *Influenzae* de type A et de type B (voir **Annexe II**, fiche de l'Agence Régionale de Santé sur le TROD de la grippe).

Le traitement de la grippe est symptomatique avec la prescription d'antipyrétique. Pour les enfants, l'aspirine est à proscrire car susceptible de provoquer le syndrome de Reye (maladie du système nerveux parfois mortelle). Les principales recommandations sont du

repos et une bonne hydratation. La vaccination annuelle reste la meilleure façon de se prémunir vis-à-vis de cette infection.

Les surinfections bactériennes peuvent accompagner une grippe ; ce peut-être une OMA, une sinusite ou une pneumonie dite post *Influenzae*. Des complications telles que des myocardites, des péricardites, des fausses couches peuvent également succéder à un épisode grippal.

Une **laryngite** est une inflammation de l'entrée des voies respiratoires, le larynx. La **laryngite aiguë** (LA) est soudaine et s'apaise après quelques jours alors que la **laryngite chronique** est principalement rencontrée chez des patients (20).

Les laryngites aiguës sont majoritairement rencontrées chez les enfants de un à six ans alors que les laryngites chroniques sont plus fréquentes chez les adultes.

Chez les adultes, les LA sont principalement d'origine bactérienne, due à *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* et souvent liées à des facteurs prédisposant irritants (tabac, alcool, poussières, pollens, ...). Chez les adultes, les laryngites évoluent favorablement en une dizaine de jours suite à un traitement symptomatique (corticothérapie, suppression des irritants) et antibiotique (Amoxicilline ou Macrolide). Si les symptômes persistent plus de 15 jours, le traitement doit être revu et le patient doit bénéficier d'un examen spécialisé.

Les principaux symptômes d'une LA sont des difficultés à parler, un enrouement de la voix (le larynx étant le centre de la phonation), ainsi qu'une toux sèche dite rauque ou aboyante, principalement chez l'enfant. Une fièvre modérée, des tiraillements dans le bas de la gorge et parfois l'apparition d'un œdème accompagné d'une respiration difficile peuvent également survenir.

Chez les enfants, la laryngite aiguë ou « faux croup » est plus fréquente chez les garçons de un à trois ans. Elle est essentiellement d'origine virale (virus *Parainfluenzae*) et survient principalement au décours d'une banale rhino-pharyngite. L'évolution est rapidement favorable après l'initiation d'un traitement de corticoïdes (21). Des complications dans 2 à 5% des cas peuvent mener à une hospitalisation nécessitant une assistance respiratoire ou une trachéotomie.

Une laryngite de naissance peut exister, elle est alors due à une laryngomalacie ou un stridor laryngé congénital. Cette anomalie évolue pour régresser généralement vers l'âge de 6 mois.

L'épiglottite est une urgence thérapeutique. Il s'agit d'une inflammation de la margelle laryngée. Son origine est bactérienne, *Haemophilus influenzae* de type b, et elle survient le plus souvent vers l'âge de 3 ans. Depuis la mise en place de la vaccination anti *H. Influenzae* b, son incidence est en forte diminution.

Les symptômes chez l'enfant apparaissent subitement au titre d'une fièvre avec un état général altéré et angoissé. Une dysphagie douloureuse ainsi qu'une voix étouffée sont présentes sans toux. Une fois le diagnostic clinique établi, l'enfant doit être pris en charge dans un centre de soin hospitalier (22).

De nombreux symptômes respiratoires sans altération de l'état général tels qu'une **toux, un rhume ou un mal de gorge** doivent être traités symptomatiquement et ne nécessitent pas la prise d'antibiotiques.

En résumé, très peu d'infections des VAS nécessitent en première intention l'initiation d'un traitement antibiotique car ces pathologies sont principalement causées par des virus.

1.2. Les infections des voies aériennes inférieures

Les voies aériennes inférieures (VAI) sont composées successivement de la trachée qui s'ouvre sur l'arbre pulmonaire comportant les bronches, bronchioles et alvéoles pulmonaires.

La **trachéite** est une pathologie bénigne caractérisée par une inflammation de la trachée. Une **trachéite aiguë** (TA) est une inflammation passagère alors que la **trachéite chronique** dure dans le temps et est généralement causée par des agents environnementaux (tabac, vapeurs de chlore, pollution, allergies, ...).

Les TA sont principalement d'origine virale (virus *Parainfluenzae*, virus *Influenzae*, virus respiratoire syncytial ou *Adénovirus*) et succèdent à une autre pathologie respiratoire type laryngite, pharyngite, etc. L'origine bactérienne, principalement due à *Staphylococcus aureus* et aux streptocoques, est rare.

Les TA sont caractérisées par des quintes de toux (spasmodiques), d'importantes rhinorrhées ainsi qu'une douleur localisée le long et en arrière du sternum. Parfois associée à une laryngite, la TA peut provoquer un enrouement de la voie et une dysphonie.

Le diagnostic clinique est basé sur l'observation des symptômes mais peut également être réalisé par laryngoscopie. Des radiographies peuvent être effectuées afin de tenter de déterminer l'origine de la TA.

Les traitements sont symptomatiques (antitussif, antipyrétique) et la trachéite régresse en environ trois semaines. En cas d'infection d'origine bactérienne, des antibiotiques doivent être administrés (Céfuroxime ou Vancomycine) (23).

Il est important de distinguer la trachéite aiguë de l'épiglottite due à *H. influenzae* qui, elle, est une urgence thérapeutique.

En cas de trachéite chronique, il est important d'identifier la cause (tuberculose, syphilis, toxicité de l'environnement, ...) afin de pouvoir la traiter efficacement.

Les **bronchites** sont des inflammations des bronches causées par des agents microbiens ou des agents environnementaux tels que le tabac ou encore la pollution. Une bronchite dite aiguë est caractérisée par des symptômes de moins de trois mois. Au-delà, la

bronchite devient **chronique** avec des possibilités d'évolution en broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), notamment chez les fumeurs.

La **bronchite aiguë** (BA) est principalement causée par les virus *Influenzae* ou *Parainfluenzae*, le virus respiratoire syncytial ou encore le *Rhinovirus*, l'*Adénovirus* et le *Coronavirus*. Les BA d'origine bactérienne sont plus rares et sont le plus souvent des surinfections causées par *Streptococcus pneumoniae* ou *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis* ou encore *Bordetella pertussis*.

Les bronchites sont une maladie fréquente, notamment en automne et en hiver au cours d'épidémies virales. Un rhume ou une rhinopharyngite précède généralement une BA qui se caractérise au début par une toux sèche accompagnée de douleurs thoraciques profondes. La fièvre est peu élevée. Dans la moitié des cas, la toux devient productrice d'expectorations d'aspect jaunâtre et verdâtre.

Une BA d'origine virale évolue vers une guérison en une dizaine de jours. Le traitement symptomatique comprend des bronchodilatateurs et des fluidifiants bronchiques accompagnés si besoin d'antidouleurs. Il faut veiller à ne pas utiliser d'antitussifs afin que le mucus puisse continuer de s'évacuer et que les voies respiratoires restent dégagées. En cas de BA d'origine bactérienne, un traitement antibiotique avec de l'Amoxicilline en première intention doit être mis en place.

Chez les enfants de moins de deux ans, il est important de distinguer la **bronchiolite** qui est causée par des lésions inflammatoires spécifiques de la bronchiole. C'est une infection aiguë d'origine virale, principalement causée par le virus respiratoire syncytial (de 60 à 90% des cas) et par le virus *Parainfluenzae* (de 5 à 20 % des cas). Cette infection est très contagieuse chez les enfants de moins de deux ans. Chaque année, près d'un tiers des nourrissons contracteraient une bronchiolite. La plupart des infections débutent par une rhinopharyngite, 20% de ces infections seront suivies d'une atteinte bronchiolaire.

Les symptômes sont une déshydratation et les signes liés, une fièvre accompagnant une toux avec une respiration sifflante et difficile. Des signes d'aggravation comme une coloration bleuâtre de la peau, des râles crépitants ou un battement des ailes du nez peuvent être observés. Afin de diagnostiquer le VRS, des tests rapides peuvent être effectués.

La bronchiolite est un motif d'hospitalisation fréquent chez les nourrissons. La durée médiane des symptômes est de 13 jours mais ces derniers peuvent durer jusqu'à trois semaines. Le traitement est symptomatique. L'Acétaminophène en antipyrétique est utilisé, ainsi que l'administration de corticoïdes couplés à un bronchodilatateur. Il faut également veiller à ce que l'enfant mange suffisamment et reste bien hydraté. En cas d'hospitalisation (environ 3% des enfants) et pour les cas les plus sévères, une oxygénothérapie peut être initiée. De même, le recours à des médicaments antiviraux peut s'avérer nécessaire si l'origine est le VRS. L'antibiothérapie ne sera prescrite qu'en cas de surinfection, notamment due à *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Moraxella catarrhalis* (24). Les rechutes sont généralement appelées « asthme du nourrisson ». En novembre 2019, la Haute Autorité de Santé a publié un rapport dans lequel la kinésithérapie respiratoire n'est plus recommandée (25).

Une **pneumonie** est une infection des poumons pouvant être causée principalement par des virus et bactéries mais également par des microorganismes fongiques. L'infection a lieu au niveau des alvéoles pulmonaires et touche généralement un seul des cinq lobes, d'où le terme de **pneumonie lobaire**. Une **broncho-pneumonie** est une atteinte des bronches en plus des alvéoles.

Une pneumonie a de nombreuses origines possibles et les infections peuvent être bénignes ou au contraire engager le pronostic vital. Selon l'OMS, en 2015, environ 15% des décès chez les enfants de moins de 5 ans étaient liés à la survenue d'une pneumonie (26). Les principales bactéries à l'origine de pneumonies bactériennes sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de type b, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou encore *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella pneumophila*. Les pneumonies virales sont principalement causées par le virus respiratoire syncytial, le *Rhinovirus*, les virus *Influenzae* et *Parainfluenzae* ainsi que par le *Metapneumovirus* humain. Certaines pneumonies peuvent également être causées par le virus *Varicelle-Zoster*, *Epstein-Bar* virus ou l'*Herpès* virus (27).

Par ailleurs, nous distinguerons les pneumonies en fonction de leur zone de contraction : les **pneumonies nosocomiales** sont plus graves que les **pneumonies communautaires**. Les pneumonies nosocomiales sont principalement dues à des bactéries (28), notamment *Klebsiella pneumoniae*.

Lors de ces infections, les alvéoles se remplissent de mucus entraînant une toux d'abord sèche puis grasse avec des expectorations couleur « rouille », une fièvre soudaine et élevée, un souffle court et une respiration sifflante accompagnée de douleurs thoracique et musculaire. Une dégradation de l'état général est également observée. Certains signes de gravité tels que des altérations de la conscience, une élévation du pouls ou de la respiration ainsi qu'une température supérieure à 40°C doivent conduire à une hospitalisation immédiate.

Face aux différents symptômes observés, le médecin ausculte les poumons et peut demander la réalisation de radiographie et des analyses des sécrétions. En médecine de ville, le score CRB65 (basé sur quatre critères : confusion, fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minute, pression artérielle systolique supérieure à 90 mmHg et un âge supérieur à 65 ans) permet d'orienter la prise en charge des patients. A l'hôpital, le score de Fine prenant en compte plus de dix-sept critères est directement lié à la probabilité de mortalité. Certains tests rapides comme le dosage de la procalcitonine permettent d'incriminer une origine bactérienne de l'infection mais aucun test rapide ne permet aujourd'hui d'identifier précisément l'origine d'une pneumonie. La biologie moléculaire par amplification génique (PCR) permet également de déterminer l'agent pathogène de façon très rapide grâce à des panels ciblant les principaux agents microbiens responsables de l'infection. Un test rapide du virus respiratoire syncytial peut également être effectué chez les personnes à haut risque.

Le traitement d'une pneumonie bactérienne doit être à base d'antibiotiques avec l'utilisation de Macrolides (Erythromycine, Clarithromycine ou Azithromycine) ou d'Amoxicilline en première intention. En cas d'échec du traitement, des Céphalosporines de troisième génération ou des Fluoroquinolones sont administrées. Les pneumonies virales guérissent généralement sans traitement mais, dans certains cas, il est possible d'utiliser des antiviraux, tels que l'Oseltamivir ou le Zanamivir. Les antitussifs ne sont pas recommandés afin de permettre l'expulsion des sécrétions des bronches. Un traitement antipyrétique et une kinésithérapie respiratoire peuvent également être mis en place.

En guise d'illustration, les infections respiratoires évoquées dans cette partie sont présentées dans le schéma ci-dessous (**Figure 3**).

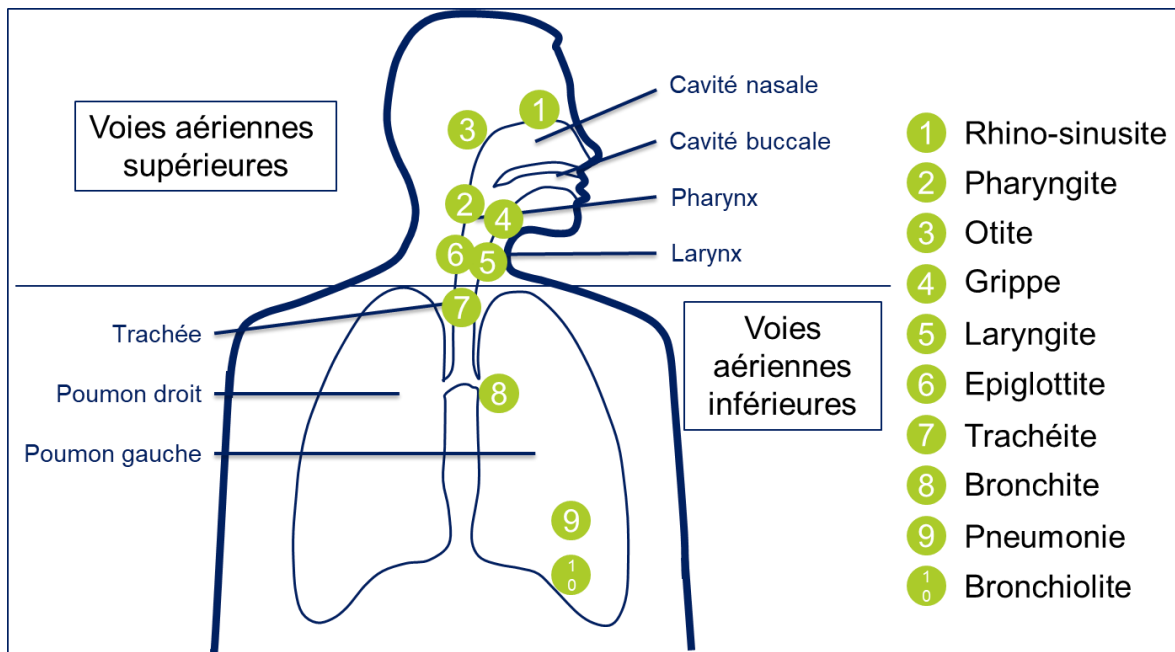


Figure 3. Positionnement anatomique des différentes infections respiratoires

2. Les résistances bactériennes aux antibiotiques et leur impact en santé publique

Les résistances bactériennes aux antibiotiques ne sont pas une nouveauté. Alexander Fleming, après avoir découvert la pénicilline en 1928, avait prévu l'émergence de résistances et alerta sur le danger d'un usage inapproprié de cette molécule dans son discours prononcé lors de la cérémonie de remise du prix Nobel. En effet, seulement trois ans après la découverte de la pénicilline, les premières résistances à cet antibiotique sont apparues alors même que la pénicilline n'était pas encore commercialisée. L'« ère des antibiotiques » a cependant permis et permet encore à l'humanité de se protéger vis-à-vis de nombreuses infections bactériennes autrefois mortelles. Selon la théorie de l'évolution de Darwin, ce ne sont pas les espèces les plus fortes et les plus intelligentes qui survivent, mais celles qui s'adaptent au changement. Dans le cas des bactéries, l'acquisition de moyens de résistance face aux antibiotiques est une évolution permettant leur survie.

Au cours des soixante-dix dernières années, plusieurs nouveaux traitements antimicrobiens ont été découverts, avec cependant un net ralentissement au cours des dernières décennies. La commercialisation de ces molécules suivie de leur mésusage a entraîné l'émergence des résistances bactériennes (**Figure 4**) conduisant à une perte d'efficacité de l'arsenal thérapeutique.

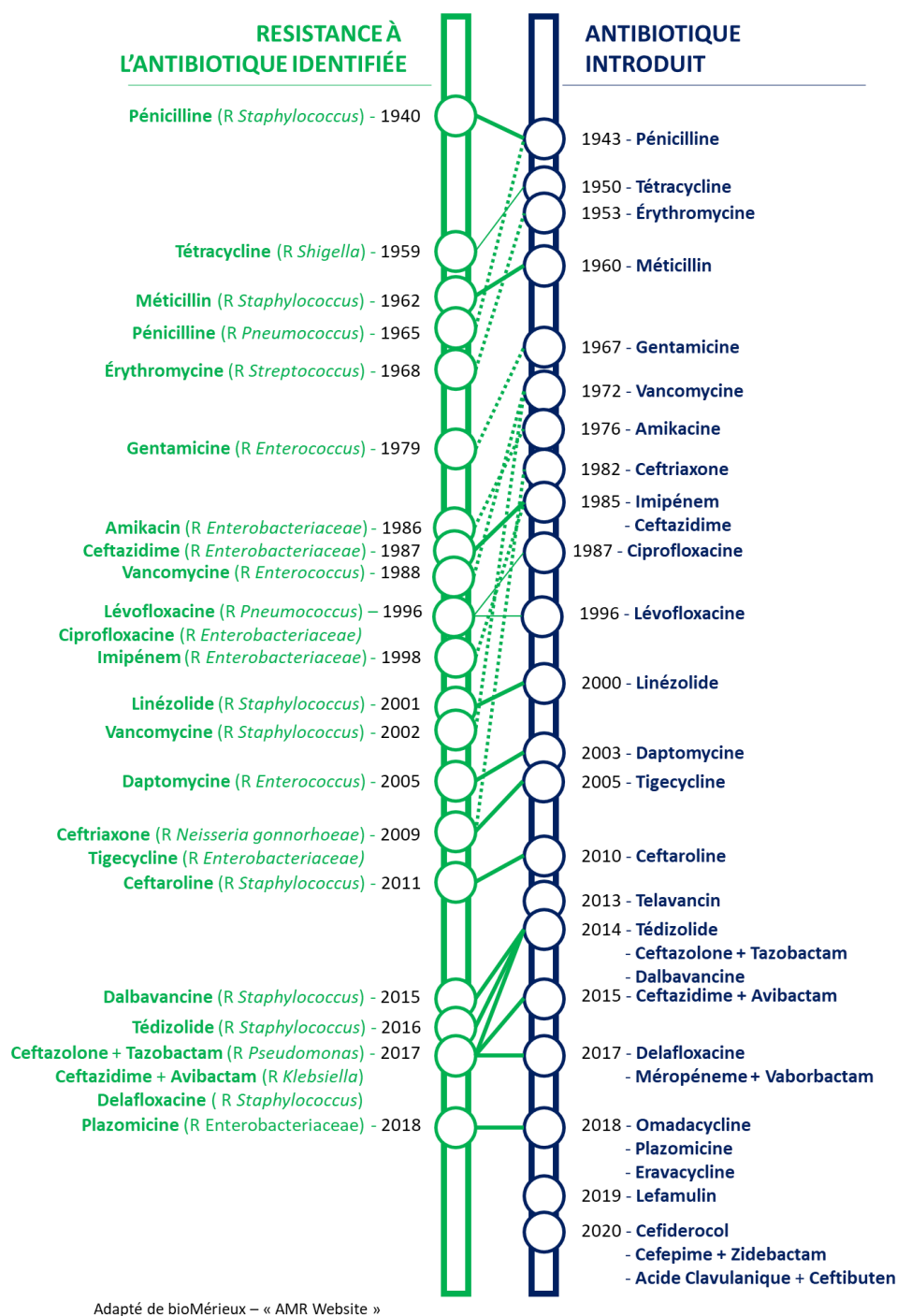


Figure 4. Chronologie des découvertes successives des antibiotiques et de l'émergence des résistances (29)

2.1. Les mécanismes de résistances des bactéries aux antibiotiques

Il est reporté aujourd'hui des souches bactériennes résistantes à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique antibactérien. Ces résistances sont innées ou acquises, et leur expansion est favorisée par l'exposition aux antibiotiques créant des pressions de sélection.

En bactériologie clinique, la notion de résistance fait appel à la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) - la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber toute croissance visible - et de la concentration minimale bactéricide (CMB) - la plus faible concentration d'un antibiotique permettant d'éliminer 99,9% des bactéries.

La **résistance innée** ou **intrinsèque** est une caractéristique commune à l'ensemble des membres d'une espèce ou d'un groupe de bactéries. Elles sont généralement chromosomiques et donc transférables à la descendance. Ainsi, la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne une imperméabilité vis-à-vis de certains antibiotiques tels que les Macrolides ou les Glycopeptides et donc une absence d'effet (30).

Les résistances acquises correspondent à des modifications du patrimoine génétique de la bactérie. Bien que rares, des mutations spontanées du matériel génétique peuvent conduire à des modifications structurelles ou biochimiques des cibles bactériennes entraînant l'apparition d'une résistance généralement limitée à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques.

Les bactéries peuvent également acquérir du matériel génétique étranger *via* des transferts horizontaux d'ADN par le biais de transposons, d'intégrons ou de plasmides grâce à des phénomènes de conjugaison. Ces transferts horizontaux sont la cause de l'importante dissémination des résistances au sein de différentes familles de bactéries.

De nombreux mécanismes biochimiques permettent aux bactéries de résister aux antibiotiques (31) :

- L'inactivation enzymatique de l'antibiotique
- La modification ou le remplacement de la cible de l'antibiotique
- La mise en place d'un système actif de pompes à efflux
- Une diminution de la perméabilité membranaire
- Une protection de la cible ou un piégeage de l'antibiotique

L'inactivation enzymatique des agents antibactériens est le principal mécanisme de résistance des bactéries. L'enzyme produite par la bactérie dans le milieu ou dans le périplasme agit par clivage ou addition d'un groupement au niveau de la structure de l'antibiotique, modifiant ainsi sa forme et provoquant une perte d'activité. C'est le cas de la principale forme de résistance aux Bêta-lactamines par production d'enzymes lytiques, les bêta-lactamases, ainsi que des résistances aux Phénicolés et aux Aminoglycosides.

Les modifications ou le remplacement de la cible de l'antibiotique empêchent l'antibiotique de se lier correctement et d'exercer son activité. Ces modifications peuvent être observées vis-à-vis de l'ensemble des antibiotiques mais affectent particulièrement les Pénicillines. Ainsi les sensibilités diminuées de *Streptococcus pneumoniae* envers les Bêta-lactamines correspondent à l'acquisition par la bactérie d'une cible (protéine de liaison aux Pénicillines) ayant une moindre affinité pour l'antibiotique.

L'acquisition de pompes à efflux membranaires permet aux bactéries d'expulser les molécules toxiques dont les antibiotiques, réduisant ainsi leur concentration intracellulaire. Certaines de ses pompes sont limitées au transport d'une molécule spécifique, ce sont les pompes SDR pour specific-drug-resistance qui représentent un important mécanisme de résistance vis-à-vis des Tétracyclines. Lorsqu'une pompe peut transporter de multiples molécules, elle est dite MDR pour multi-drug-resistance. Ce mécanisme de résistance est fréquemment décrit dans des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus* (32).

Une diminution de la perméabilité membranaire peut également entraîner une résistance aux antibiotiques, principalement chez les bactéries à Gram négatif pour lesquelles des modifications de composition des porines permettent à la bactérie de limiter l'entrée des molécules. Ce mécanisme est fonctionnel, notamment pour les antibiotiques hydrophiles, et offre de multiples résistances à la bactérie. La disparition d'une porine peut également empêcher la pénétration des antibiotiques, c'est le cas de la résistance à l'Imipénème observée dans des souches de *Pseudomonas aeruginosa* (33).

La protection de la cible de l'antibiotique est également un moyen efficace de lutte contre les antibiotiques. Les protéines impliquées peuvent créer un encombrement stérique autour de la cible mais également se fixer dessus, empêchant ainsi l'accès à l'antibiotique. Ces

résistances sont observées notamment vis-à-vis des Tétracyclines et des Fluoroquinolones. Enfin, certains antibiotiques peuvent être piégés par une surproduction des cibles bactériennes ; c'est le cas de la résistance aux Glycopeptides chez certaines souches de *Staphylococcus aureus*.

La notion de bactérie « multi-résistante » est de plus en plus utilisée aujourd'hui. Une telle bactérie, du fait de l'accumulation de résistances innées ou acquises n'est plus sensible qu'à un faible nombre d'antibiotiques, voire, dans les cas les plus extrêmes, à aucun.

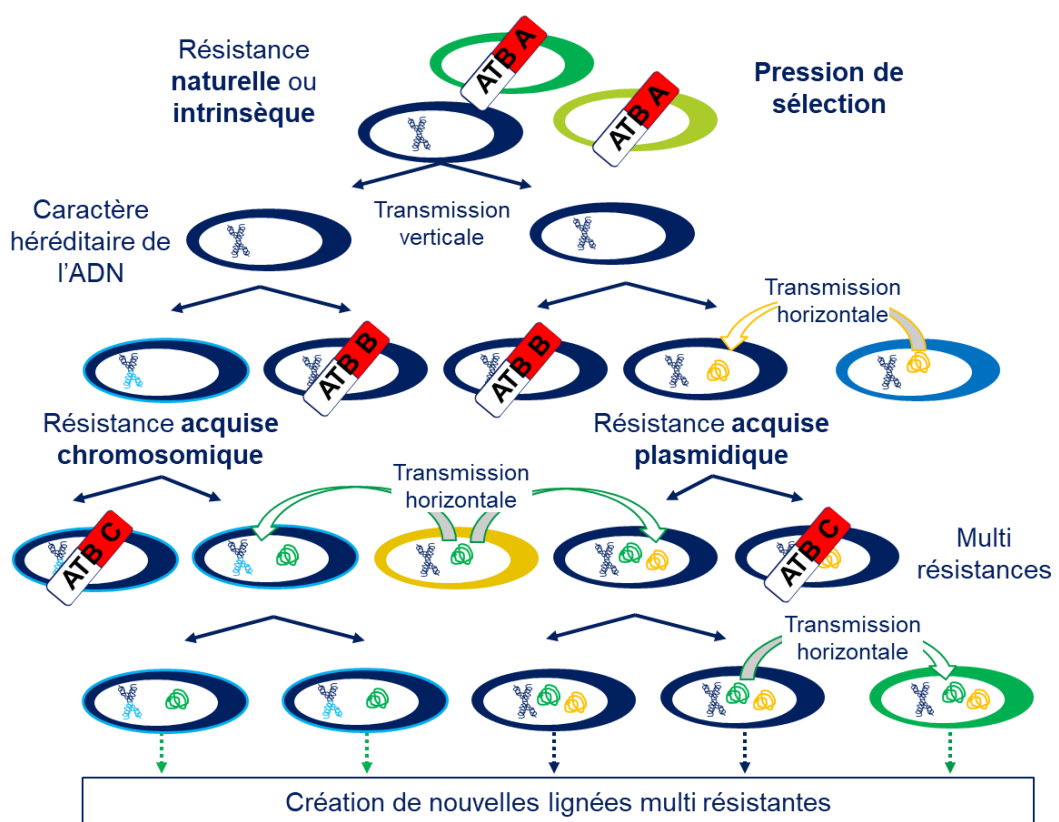


Figure 5. Modalités de transmission des résistances aux antibiotiques chez les bactéries

La **Figure 5** illustre les différents moyens d'obtention des résistances pour les bactéries ainsi que leur dissémination.

2.2. Etat des lieux général des résistances bactériennes et moyens mis en place afin de limiter leur diffusion

La consommation d'antibiotiques (en médecine humaine ou animale) ainsi que la présence d'antibiotiques dans l'environnement sont directement liées à l'émergence des résistances bactériennes (34).

Dans le but de préserver l'efficacité des antibiotiques, de nombreuses mesures visant à réduire leur utilisation sont menées depuis le début du siècle. En France, l'évolution de leur consommation peut être suivie dans trois secteurs : en médecine de ville, qui représente 93% de la consommation humaine d'antibiotiques, en médecine hospitalière et en santé animale. Concernant la consommation d'antibiotiques en ville, 13% sont délivrés suite à une prescription hospitalière (35).

Au début des années 2000, la France était le plus gros consommateur d'antibiotiques en Europe, en médecine de ville, avec 33,4 doses journalières pour 1000 habitants (DDJ/1000H/J). En 2017, la consommation était en baisse de 12,5% par rapport à 2000, mais en augmentation au cours des dernières années (de 7,2% à partir de 2004 et de 3,5% depuis 2010) ; elle représentait 29,2 DDJ/1000H/J en 2017 en médecine de ville, restant supérieure à la moyenne européenne.

Selon un rapport de l'ANSM établi en 2019, la consommation d'antibiotiques en 2018 en France est de 23,5 DDJ/1000H/J, en comparaison à 2008, cette consommation est stable au cours des dix dernières années (36).

Nous ne pouvons comparer les résultats de 2017 et de 2018, la méthode de calcul ayant évolué. Une nouvelle classification de la consommation d'antibiotiques par rapport au nombre de prescriptions devrait progressivement remplacer la classification en DDJ/1000H/J afin de mieux représenter la consommation dans la population.

De 2007 à 2017, la consommation d'antibiotiques à l'hôpital fut stable avec 2,1 DDJ/1000H/J en 2017 (37). Selon la nouvelle méthode de calcul de 2018, la consommation en établissements de santé était de 1,7 doses pour 1000 habitants par jour, cette consommation est stable au cours des dix dernières années mais tend à diminuer sur les trois dernières (35).

En 2018, la France se situait à la troisième place des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques derrière la Grèce et Chypre, avec une consommation trois fois supérieure aux Pays-Bas, le double de l'Allemagne et supérieure d'un tiers à celle du Royaume-Uni (36). Une représentation de la consommation européenne est présentée en **Figure 6**.

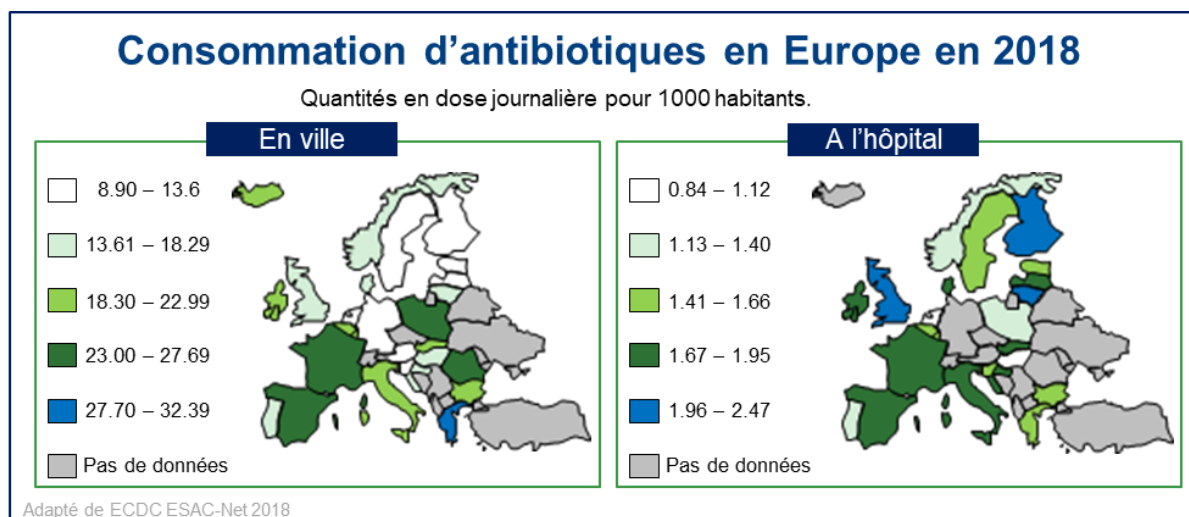


Figure 6. Représentation de la consommation d'antibiotiques en Europe en 2018 (38)

En 2018, 35,9% de cette consommation en ville était de l'Amoxicilline, 18,9% une association d'Amoxicilline et d'Acide Clavulanique, et le reste de la consommation était réparti comme suit : 12,3% de Macrolides, 11,9% de Tétracyclines, 5,5% de Fluoroquinolones et 4,6% de Céphalosporines de troisième génération. La Colistine, utilisée souvent en dernier recours, représente moins de 0,1% de la consommation d'antibiotiques en ville. En médecine hospitalière, l'association d'Amoxicilline et d'Acide Clavulanique représente 26,5% de la consommation, l'Amoxicilline seule représente 14,4%, les Quinolones et les Céphalosporines de troisième génération représentent respectivement 12,9% et 10,4%. La Colistine compte pour 0,2% de l'ensemble de cette consommation (35).

Depuis 10 ans, la consommation de Pénicilline est en augmentation de plus de 55% en santé humaine en France car le bon usage des antibiotiques prévoit son utilisation en première intention afin de sauvegarder les autres classes d'antibiotiques. En conséquence, une diminution de l'utilisation des autres classes d'antibiotiques est observée sur la même période (35).

Il n'est pas facile d'estimer précisément l'impact de la résistance sur la mortalité en France, mais selon différents rapports de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et de Santé Publique France, en 2015, entre 5 500 et 12 500 décès lui serait imputés par an en France. Il est également estimé qu'entre 125 000 et 160 000 personnes sont infectées par des bactéries multi-résistantes en France chaque année. En Europe, plus de 670 000 personnes par an développeraient des infections causées par des bactéries résistantes (39, 40).

En santé animale, suite aux efforts menés au cours de la dernière décennie, la consommation d'antibiotiques au niveau européen a connu une baisse de 24% en moyenne entre 2010 et 2016. Sur cette même période, la France a diminué de 46% l'exposition des animaux aux antibiotiques et se situe à l'échelle européenne à la 12^e (37, 41). En 2008, les élevages de porcs et de volailles étaient les plus importants consommateurs d'antibiotiques en santé animale. Dix ans plus tard, ce sont les animaux de compagnies, notamment chiens et chats qui sont les plus consommateurs d'antibiotiques (**Figure 7**) (42).

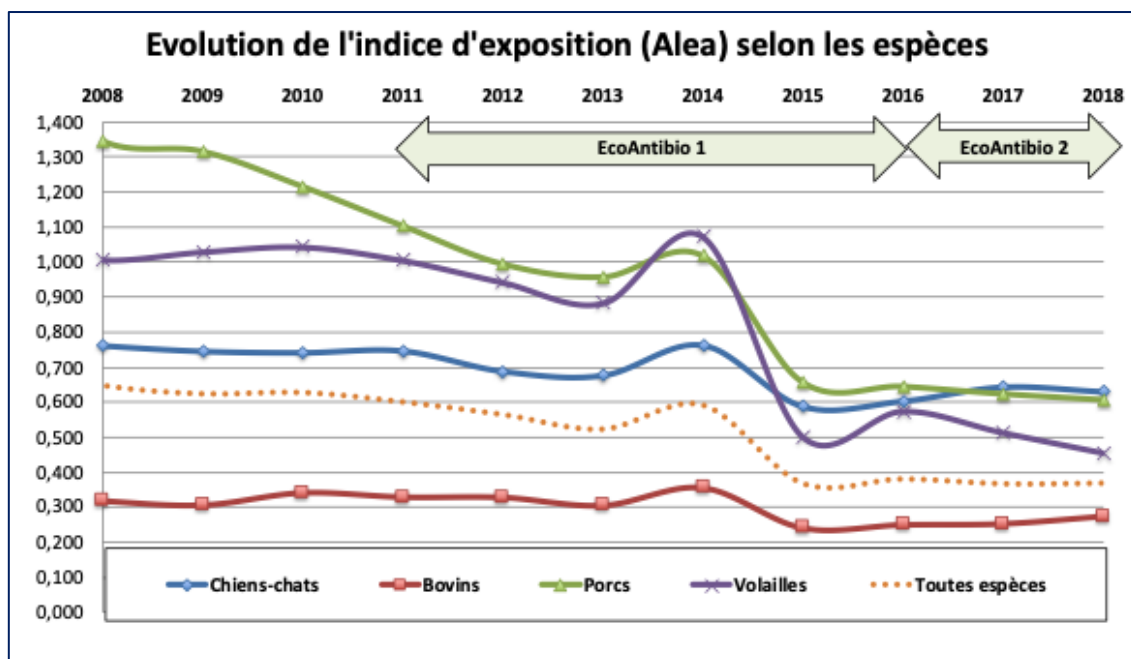


Figure 7. Evolution de l'indice d'exposition aux antibiotiques selon les espèces animales (42)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 10 millions de personnes pourraient décéder des suites d'une infection par des bactéries résistantes par an d'ici 2050, notamment

sur les continents africain et asiatique (**Figure 8**). Ainsi, les bactéries résistantes deviendraient la première cause de mortalité mondiale si aucune action n'est mise en place (43).

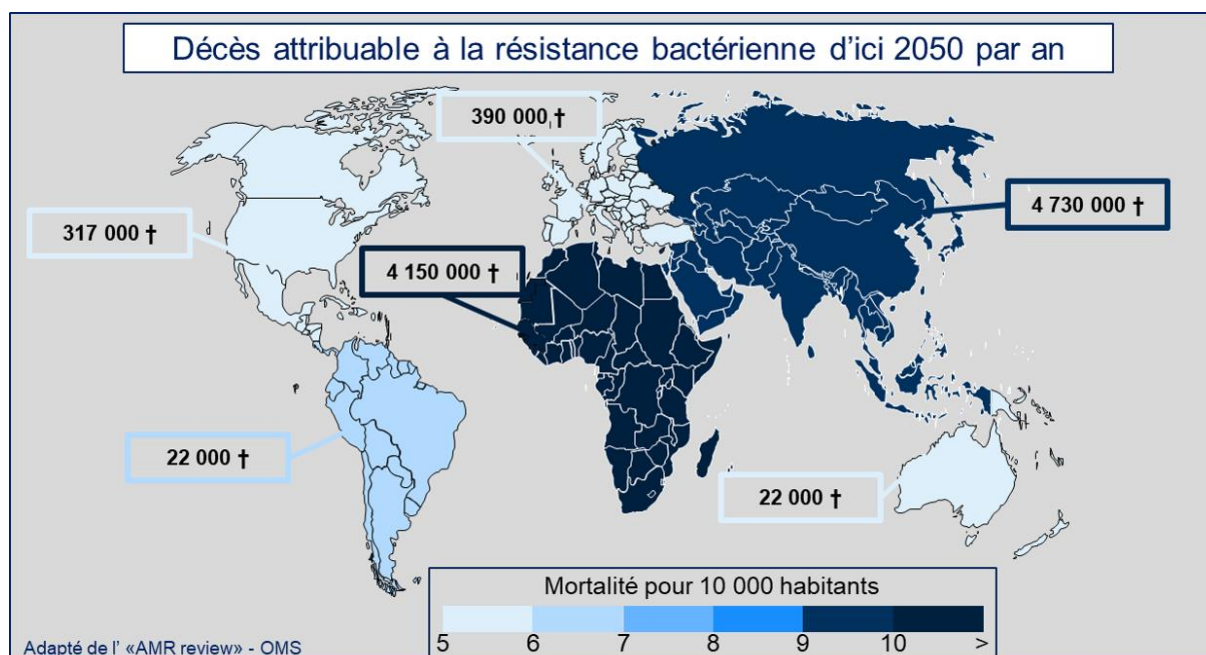


Figure 8. Représentation des décès attribuables à la résistance bactérienne par an d'ici 2050 (43)

En plus de représenter un danger pour la population, l'utilisation massive et inappropriée d'antibiotiques génère un coût important pour notre système de santé. Il a été estimé que la surconsommation d'antibiotiques en médecine de ville engendrait un coût supplémentaire de 71 millions d'euros par an en comparaison à la moyenne européenne (44). De plus, il est estimé que 30 à 50% des antibiotiques prescrits sont inadaptés voire inutiles (45). Dans le dossier de presse de novembre 2019 sur l'antibiorésistance, les instances gouvernementales françaises mettent en avant le coût important du mauvais usage des antibiotiques en France. En effet, si nous utilisons les antibiotiques comme les Pays-Bas, l'Assurance Maladie pourrait économiser environ 400 millions d'euros chaque année (36).

La résistance des bactéries aux antibiotiques est également un sujet qui préoccupe la Banque Mondiale. En effet, dans un rapport émis en septembre 2016, cette dernière estime l'impact économique des bactéries résistantes comparable à la grave crise financière de 2008. D'ici 2050, les résistances bactériennes pourraient, selon la Banque Mondiale, avoir un impact sur le produit intérieur brut (PIB) mondial de 1,1% et jusqu'à 5% du PIB des pays à faibles

revenus. L'émergence des bactéries résistantes pourrait en outre être la cause d'une augmentation de la pauvreté dans le monde en ayant un impact sur le commerce mondial et l'élevage (46).

S'il est impossible d'éradiquer la résistance bactérienne, il est possible de la limiter. Lors de l'Assemblée Mondiale de la Santé en mai 2015, l'OMS a adopté un plan d'action mondial qui prévoit 5 objectifs stratégiques dans la lutte contre la diffusion de ces résistances selon l'approche « un monde, une santé » (« One Health ») (47) :

- Mettre en place des plans de communication, de l'éducation et des formations pour faire connaître et comprendre ce problème
- Augmenter la recherche et la surveillance
- Réduire les infections par des mesures d'assainissement, d'hygiène et de prévention
- Optimiser l'utilisation des antibiotiques en santé humaine et animale
- Montrer l'impact économique des résistances bactériennes afin d'accroître les investissements sur de nouveaux médicaments, des outils diagnostiques, des vaccins et d'autres interventions

Pour mettre en place son plan, l'OMS souligne la nécessité d'actions menées conjointement selon l'approche « One Health » (48) regroupant le monde de la santé humaine et animale, le monde agricole, les finances ainsi que les consommateurs à une échelle globale, de façon à aboutir à des plans d'action nationaux multisectoriels. L'ensemble du vivant, partout dans le monde, doit mettre en place des mesures afin de lutter contre ce phénomène, tous les acteurs étant liés (**Annexe III**).

Afin de sensibiliser les populations générales au danger d'une mauvaise utilisation des antibiotiques, l'OMS organise depuis 2016, lors de la deuxième ou troisième semaine de novembre, la « World Antibiotic Awareness Week » (WAAW), la semaine de sensibilisation au bon usage des antibiotiques. Cette semaine de sensibilisation vise à éduquer et informer les populations sur les dangers d'un mauvais usage des antibiotiques (49). Des campagnes de prévention auprès des professionnels de santé sont également effectuées. L'objectif consiste à inculquer les bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques afin de réduire leur utilisation et donc l'émergence des résistances.

A l'échelle de l'Europe, la WAAW est mise en place avec l'« European Antibiotic Awareness Day » (EAAD) instauré en 2011 et qui visait également à augmenter le niveau de connaissance générale sur le bon usage des antibiotiques. Les « Journées Européennes d'Information sur les Antibiotiques », organisées par l'« European Center for Disease Prevention and Control » (ECDC), sont quant à elles destinées à communiquer autour de l'usage raisonné des antibiotiques. De plus, des commissions européennes dédiées à la lutte contre les bactéries multi-résistantes ont été créées dans le but de soutenir ou d'initier des actions locales.

Afin d'améliorer la surveillance des résistances, l'OMS soutient le système de surveillance GLASS (Global AMR Surveillance System) (50) qui permet de centraliser et d'analyser l'ensemble des données des résistances au niveau mondial. En Europe, dès 1998, un réseau de surveillance des résistances bactériennes, l'« European Antimicrobial Resistance Surveillance System » est établi. En 2010, l'« European Antimicrobial Resistance Surveillance Network » (EARS-Net) administré par l'ECDC prend la suite. L'objectif de ces réseaux est d'identifier l'émergence des résistances de sept espèces bactériennes : *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* sont surveillées depuis 1999, s'ensuit la surveillance d'*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *E. faecium* à partir de 2001, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* depuis 2005, et enfin la surveillance d'*Acinetobacter* en 2012 (51). Un réseau de surveillance, « European Antimicrobial Resistance Surveillance network in Veterinary medicine » (EARS-Vet) est en cours de construction afin de suivre l'émergence des bactéries résistantes en santé animale et sera complémentaire au réseau actuel, EARS-Net.

Outre l'utilisation raisonnée des molécules actuelles, la découverte de nouvelles molécules est également un élément clé dans la lutte contre l'émergence des bactéries résistantes. Pour soutenir la recherche, en 2016, l'OMS fonde en partenariat avec le « Drug for Neglected Disease initiative » (DNDi) le fonds de financement « Global Antibiotic Research and Development Partnership » (GARDP). Cette initiative vise à favoriser la recherche & développement (R&D) en promouvant les partenariats public-privé, dans le but d'améliorer les traitements existants et de proposer une mise sur le marché plus rapide des nouvelles molécules antibiotiques. Le GARDP prévoit d'ici 2025 le développement de cinq nouveaux traitements afin de lutter contre la résistance microbienne, c'est l'engagement « 5BY25 » (52).

En France, de nombreuses campagnes de prévention autour du bon usage des antibiotiques sont mises en place depuis le début des années 2000 afin d'éduquer, informer et tenter de changer les mentalités. Ces campagnes menées conjointement par l'ensemble des organismes de santé sont à destination du grand public mais également des professionnels de santé. La première grande campagne de prévention française a été une initiative du gouvernement (Assurance Maladie) en 2002 sur le thème « Les antibiotiques, c'est pas automatique », campagne ayant eu un effet positif sur la diminution de la consommation d'antibiotiques en France (53). En avril 2018, deux missions de Santé Publique France ont été mises en place afin d'améliorer la surveillance des résistances et la consommation d'antibiotique sur notre territoire. Les missions nationales Primo, « Surveillance et prévention de l'antibiorésistance et des infections associées aux soins, en soins de ville et en secteur médico-social », et Spares, « Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé », visent à offrir de nouveaux indicateurs de surveillance. La plateforme Géodes est également mise en place afin de visualiser sur le territoire de manière interactive les résistances et les consommations d'antibiotiques.

Le 1^{er} janvier 2018, en France, une évolution du calendrier vaccinal (54) a porté à onze le nombre de vaccins obligatoires chez l'enfant afin d'augmenter la couverture vaccinale sur le territoire. Parmi ces vaccins, quatre ciblent des bactéries : *Haemophilus influenzae* b, *Bordetella pertussis* (Coqueluche), *Neisseria meningitis* (Méningocoque C), et le Pneumocoque. Une des finalités de cette action à terme est de réduire l'antibiorésistance en limitant le nombre d'infections et donc l'utilisation d'antibiotiques.

Dans son plan de lutte contre l'émergence de ces résistances, le Ministère français en charge de la santé se base sur une communication grand public prônant l'importance de préserver l'efficacité des antibiotiques, l'amélioration de la qualité de formation des professionnels de santé ainsi que de la surveillance de l'incidence des infections nosocomiales et des bactéries multi-résistantes. Dans ce cadre, il préconise la généralisation des tests rapides de diagnostics, en particulier celui permettant de détecter la présence de bactéries *Streptococcus pyogenes* en cas d'angine érythémateuse.

Au niveau mondial, de nombreux rapports concernant la lutte contre l'antibiorésistance sont publiés par l'ensemble des agences gouvernementales. L'« AMR Review paper – Tackling Antimicrobial Resistance on Ten Fronts » est un rapport émis en 2016

par un groupe de travail sur commande du gouvernement britannique et du Wellcome Trust, une fondation caritative en médecine qui œuvre pour l'amélioration de la santé humaine et animale. Ce rapport identifie les dix actions principales à mettre en place au niveau mondial dans le cadre de la lutte contre la résistance bactérienne. Parmi ces dix piliers, nous retrouvons l'éducation grand public, l'hygiène, les vaccins, de nouveaux médicaments ou solutions alternatives, la surveillance des épidémies, le capital humain, l'utilisation d'antibiotiques en agriculture et dans l'environnement, la création d'un fonds mondial ainsi qu'une coalition afin de mettre en place des actions. Le dernier pilier évoqué dans ce rapport est un accès simplifié aux tests de diagnostic rapide (55) ; les dix points sont disponibles en **Annexe IV**.

2.3. Incidence des résistances des principales bactéries impliquées dans les infections des voies aériennes

Les infections des voies respiratoires sont une cause fréquente de consultation en médecine de ville à l'échelle mondiale. Ces infections sont dans de rares cas (moins de 10%) contractées à la suite d'une exposition à une bactérie, mais elles représentent l'un des secteurs utilisant le plus d'antibiotiques, exerçant des pressions de sélection sur les populations bactériennes favorisant l'émergence de résistances.

En 2017, l'OMS a publié la première liste des familles de bactéries « agents pathogènes prioritaires » résistant aux antibiotiques. Cette liste, visant à promouvoir la R&D présente trois priorités : critique, élevée et moyenne (56). Chacune de ces catégories inclut des bactéries pouvant générer des infections respiratoires communautaires et présentant des niveaux élevés de résistance aux antibiotiques.

Les bactéries résistantes de priorité critique sont les suivantes :

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacteriaceae*

Les bactéries résistantes de priorité élevée sont listées ci-dessous :

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecium*
- *Helicobacter pylori*
- *Campylobacter spp.*
- *Salmonellae*
- *Neisseria gonorrhoeae*

Enfin, les bactéries résistantes de priorité moyenne sont :

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Shigella spp.*

Parmi les agents bactériens de cette liste impliqués dans des infections de l'arbre respiratoire, la létalité due à une pneumopathie à *Acinetobacter baumannii* est de l'ordre de 70%. Cette famille de bactéries dispose d'une résistance innée grâce à la présence d'un faible nombre de porines et de pompes à efflux les rendant insensibles à de nombreux antibiotiques. Les résistances acquises sont notamment la production de Bêta-lactamases chromosomiques à spectre étendu (BLSE) rendant l'usage de Pénicilline inefficace. Seuls deux antibiotiques restent utilisables lors de ces infections, l'Imipénème et la Colistine (57). La **Figure 9** montre l'évolution croissante en Europe des résistances d'*Acinetobacter spp.* aux Fluoroquinolones, Aminoglycosides et carbapenem au cours des dernières années.

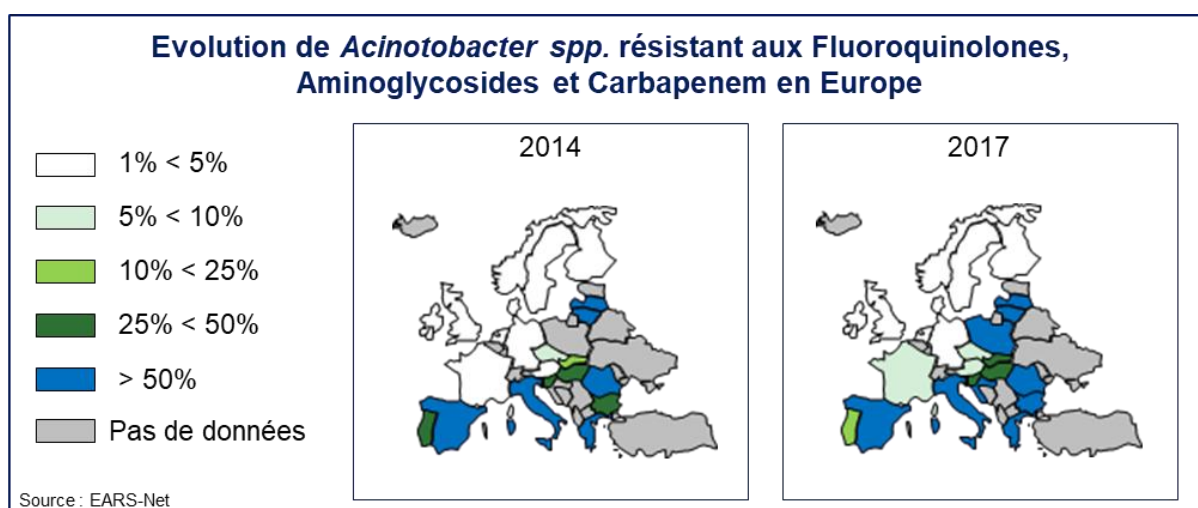
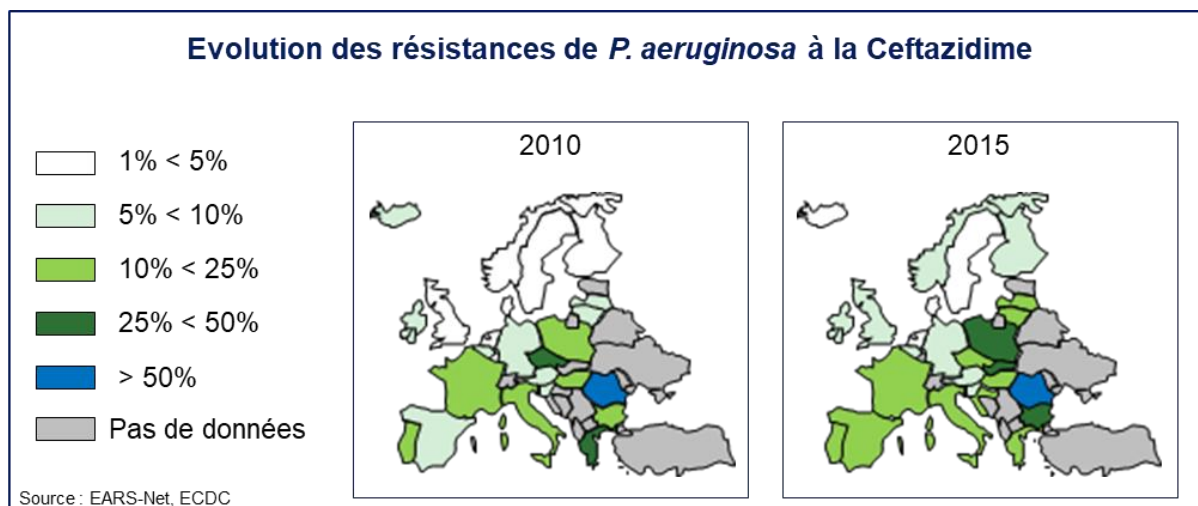


Figure 9. Evolution de la résistance de *Acinetobacter spp.* aux Fluoroquinolones, Aminoglycosides et Carbapenem, en Europe entre 2014 et 2017 (58)

Pseudomonas aeruginosa est principalement un agent pathogène nosocomial ayant des souches résistantes aux Bêta-lactamines, Carbapénèmes, Fluoroquinolones et Aminosides. *P. aeruginosa* est responsable de nombreuses infections respiratoires comme des pneumonies sous ventilation assistée (pneumonies nosocomiales) ou des otites externes aiguës. Certaines souches présentent de multiples résistances acquises (inactivation enzymatique, efflux et imperméabilité entre autres) mais la Colistine reste active sur la plupart des souches. Cependant, l'émergence de nouvelles résistances fait craindre une possible impasse thérapeutique (59). La **Figure 10** montre l'évolution croissante en Europe de 2010 à 2015 des résistances de *P. aeruginosa* à la Ceftazidime et la **Figure 11** représente l'évolution des multi-résistances entre 2014 et 2015 en Europe.



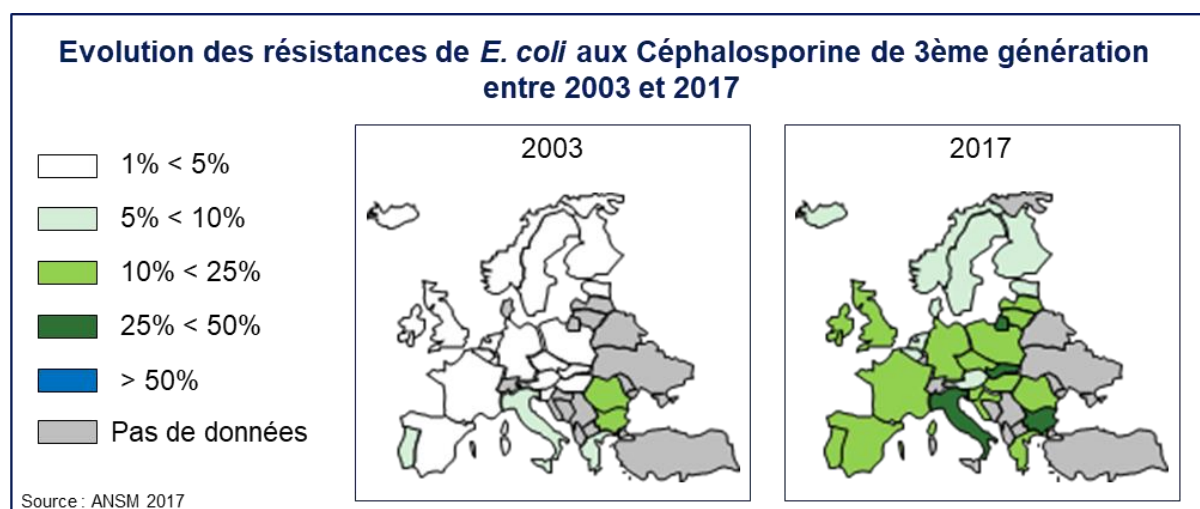


Figure 12. Evolution des résistances de *Escherichia coli* aux Céphalosporines de 3ème génération en Europe de 2003 à 2017 (37)

La bactérie *Klebsiella pneumoniae* produit naturellement une bêta-lactamase la rendant insensible aux Pénicillines. Des BLSE acquises par des transferts génétiques induisent de fortes résistances chez certaines souches. D'autres résistances (efflux, perméabilité et autres) au Céfépime, au Cefpirome ainsi qu'à l'Impipénème rendent son traitement difficile (60). De nombreuses souches sont également résistantes aux Céphalosporines de troisième génération, aux Fluoroquinolones et aux Aminoglycosides, avec une légère augmentation en Europe entre 2013 et 2016 (Figure 13).

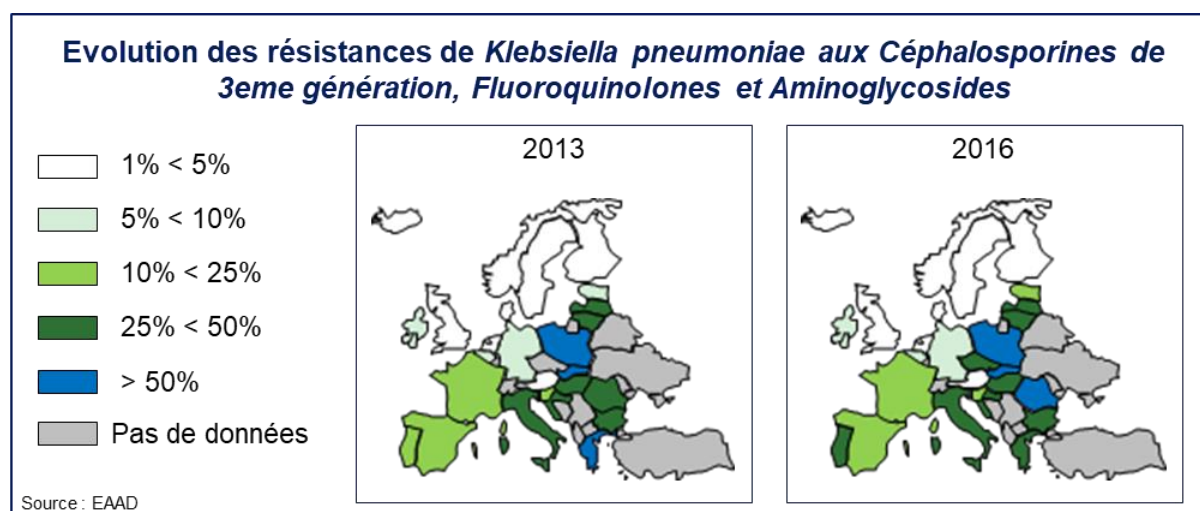


Figure 13. Evolution en de 2013 à 2016 des résistances de *Klebsiella pneumoniae* aux Céphalosporines de 3ème génération en Europe (61)

Staphylococcus aureus, dans la seconde catégorie de bactéries présentant un risque élevé selon l'OMS, est responsable, entre autres, d'infections aériennes graves. Cette espèce bactérienne possède un fort pouvoir d'adaptation et donc un nombre important de résistances. Plus de 90% de ces souches présentent aujourd'hui des résistances aux Pénicillines, cette résistance ayant été observée pour la première fois à partir de 1940 et les premières multi-résistances dans les années 1950 avec l'apparition de souches de *S. aureus* résistantes à la Méricilline (SARM), dont l'évolution en Europe entre 2001 et 2016 est disponible en **Figure 14**. Avec des transferts horizontaux, des souches de *S. aureus* ont également développé des résistances à d'autres classes d'antibiotiques comme les Glycopeptides (62).

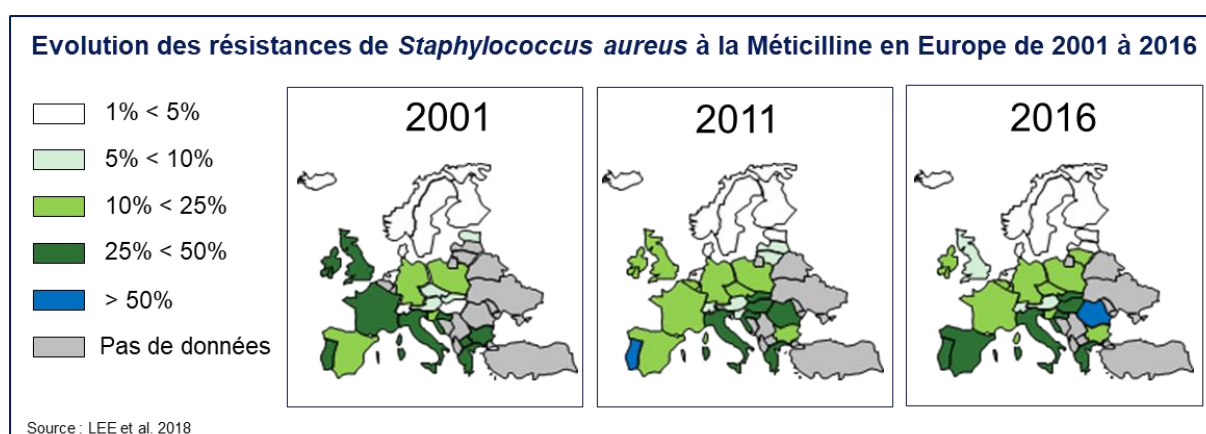


Figure 14. Résistance de *Staphylococcus aureus* à la Méricilline en Europe de 2001 à 2016 (63)

Haemophilus influenzae de type b présente de nombreuses sensibilités naturelles aux Pénicillines, Glycopeptides ou Macrolides. Par l'acquisition de résistances, certaines souches ne sont plus sensibles aux Tétracyclines, Phénicolés ou Fluoroquinolones. Un traitement par Céphalosporines de troisième génération (Céfotaxime, Ceftriaxone) reste efficace face aux souches résistantes (64). Cet agent pathogène, responsable de nombreuses infections des voies aériennes mais également de surinfections pouvant conduire à des méningites ou épiglottites, présente un risque majeur pour la santé. En Europe, son incidence en 2017 est de 0,8 cas pour 100 000 personnes et est en hausse depuis 2010 (65) malgré l'augmentation de la couverture vaccinale.

Streptococcus pneumoniae est une bactérie responsable d'infections graves dont la pneumonie, qui cause plus d'un million et demi de morts par an dans le monde, mais également de multiples pathologies respiratoires bénignes. *S. pneumoniae* présente une résistance naturelle aux Aminosides et Quinolones. Au cours des cinquante dernières années, certaines souches se sont dotées de résistances supplémentaires rendant leur traitement plus complexe. A la suite d'une modification des cibles, certaines souches sont devenues résistantes aux Bêta-Lactamines. Une méthylase d'origine plasmidique confère une résistance aux Macrolides (évolution entre 2014 et 2017 observable en **Figure 15**), Lincosamides, Streptogramines et Kétolides, avec également l'acquisition de pompes à efflux. Une mutation de la cible des Fluoroquinolones a également rendu certaines souches résistantes à ces antibiotiques (66).

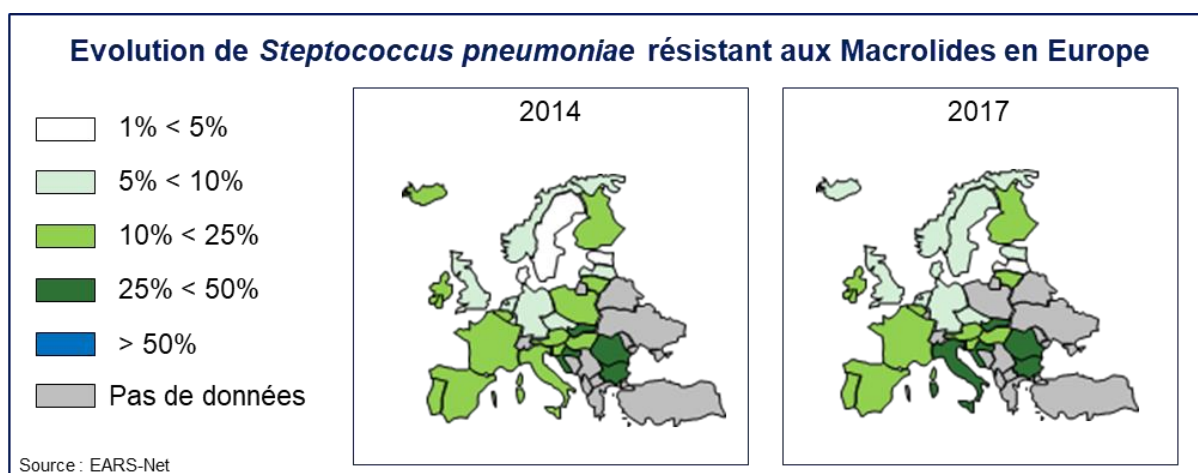


Figure 15. Résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux Macrolides en Europe en 2014 (58)

Streptococcus pyogenes, ou streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) est la bactérie responsable d'angines. Cet agent pathogène ne fait pas partie de la liste majeure de surveillance de l'OMS mais fait l'objet d'une surveillance depuis 1998 car les souches isolées présentent des résistances aux Tétracyclines et à l'Erythromycine. Les Bêta-lactamines et les Macrolides restent généralement efficaces face à *S. pyogenes*.

3. Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) des infections des voies aériennes

Lors de l'élaboration du plan contre la résistance aux antibiotiques de l'OMS, une des mesures recommandées était un accès systématique et simplifié à des tests de détection rapides (47). L'utilisation des tests rapides fait également partie des dix axes majeurs de la lutte contre l'émergence des bactéries résistantes évoqués dans le rapport de Jim O'Neill (43).

Dans le domaine du diagnostic, trois catégories de démarche peuvent être distinguées:

- Les Examens de Biologie Médicale (EBM) effectués en laboratoire spécialisé. Certains de ces tests peuvent être effectués en dehors du laboratoire (Examens de Biologie Médicale Délocalisés) ;
- Les autotests, disponibles en Pharmacie et utilisés par les patients hors d'un lieu dédié aux soins ;
- Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD), des tests diagnostiques utilisés par des professionnels de santé hors des laboratoires de biologie.

Selon la législation française, l'article L. 6211-3 du Code de la Santé Publique précise la nuance entre les trois catégories : « Ne constituent pas un examen de biologie médicale un test, un recueil et un traitement de signaux biologiques, à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique immédiate ».

Les TROD sont des dispositifs de diagnostic *in vitro* qui permettent la détection d'antigènes ou d'anticorps. Les premiers TROD ont été introduits au début des années 1980, et depuis, leur utilisation est en forte croissance, les efforts des industriels en recherche et développement ainsi que les directives politiques de santé publique y ayant largement contribué. La prise de conscience des dangers liés aux résistances bactériennes aux antibiotiques a favorisé le développement de nombreux TROD permettant de différencier les infections bactériennes des infections virales ou fongiques. Ils aident également les cliniciens à confirmer leur diagnostic clinique, et ainsi à limiter les prescriptions d'antibiotiques lorsqu'elles ne sont pas nécessaires.

Les TROD ne concernent pas uniquement les infections des voies respiratoires. De nombreux TROD existent aujourd'hui pour une multitude de pathologies allant du diagnostic des infections urinaires au dépistage du VIH.

3.1. Fonctionnement général des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique des infections des voies respiratoires

Les TROD dits « aériens » sont des examens ne constituant pas un geste invasif pour le patient car ils utilisent les sécrétions respiratoires. Ce sont des tests à usage unique ne nécessitant généralement pas d'appareil de lecture et devant être effectués par des professionnels de santé qualifiés. Les résultats sont donnés sous la responsabilité de ces derniers mais ne peuvent se substituer à un EBM, à l'instar de la détection du VIH qui, suite à un test rapide, doit être confirmée par un test classique en laboratoire d'analyse médicale.

Dans le cas des TROD à visée diagnostic respiratoire, seuls les médecins et les pharmaciens sont autorisés à les effectuer en France et des formations sur les bonnes pratiques leurs sont dispensées.

Les TROD doivent présenter un intérêt et une utilité clinique en ce qui concerne la prise en charge des patients, ils doivent être faciles d'utilisation et être fiables afin de répondre aux besoins des professionnels de santé et des patients. Pour cela, les TROD doivent avoir un faible coût, être rapides en termes de manipulation et doivent donner un résultat fiable. Ils doivent également permettre aux professionnels de santé de prélever l'échantillon à analyser avec des moyens techniques simples.

Les deux caractéristiques principales des TROD qui permettent de les distinguer et de les classer sont :

- La **rapidité** du test qui regroupe le prélèvement, l'analyse, l'obtention des résultats et leur validation mais également la restitution des résultats aux patients ainsi que l'interprétation et la décision thérapeutique de la part du professionnel de santé. De façon générale, le résultat est donné en moins de 20 minutes. En comparaison, une PCR, sans l'acheminement du prélèvement, dure un peu moins de trois heures et une culture bactérienne entre 24 et 48 heures.

- La **performance** du test qui fait référence à la praticité d'exécution, à la sensibilité (capacité du test à identifier les porteurs positifs), à la spécificité (capacité du test à identifier les porteurs négatifs) ainsi qu'à la robustesse générale.

La sensibilité du test est liée à la qualité du test mais également à des éléments extérieurs tels que la qualité du prélèvement et son type, le moment où le test est réalisé en fonction du stade de l'infection (généralement recommandé dans les 48 premières heures) ou encore le milieu de transport. Aucun TROD ne dispose d'une spécificité et d'une sensibilité égales à 100%. Les résultats ne permettent donc pas d'obtenir un degré de certitude diagnostique absolue et doivent toujours être accompagnés du jugement d'un professionnel de santé. Pour un même type de test, des variations de sensibilité et de spécificité peuvent exister entre les différents fabricants, il est donc important pour les professionnels de santé de se référer aux notices afin de connaître ces derniers et de les incorporer dans leur jugement. Pour aider les professionnels de santé dans le choix du fabricant pour un test donné, des études comparatives sont menées sur les différents tests afin de valider leur rapidité et performances.

Les TROD respiratoires sont principalement basés sur une méthode immunochromatographique et sont dits « manuels », en opposition aux EBM qui eux sont, pour la plupart, automatisés.

Les réactions immunochromatographiques se basent sur la détection d'anticorps (Ac) ou d'antigène (Ag) sur des bandelettes ou à l'intérieur de cassettes (**Figure 16**). Ces bandelettes présentent systématiquement trois zones, une de prélèvement ou de dépôt sur laquelle sera déposé le prélèvement du patient, une de réaction ou zone patient (la zone de test) et une de contrôle, la zone témoin (**Figure 17**). Le fonctionnement des cassettes est identique à celui des bandelettes. La cassette en plastique permet de protéger la bandelette contenue à l'intérieur et sert de réceptacle à la réaction, les bandelettes devant être utilisées dans des tubes ou cupules.

Un prélèvement de qualité requiert la prise de certaines mesures de protection de la part du professionnel de santé. Il doit se munir de gants, d'un masque ainsi que de lunettes de protection et d'une blouse. Le prélèvement nasopharyngé consiste à introduire un

écouvillon par l'ouverture nasale de façon perpendiculaire au plan du visage et à effectuer un mouvement doux de rotation. Il ne faut pas suivre l'arête nasale car un risque de douleur et de saignement est présent. Ce type de prélèvement est indiqué dans les tests des virus *Influenzae*. Un écouvillonnage peut être réalisé en fond de gorge au niveau des amygdales ou du pharynx à l'aide d'un abaisse langue et d'un écouvillon. Ces prélèvements sont réalisés pour les TROD permettant de détecter les bactéries responsables d'angines bactériennes. Des prélèvements par aspiration nasale peuvent être effectués à l'aide d'une sonde d'aspiration positionnée dans la partie antérieure du rhino-pharynx, principalement en pédiatrie, mais sont rarement effectués du fait de leur complexité de mise en place.

Afin de réaliser un test rapide, le médecin doit se munir d'un kit de test présentant la bandelette ou cassette, les réactifs ainsi que les éléments nécessaires au bon prélèvement. La mise en contact du prélèvement et du ou des réactifs est spécifique au type de test, et doit respecter les consignes du fabricant telles que le nombre de gouttes ou le temps d'attente avant interprétation.

Selon les types de tests, la mise en contact du prélèvement et des réactifs peut s'effectuer dans un tube pour une bandelette qui sera ensuite partiellement immergée ou dans le flacon des réactifs qui sera ensuite versé dans une zone spécifique d'une cassette. Certaines cassettes présentent deux zones distinctes, une pour le prélèvement et une pour les réactifs.

Avant de donner le résultat du test, le contrôle de son bon fonctionnement doit être effectué. Pour cela, l'ensemble des tests présentent une zone dite de « contrôle » où la réaction aura lieu même en l'absence d'Ac ou d'Ag dans l'échantillon testé. Si aucune réaction n'a lieu dans cette zone, le test ne peut pas être interprété et doit être renouvelé (**Figure 16** et **Figure 17**).

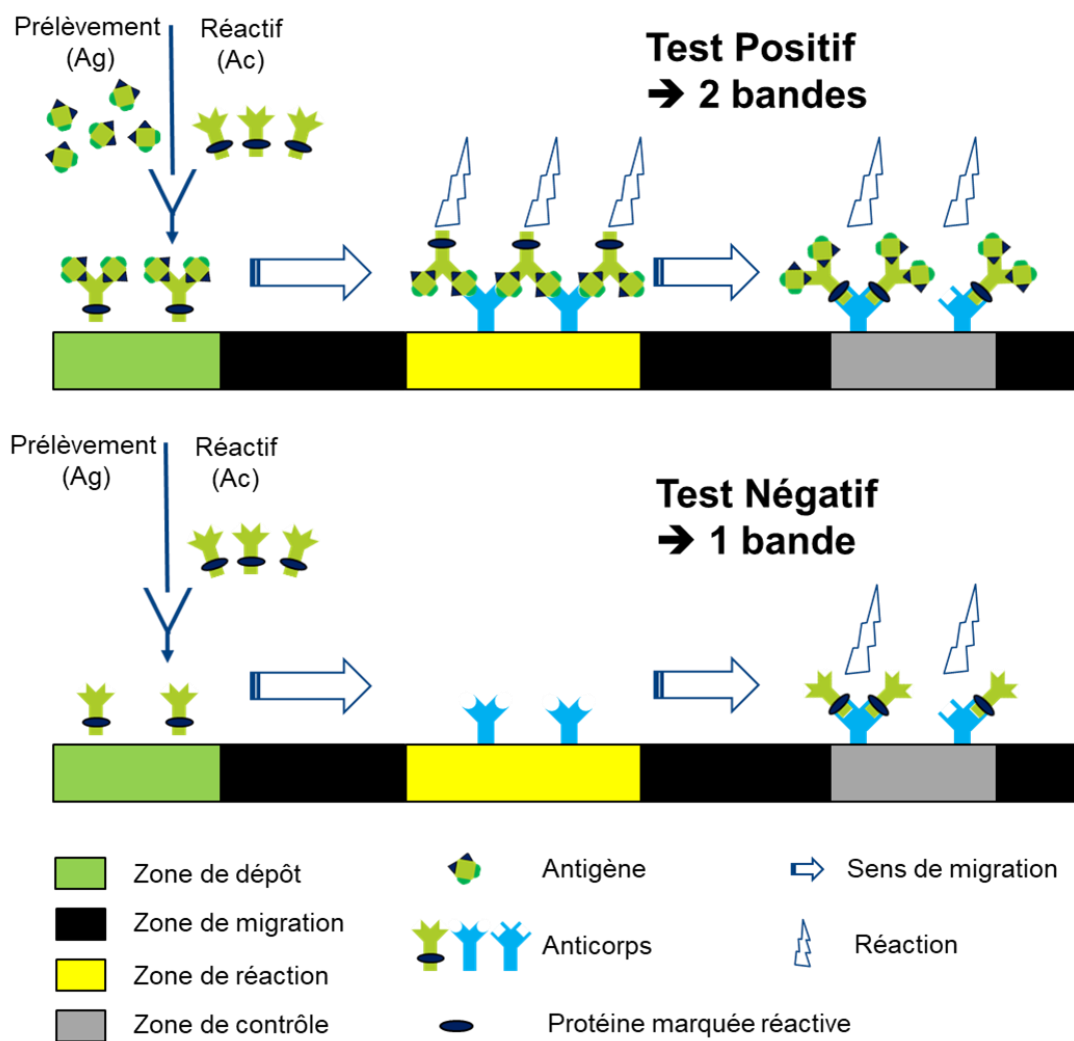


Figure 16. Exemple de fonctionnement d'une réaction immunochromatographique pour un TROD

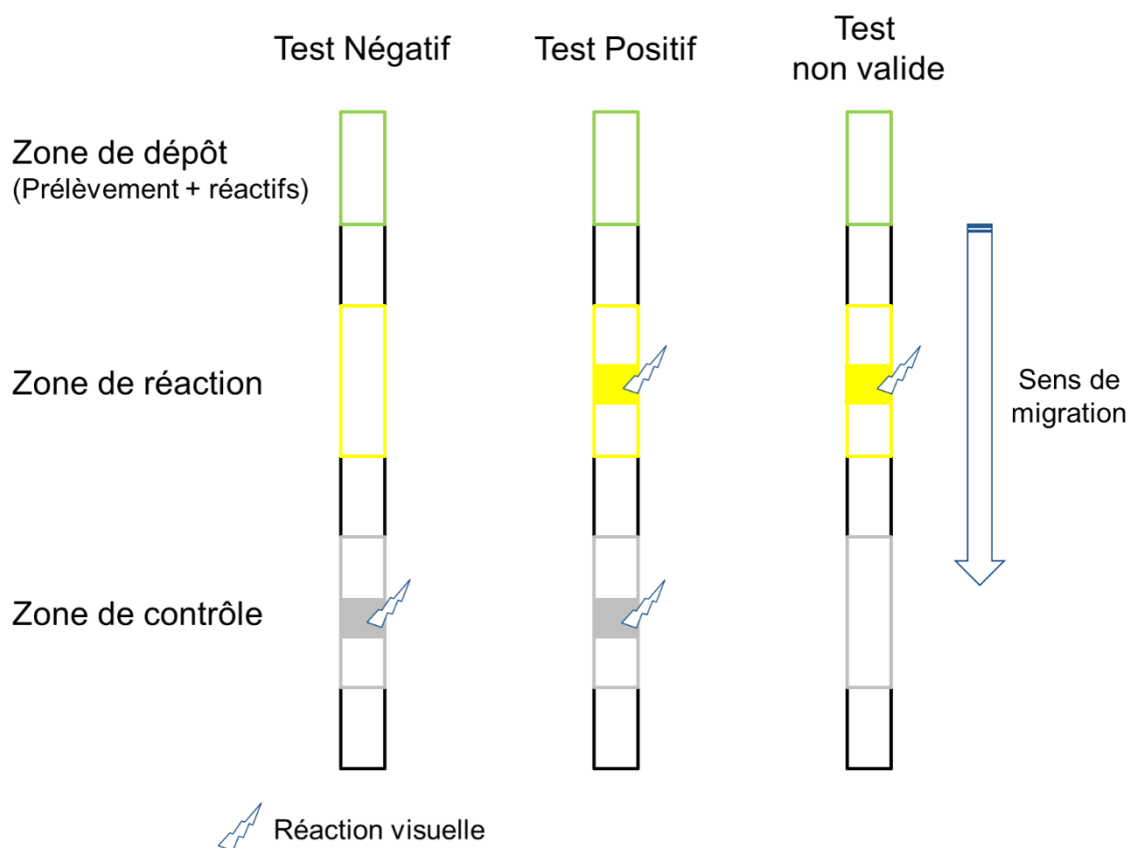


Figure 17. Lecture des résultats d'un TROD

Les TROD sont donc des dispositifs médicaux présentant un mécanisme de fonctionnement simple et pouvant être utilisés en établissement de santé par des professionnels qualifiés. En fonction du fabricant, des spécificités quant au prélèvement, l'utilisation ou à la conservation des TROD peuvent varier ; il est de la responsabilité du professionnel de santé de s'assurer de la bonne utilisation et de la conformité des tests.

3.2. Les différents tests rapides destinés à la détection des infections des voies respiratoires

Les trois principaux TROD des voies aériennes sont les tests *Influenzae*, VRS, et streptocoque de groupe A (SGA). Plusieurs marques sont disponibles pour chacun de ces tests avec des variabilités de rapidité et de performances.

Les tests rapides d'*Influenzae* ciblent les souches A ou B du virus et sont parfois couplés. En France, le Conseil supérieur d'hygiène publique a recommandé en 2014 aux établissements de soins sensibles (maison de retraite, EHPAD, service de pédiatrie...) de recourir à l'utilisation des TROD de la grippe lors des périodes d'épidémie. Dans les mesures émises en 2016 par la Direction générale de la santé pour le contrôle et la prévention de la grippe, l'utilisation du TROD de la grippe est également citée. Ces tests ne sont cependant pas remboursés en médecine de ville en France.

Afin de réaliser ces tests, le médecin doit procéder à un prélèvement nasopharyngé, parfois difficilement accepté par les patients. Ces tests sont à réaliser dans les 48 premières heures d'apparition des symptômes, avant la mise en place d'un traitement et en respectant les consignes d'hygiène et de prélèvement. Ces tests sont principalement destinés à être utilisés sur les personnes dites sensibles (personnes âgées, femmes enceintes, ...). Le temps moyen de ces tests est d'une vingtaine de minutes (voir **Annexe II**).

De nombreux « TROD grippe » existent et tous ne présentent pas les mêmes caractéristiques. En guise d'exemple, nous pouvons citer SOFIA®, bioNexia influenza A+B®, Influenzatop®, QuickNav-Flu®, QuickVue Influenza A+B tests® ou encore Tru FLU®.

Selon un rapport de l'Académie de Pharmacie en 2017, ces tests présentent une sensibilité diagnostique nettement inférieure aux tests de laboratoire de virologie (67).

De nombreux rapports livrent des comparaisons de sensibilité et praticabilité entre l'ensemble des tests disponibles afin de guider les professionnels de santé dans leur choix. En 2014, une étude a été menée sur 22 tests de détection de la grippe. Parmi ces tests, deux nécessitent une lecture à l'aide d'un petit analyseur. Ils ont été testés sur quatre souches de référence de virus Influenza A et B. Le but de cette étude était de comparer leur sensibilité et leur praticité afin de réaliser un classement des différents tests disponibles. Pour déterminer

la sensibilité de ces tests, des dilutions des souches sont effectuées puis analysées par les tests. Un score analytique par test est fixé en fonction du nombre de dilutions détectées. Dans cette étude, les tests présentaient de fortes variations en termes de sensibilité. Sur les 22 tests, 8 avaient un score supérieur à 5, 4 avaient un score de 5 et 8 tests un score inférieur à 5. Deux tests n'ont pas pu être classés en raison de l'interférence du milieu utilisé pour le prélèvement. De manière générale, la sensibilité au virus de type A était meilleure que celle des virus de type B. Il est important de noter que seuls certains tests permettent de détecter les quatre souches. Seulement 60% de ces tests (12/20) présentent une sensibilité satisfaisante suivant les critères du CNR des virus Influenza (score supérieur ou égal à 5), dont quatre avec une sensibilité analytique très satisfaisante (score entre 7 et 10). A noter que les deux tests avec lecteurs affichent les meilleurs scores de cette étude (score de 9 et de 10), ces tests ne peuvent cependant pas être rattachés aux TROD. Le premier « TROD grippe » obtient un score de 8. Les tests ont également été étudiés en termes de performances pratiques, notées sur 33. Les résultats des tests présentent des scores variant entre 19 et 32 avec une moyenne à 25. Ici, les critères étudiés étaient le temps d'incubation, la présence ou non des réactifs dans le kit, le volume de la prise d'essai, la présentation du test, ou encore la protection du manipulateur. Les tests présentant le meilleur score sont donc les deux tests avec un analyseur et deux tests « TROD » sous forme de cassettes. L'ensemble des « TROD grippe » ne présentent donc pas la même sensibilité et praticité (68). Les résultats de cette étude sont disponibles dans le **Tableau I**.

Tableau I. Résultats de l'étude de comparaison des différents tests de détection de la grippe (68)

Nom du dispositif	Fabricant	Score analytique	Score pratique
Sofia® Influenza A+B FIA	QUIDEL/INGEN	10	26
BD Veritor™ System for rapid detection of flu A+B	BD Diagnostics	9	21
Espline® Influenza A&B-N	FUJIREBIO EUROPE	8	22
BD Directigen™ EZ Fli A+B	BENEX LIMITED / BD Diagnostics	7	25
INFLUENZATOP®	ALL.DIAG	6	27
Certest Influenza A+B Test	CerTest BIOTEC	6	26
QuickVue® Influenza A+B test	QUIDEL / INGEN	6	23
QuickNavi™-Flu	DENKA SEIKEN UK	6	24
Alere BinaxNow® Influenza A&B Card	EMERGO EUROPE/ ALERE	5	32
Clearview® Exact Influenza A&B	MEDIMARK EUROPE / ALERE	5	25
Duo Influenza A+B - Check-1	VEDALAB	5	22
NADAL Influenza A+B Test (strip)	NAL VON MINDEN	4	28
Actim® Influenza A&B	MEDIX BIOCHEMICA	4	27
Remel X/pect® Flu A&B	THERMOFISHER SCIENTIFIC / OXOID	4	24
Influenza A/B 2 Panel Test	GECKO PHARMA / BIOLYS (1)	5	21
SD Bioline Influenza Antigen	MT PROMEDT CONSULTING / ALERE (1)	4	27
Tru Fluy®	MERIDIAN BIOSCIENCE (1)	3	25
SD Biolone Influenza Ag A/B/A H1N1 Pandemic	MT PROMEDT CONSULTING / ALERE (0)	3	27
NADAL Influenza A+B Test (cassette)	NAL VON MINDEN (0)	2	24
Influ A&B Respi Strip	CORIS BIOCONCEPT (0)	2	19
BioNexia Influenza A+B	BIOMERIEUX	NC	26
OnSite Influenza A/B Rapid Test	CE PARTNER 4U / CTK Biotech	NC	23
NC: non classable; (1) tests ne détectant qu'un lignage de virus influenza B; (0) tests de détectant pas les virus influenza B.			

Les TROD du virus respiratoire syncytial sont réalisés sur les sécrétions nasales ou respiratoires des patients. Le test est préconisé chez les populations à risque (enfants ou personnes âgées) lors de la période grippale lorsque l'infection n'est pas évidente. Nous pouvons citer les tests Binaxnow® RSV, VRSTOP®optima, QuickVue® RSV ou encore le RSV Antigen Test®. Le TROD du VRS est souvent effectué conjointement au TROD de la grippe. Le temps moyen de réalisation de ces tests est d'une quinzaine de minutes. La charge virale en VRS a une influence non négligeable sur le résultat du test. Une étude réalisée grâce au test

SOFIA® RSV en 2017 a permis de déterminer une sensibilité de 77% dans la population générale. En considérant uniquement les patients de moins de 19 ans, cette sensibilité est de 84% et de plus de 95% pour des patients de moins de 19 ans avec une charge virale suffisante. Les résultats de cette étude mettent également en évidence la pertinence d'utiliser des tests de détection du VRS et de la grippe en simultané tels que Anyplex® RV16 Detection ou Xpert® Flu/RSV XC (69).

Le TROD de l'angine permet de détecter le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, *Streptococcus pyogenes*, à partir d'un prélèvement pharyngé. Dans son plan de lutte contre l'émergence des résistances aux antibiotiques, l'Assurance Maladie propose ce test gratuitement sur demande aux médecins généralistes, ORL et pédiatres, et met en place des campagnes de sensibilisation quant à son utilité. Les principaux tests dénommés Streptatest®, Strepto A® ou BIONEXIA® Strep A présentent tous une bonne sensibilité (>90%) et spécificité (>95%). Ces tests se présentent sous forme de bandelettes ou de cassettes et ne nécessitent pas d'analyseurs de lecture. Les résultats de ces tests sont en moyenne lisibles après cinq à dix minutes. Ils sont destinés à être utilisés lors des diagnostics d'angines afin de déterminer si l'utilisation d'antibiotiques est nécessaire ou non. Il est recommandé de l'effectuer chez les patients de plus de 2 ans et chez les adultes ayant un score de Mac Isaac supérieur à deux (voir **Annexe I**). Ce test est également disponible en Pharmacie et sera remboursé par l'Assurance maladie à partir de janvier 2020.

Une étude comparative de praticabilité a été effectuée sur l'ensemble des tests disponibles en 2003 dans le cadre de l'évaluation des produits de santé, dans le contexte de la mise à disposition de ces tests dans les cabinets médicaux (70). Les résultats de cette étude sont disponibles dans le **Tableau II**. Les scores de ces tests, allant de 14,5 à 34,5 sur 38 points, montrent les écarts importants en matière de qualité entre les différents fabricants. La moyenne des scores obtenue dans cette étude est de 29,3 sur 38.

Tableau II. Résultats de l'étude comparative des tests de détection de *Streptococcus pyogenes* par l'ANSM en 2003 (70)

Réactifs	Distributeurs	Résultats	Praticabilité /38
STREPTATEST	Dectra Pharm	3 souches détectées à 105 UFC/ml	34,5
		1 souche détectée à 106 UFC/ml	
STREP A QUICK STICK	Ingen	2 souches détectées à 105 UFC/ml	34
		2 souches détectées à 106 UFC/ml	
QUICK VUE DIPSTICK STREP A TEST	PBS Organics	1 souche détectée à 105 UFC/ml	34
		3 souches détectées à 106 UFC/ml	
QUICK VUE PLUS STREP A TEST	PBS Organics	2 souches détectées à 105 UFC/ml	34
		2 souches détectées à 106 UFC/ml	
SIGNIFY STREP A	Abbott	3 souches détectées à 105 UFC/ml	33
		1 souche détectée à 106 UFC/ml	
BD LINK 2 STREP A TEST	Becton Dickinson	3 souches détectées à 106 UFC/ml	33
		1 souche détectée à 107 UFC/ml	
IM STREP A	International Microbio	2 souches détectées à 105 UFC/ml	33
		2 souches détectées à 106 UFC/ml	
STREPTTEST	Dectra Pharm	1 souche détectée à 105 UFC/ml	32,5
		3 souches détectées à 106 UFC/ml	
STREPTOP A	AllDiag	1 souche détectée à 105 UFC/ml	29,5
		3 souches détectées à 106 UFC/ml	
STREPTAVIT	PBS Organics	1 souche détectée à 105 UFC/ml	29,5
		3 souches détectées à 106 UFC/ml	
CLEARVIEW STREP A	Oxoid	2 souches détectées à 106 UFC/ml	29
		2 souches détectées à 107 UFC/m	
TEST PACK PLUS STREP A OBC II	Abbott	4 souches détectées à 105 UFC/ml	28
UNI-GOLD STREP A	Ingen	2 souches détectées à 105 UFC/ml	28
		2 souches détectées à 106 UFC/ml	
STREP A OIA MAX	BioMedical Diagnostics	2 souches détectées à 105 UFC/ml	24
		2 souches détectées à 106 UFC/ml	
STREP A SIGN	Servibio	2 souches détectées à 106 UFC/ml	19
		2 souches détectées à 107 UFC/ml	
MRX REVEAL STREP A	J2L Elitech	2 souches détectées à 106 UFC/ml	14,5
		2 souches détectées à 107 UFC/ml	

En 2019, en prévision du remboursement des tests de détection des angines en officine, l'ANSM a réalisé un nouvel état des lieux des tests disponibles et en a recensé 14 (Tableau III). Cette étude est la première partie d'une analyse globale de leur sensibilité prévue au premier semestre 2020. L'ensemble de ces 14 tests présentent la même méthode de prélèvement et un temps de réalisation allant de 5 à 10 minutes. Ils détectent tous à température ambiante l'Ag des streptocoques du groupe A. Les sensibilités vont de 87,3% à 97,6% avec une moyenne à 93,9%. La spécificité varie de 94,7% à 100% avec une moyenne à 97,2% (71).

Tableau III. Liste des tests de détection de *Streptococcus pyogenes* par l'ANSM en 2019 (71)

Nom du dispositif	Nom du fabricant	Temps de réalisation (minutes)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Commentaires
TODA STREPDIAG A	<i>Toda Pharma</i>	5 à 10	97,6	97,5	Contrôle de qualité interne fourni
Strepta Test	<i>Biosynex</i>	5 à 10	96,8	94,7	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
Clearview Strep A dipstick 2	<i>Abon Bonpharm</i>	10	96,8	94,7	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
Test-Angine	<i>Laboratoire Nephrotek</i>	10	96,5	98	Contrôle de qualité interne fourni
OSOM Strep A Test	<i>Sekisui Diagnostics</i>	5	96	97,8	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
QuickVue + Strep A Test	<i>Quidel Corporation</i>	5 à 10	95	98	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
Test Rapide OnSite Strep A	<i>CTK Biotech</i>	5 à 10	94,4	97,3	Contrôle de qualité interne fourni
Strep A plus	<i>Bionexia</i>	10	94	97	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
TrodAngine	<i>AAZ-LMB</i>	5	92,3	96,4	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
QuickVue Dipstick Strep A Test	<i>Quidel Corporation</i>	5	92	98	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni
BinaxNOW StrepA	<i>Alere</i>	5	92	100	
Strep A sign	<i>Vedalab</i>	10	91,8	97,7	
Strep A check	<i>Vedalab</i>	10	91,8	97,7	Contrôle de qualité interne positif fourni
SD Strep A	<i>SD standard Diagnostics</i>	5 à 10	87,3	95,8	Contrôle de qualité interne positif et négatif fourni

Des tests rapides de détection de la procalcitonine (PCT) peuvent aider à déterminer la présence ou non d'une infection bactérienne. La PCT, un biomarqueur des infections bactériennes, est également utilisée afin de déterminer l'origine de l'infection des voies respiratoires basses, notamment. La plupart de ces tests disposent d'un lecteur et sont présents dans les laboratoires d'analyses médicales, mais certains tels que BRAHMS™ PCT-Q®, INCLIX® PCT ou FINECARE™ PCT se présentent sous forme de cassettes et nécessitent un échantillon sanguin comme prélèvement. La qualité de ces tests est très dépendante de la marque. Ces tests ne permettent pas d'identifier la bactérie pathogène, seulement l'origine bactérienne de l'infection. Un suivi de l'efficacité de l'antibiothérapie est également possible via le suivi des variations de la concentration de PCT dans le temps (72).

Les tests rapides de détection de la protéine C réactive (CRP) permettent eux aussi d'incriminer une origine bactérienne d'une infection, la CRP variant avec la présence d'une infection bactérienne. Des tests rapides de détection de la CRP sous forme de cassettes offrent un avantage lors du diagnostic d'une infection et donc lors de l'utilisation des antibiotiques (73). Ces tests sont sanguins, principalement capillaires ; nous pouvons citer Quick Read® CRP, Afinion® CRP test ou Nycocard® Reader II. L'ensemble de ces tests présentent un temps d'analyse de moins de 5 minutes.

4. Partie personnelle : enquête auprès de médecins généralistes en France

L'objectif de l'enquête était d'estimer le niveau de connaissance et la fréquence d'utilisation des TROD respiratoires par les médecins généralistes dans leur pratique courante, ainsi que l'impact sur les prescriptions d'antibiotiques.

Nous avons pour ceci mis en ligne un questionnaire (**Annexe V**) sur la plateforme GoogleForms®. Ce questionnaire anonyme fut accessible du 7 septembre 2019 au 9 novembre 2019, soit pendant une période d'environ deux mois. Les données recueillies ont ensuite été analysées grâce à Microsoft Excel® 2016.

4.1. Mise en place de l'enquête

Afin de formuler au mieux les questions de cette enquête et leur déroulement, plusieurs entretiens en présentiel et téléphoniques ont été préalablement réalisés auprès de trois médecins généralistes de la région lyonnaise. Nous avons ainsi conçu un ensemble de 16 questions, nombre volontairement limité de sorte à ne pas dépasser les cinq minutes de temps de réponse. Une seule de ces questions était ouverte pour laquelle la réponse était facultative, les réponses aux 15 autres questions étaient nécessaires pour soumettre le questionnaire.

Les premières questions permettent de recueillir des données sociodémographiques et de savoir si le répondant utilise ou non des TROD respiratoires et s'il a bénéficié d'une formation spécifique. Ces questions servent à classer les réponses en fonction de la tranche d'âge des répondants mais également de leur secteur d'exercice.

Puis s'ensuivent pour les utilisateurs de TROD sept questions concernant le ressenti général sur les TROD et leurs répercussions sur les prescriptions d'antibiotiques. Les non-utilisateurs doivent quant à eux répondre à des questions spécifiques afin de connaître l'origine de cette non-utilisation.

Les dernières questions - dont une question ouverte non obligatoire - ont pour but de savoir si les médecins (utilisateurs et non utilisateurs de TROD respiratoires) sont au courant de la possibilité de réaliser ce test par des pharmaciens officinaux en tant qu'acte remboursable à partir de janvier 2020, et de connaître leur avis quant à l'utilisation d'un automate de diagnostic en cabinet.

L'ensemble du questionnaire ainsi que sa diffusion ont été réalisés conformément à la loi « Règlement Général sur la Protection des Données » (RGPD) sur la protection des données personnelles. Les réponses sont déclaratives et anonymes et les résultats ne sont pas accessibles aux personnes ayant répondu. A chaque diffusion de notre questionnaire par un hyperlien dédié, nous expliquons le contexte de cette sollicitation ainsi que l'anonymat des réponses obtenues.

Les critères d'inclusion des participants sont : médecin généraliste, titulaire ou remplaçant et exerçant en France.

En vue de maximiser le nombre de réponses, 138 médecins généralistes français ont été personnellement contactés via le réseau social LinkedIn® par messages internes, InMessage®. Ce canal a permis d'obtenir 9 réponses, soit un taux de participation de 6,5%. La plateforme LinkedIn® limitant le nombre de message envoyé, nous n'avons pu contacter plus de médecins par ce canal.

En parallèle, des courriers électroniques ont été envoyés à 37 médecins pour lesquels les adresses étaient disponibles dans des annuaires sur internet. Nous n'avons pas obtenu de réponse par ce canal.

Nous avons également sollicité la participation de médecins généralistes via une diffusion du questionnaire dans divers groupes sur le réseau social Facebook®. L'ensemble des membres de ces groupes représentent plus de 10 000 médecins généralistes français. La qualité de médecin généraliste est garantie par les pratiques d'intégration à ces groupes (demande de numéro RPPS entre autres), qui ont pour objectif de favoriser les échanges d'informations mais également la diffusion d'offres de remplacement sur l'ensemble du territoire. Nous avons ainsi pu recueillir 137 réponses à notre enquête.

Des demandes de diffusion du questionnaire ont également été effectuées auprès de diverses agences de santé françaises mais sont restées sans suite.

4.2. Analyse des réponses

4.2.1. Biais de l'enquête

Afin d'interpréter et d'analyser les résultats de ce questionnaire, nous avons déterminé les différents biais qui peuvent avoir influencé les réponses des participants.

Cette étude, déclarative et semi-dirigée, comprend principalement des questions fermées pouvant conduire à un biais de halo et à un biais méthodologique en raison de la formulation des questions et la répétabilité du format.

De par les canaux de distribution de ce questionnaire (réseaux sociaux principalement), nous ne sommes pas en capacité de faire ressortir la localisation géographique des participants. Seul leur mode d'exercice est connu. Par ailleurs, l'utilisation des réseaux sociaux et la nécessité de posséder un compte Facebook® ont potentiellement induit un biais en sélectionnant *ipso facto* les tranches d'âge les plus jeunes.

Quant à la véracité et la justesse des réponses, le biais de désirabilité sociale ne peut être exclus : les réponses peuvent avoir été « améliorées » afin de correspondre aux recommandations nationales sur l'utilisation des TROD, notamment pour le test de détection de l'angine bactérienne.

4.2.2. Données sociodémographiques

L'enquête a permis de recueillir 146 réponses avec une répartition des âges très déséquilibrée : 72% des personnes interrogées ont moins de 35 ans et aucun répondant n'a plus de 65 ans (**Tableau IV**).

Environ 79 350 médecins généralistes exercent en France ; notre enquête a donc recueilli l'avis de 0,18% de la population cible potentielle. L'ensemble des réponses n'est donc pas représentative de la population de médecins généralistes en France.

Tableau IV. Répartition des participants en fonction de l'âge

Repartition en fonction de l'age		
25 - 35 ans	105	71,9%
36 - 45 ans	21	14,4%
46 - 55 ans	12	8,2%
56 - 65 ans	8	5,5%
> 65 ans	0	0,0%
TOTAL	146	

Parmi les répondants, 47,3% exercent en milieu semi-rural contre 40,4% en zone urbaine et 12,3% en milieu rural. Cette répartition du mode d'exercice avec un plus faible nombre de médecins en zone rurale est représentative du maillage territorial, puisque nombre de campagnes deviennent des déserts médicaux en France.

En croisant l'âge et le mode d'exercice, seulement 7% des médecins de moins de 35 ans ayant répondu à l'enquête exercent en milieu rural (**Tableau V**).

Tableau V. Répartition des modes d'exercices en fonction des tranches d'âges

Repartition du mode d'exercice chez les 25 - 35 ans			Repartition du mode d'exercice chez les 36 - 45 ans		
Rural	8	7,6%	Rural	6	28,6%
Semi-rural	53	50,5%	Semi-rural	8	38,1%
Urbain	44	41,9%	Urbain	7	33,3%
TOTAL	105		TOTAL	21	
Repartition du mode d'exercice chez les 46 - 55 ans			Repartition du mode d'exercice chez les 56 - 65 ans		
Rural	3	25,0%	Rural	1	12,5%
Semi-rural	4	33,3%	Semi-rural	4	50,0%
Urbain	5	41,7%	Urbain	3	37,5%
TOTAL	12		TOTAL	8	

4.2.3. Formation et utilisation des TROD des infections des voies aériennes

Sur l'ensemble des répondants, une majorité (64,4%) a bénéficié de formations spécifiques pour l'utilisation des TROD des infections des voies aériennes, avec cependant des différences en fonction de l'âge (**Tableau VI**). Chez les médecins de plus de 55 ans, seulement 37,5% ont été formés. Les taux de réponses positives les plus élevés sont observés dans la tranche d'âge 46-55 ans (75%). Chez les praticiens de moins de 35 ans, seulement les deux tiers ont été formés alors que cette formation a été intégrée aux études.

Tableau VI. Répartition de la formation aux TROD en fonction des tranches d'âges

Formation aux TROD des voies aeriennes chez les 25 - 35 ans			Formation aux TROD des voies aeriennes chez les 36 - 45 ans		
Oui	70	66,7%	Oui	12	57,1%
Non	35	33,3%	Non	9	42,9%
TOTAL	105		TOTAL	21	
Formation aux TROD des voies aeriennes chez les 46 - 55 ans			Formation aux TROD des voies aeriennes chez les 55 - 65 ans		
Oui	9	75,0%	Oui	3	37,5%
Non	3	25,0%	Non	5	62,5%
TOTAL	12		TOTAL	8	

Les médecins exerçant en milieu rural sont moins formés à l'utilisation des TROD des infections des voies aériennes (55,6%) que ceux exerçant en zone semi rurale (33,3%) ou urbaine (32,3%). L'ensemble des observations concernant le groupe de médecins en milieu rural doit cependant être nuancé au regard du nombre moins important de répondants (18 au total).

67,1% des répondants, soit 98 médecins sur 146, déclarent utiliser des TROD des infections des voies respiratoires dans leur pratique.

Quant à la répartition par tranche d'âge, 70,5% des médecins de moins de 35 ans utilisent des TROD et jusqu'à 75% parmi les médecins entre 46-55 ans. Concernant les deux autres tranches d'âge (36-45 et 55-65 ans), le taux de réponses positives est proche, 52,4% et 50%.

L'utilisation des TROD est dépendante de la zone d'exercice. En effet, seulement 55,6% des médecins exerçant en milieu rural utilisent des TROD des infections des voies aériennes versus 71,2% de leurs confrères en zone urbaine et 66,7% en zone semi-rurale.

Il est important de noter que 14 personnes ont affirmé utiliser des TROD des infections des voies aériennes sans avoir été formés. A l'inverse, 10 personnes ont été formées à l'utilisation des TROD mais ne s'en servent pas dans leurs pratiques, ce qui représente environ 11% du panel des médecins formés.

4.2.4. Proportion des utilisateurs des différents TROD des infections des voies aériennes

Sur l'ensemble de la population de médecins ayant participé à l'enquête et qui déclarent utiliser des TROD (98 au total), 98,9% (97/98) d'entre eux utilisent le test de détection de l'angine bactérienne, 20,4% (20/98) utilisent le test de détection d'Influenza et 13,26% (13/98) le test du VRS (**Figure 18**). L'ensemble des praticiens utilisant le test de la grippe ou du VRS ont également recours au test de l'angine et 11,2% (11/98) d'entre eux utilisent les trois tests de détection. Il est à noter qu'une personne n'utilise aucun de ces trois tests mais utilise néanmoins des TROD, probablement non respiratoires.

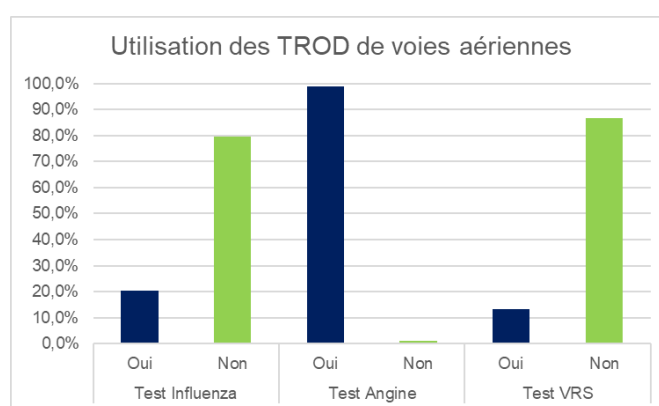


Figure 18. Pourcentage d'utilisation des tests Influenza, de l'angine et du VRS

Afin d'analyser les réponses, nous allons classer les répondants en plusieurs groupes d'utilisateurs, ceux utilisant uniquement le test de détection de l'angine (75 répondants), ceux utilisant le test de détection de la grippe et celui de l'angine (9 répondants), ceux utilisant les tests de détection du VRS et de l'angine (2 répondants) et finalement ceux utilisant les trois tests (11 répondants).

4.2.5. Analyse des réponses des praticiens utilisant uniquement le test de l'angine

Parmi les 97 utilisateurs du TROD de détection de l'angine, 75 médecins utilisent uniquement ce test dont 64 systématiquement, soit plus de 85% de ce groupe.

Le recueil des avis et ressentis des praticiens concernant les TROD en général était exprimé sous la forme d'un score allant de 0 à 4 (**Tableau VII**). Les utilisateurs uniquement du test de l'angine estimaient que l'utilité générale de ce test était de 2,7/4, tout comme la fonctionnalité du test. La rapidité et la fiabilité du test ont reçu le score de 2,5/4 tandis que l'accessibilité était évaluée à 2,4 et le niveau de formation à 2,1.

Nous observons une forte diminution de la praticité générale du test pratiqué chez les adultes et chez les enfants, ainsi qu'une diminution de l'acceptabilité chez les enfants.

Tableau VII. Note moyenne attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs uniquement du test de l'angine

Note moyenne (/4) attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs uniquement du test de l'angine	
Niveau de formation reçu	2,1
Accessibilité des tests	2,4
Fonctionnalité des tests	2,7
Fiabilité des tests	2,5
Rapidité des tests	2,5
Utilité générale des tests	2,7
Praticité générale des tests chez des patients adultes	2,8
Praticité générale des tests chez des patients enfants	1,9
Acceptation des tests chez les patients adultes	2,9
Acceptation des tests chez les patients enfants	2

Le principal frein à l'utilisation des TROD des infections des voies aériennes est la durée de réalisation de ces tests (40% des répondants, **Tableau VIII**). L'acceptabilité constitue également un point bloquant pour un quart des répondants.

Tableau VIII. Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs du test de l'angine

Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs du test Angine		
Durée du test	30	40%
Acceptabilité du patient	19	25%
Coût du test	15	20%
Fiabilité du test	15	20%
Spécificité du test	13	17%
Connaître uniquement le test angine	7	9%
Accessibilité	5	7%
Aucun	3	4%

96% des répondants estiment que le résultat du test de détection de l'angine bactérienne les aide à la prescription d'un traitement antibiotique, contrairement à 3% des personnes interrogées (et 1% n'ont pas d'avis).

Plus de la moitié des utilisateurs du test de détection de l'angine bactérienne (58%) affirment avoir diminué leurs prescriptions d'antibiotiques grâce aux tests (**Figure 19**).

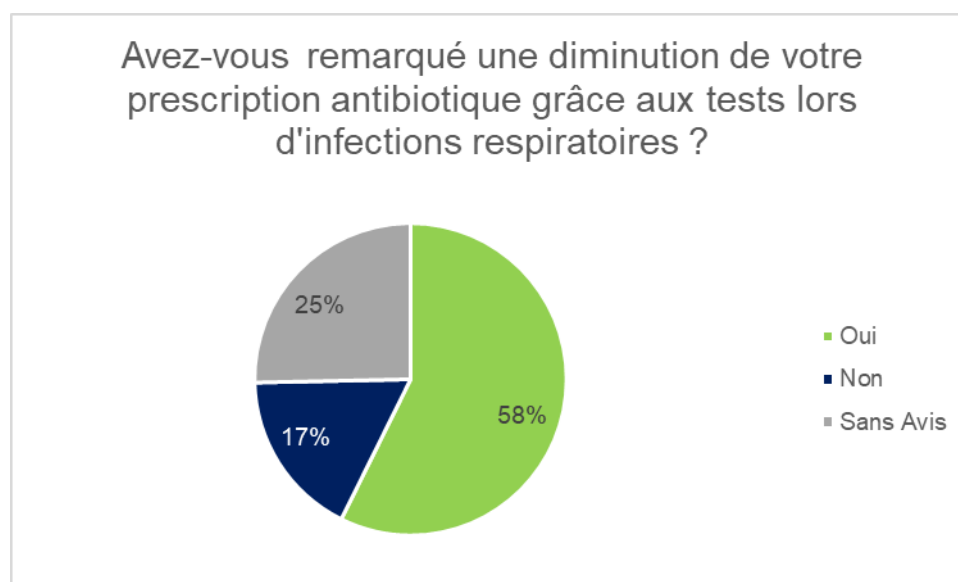


Figure 19. Avis des utilisateurs du test de l'angine sur la diminution de leurs prescriptions d'antibiotiques

Cependant, 76% des médecins interrogés prescrivent des antibiotiques malgré le résultat du TROD, à des fréquences variables (**Tableau IX**).

Tableau IX. Avis des utilisateurs du test de l'angine sur l'utilité du résultat d'un TROD par rapport à la prescription d'antibiotiques

Vous arrive-t-il de prescrire un traitement antibiotique lors d'un TROD vous indiquant que ce dernier n'est pas nécessaire ?		
Jamais	18	24%
Rarement	38	51%
Parfois	18	24%
Souvent	1	1%
Sans avis	0	0%

4.2.6. Analyse des réponses des praticiens utilisateurs de deux tests : test influenza et angine

Parmi les 9 répondants utilisant le test de détection de l'angine bactérienne et le test de détection de la grippe, l'utilité générale des tests (score allant de 0 à 4) est de 2,9/4 (**Tableau X**), note supérieure à celle attribuée par les utilisateurs du test de l'angine exclusivement. De façon générale, sur l'ensemble des caractéristiques, les utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe donnent une note supérieure à celle donnée par ceux qui utilisent uniquement le test de l'angine.

Tableau X. Note moyenne attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe

Note moyenne (/4) attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe	
Niveau de formation reçu	2,8
Accessibilité des tests	2,5
Fonctionnalité des tests	2,7
Fiabilité des tests	2,8
Rapidité des tests	2,9
Utilité générale des tests	2,9
Praticité générale des tests chez des patients adultes	3,1
Praticité générale des tests chez des patients enfants	2
Acceptation des tests chez les patients adultes	3,2
Acceptation des tests chez les patients enfants	2,4

Les points bloquants à l'utilisation des tests concernent l'acceptabilité du patient ainsi que la fiabilité et la spécificité des tests. Ce sont les mêmes caractéristiques mises en avant chez les utilisateurs du test de l'angine uniquement, à l'exception de la durée de réalisation du test (**Tableau XI**).

Tableau XI. Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe

Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs des tests grippe et angine		
Acceptabilité du patient	3	33%
Fiabilité du test	3	33%
Spécificité du test	3	33%
Durée du test	2	22%
Coût du test	2	22%
Conservation des tests	1	11%

Parmi les utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe, 89% affirment que les tests constituent une aide à la prescription d'antibiotiques face à une infection respiratoire.

Cependant, cette pratique a entraîné une diminution de leurs prescriptions d'antibiotiques chez seulement 67% d'entre eux, et 78% prescrivent des antibiotiques malgré le résultat des tests (Tableau XII), à des fréquences variables.

Tableau XII. Avis des utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe sur l'utilité du résultat d'un TROD par rapport à la prescription d'antibiotiques

Vous arrive-t-il de prescrire un traitement antibiotique lors d'un TROD vous indiquant que ce dernier n'est pas nécessaire ?		
Jamais	2	22%
Rarement	6	67%
Parfois	1	11%
Souvent	0	0%
Sans avis	0	0%

4.2.7. Analyse des réponses des praticiens utilisateurs de deux tests : test VRS et angine

Seulement deux praticiens ayant répondu au questionnaire utilisent les tests de détection de l'angine bactérienne et du VRS.

Selon ces deux utilisateurs, les tests présentent de bonnes caractéristiques mais sont moins robustes quant à leur utilisation chez les enfants. L'utilité générale des tests obtient une note moyenne de 3,5/4. L'utilisateur systématique du test de l'angine affirme que l'utilité des tests de la grippe et du VRS est de 4/4 (Tableau XIII).

Tableau XIII. Note moyenne attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine et du VRS

Note moyenne (/4) attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine et du VRS	
Niveau de formation reçu	3
Accessibilité des tests	3,5
Fonctionnalité des tests	3,5
Fiabilité des tests	3,5
Rapidité des tests	4
Utilité générale des tests	3,5
Praticité générale des tests chez des patients adultes	3,5
Praticité générale des tests chez des patients enfants	2,5
Acceptation des tests chez les patients adultes	4
Acceptation des tests chez les patients enfants	2

Les points bloquants qui ressortent dans cette catégorie sont le coût des tests ainsi que leur praticité chez l'enfant. Les deux participants affirment que les tests leur sont utiles lors de la prescription d'antibiotiques mais seul l'un d'eux a diminué ses prescriptions grâce aux tests. Ces deux médecins ne prescrivent jamais ou rarement des antibiotiques si le résultat du test leur indique que cette prescription n'est pas utile.

4.2.8. Utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS

Onze des 98 utilisateurs de TROD de l'enquête, soit 11,2%, utilisent les tests de détection de l'angine, de la grippe et du VRS. Sept affirment utiliser le test de détection de l'angine bactérienne de façon systématique, un seul utilise le test de la grippe de façon systématique et deux utilisent le test du VRS systématiquement.

Selon ces utilisateurs, l'utilité générale des tests de détection est de 3,4/4, moyenne supérieure à celle des utilisateurs seuls du test de l'angine et également supérieure à celle des utilisateurs des tests de l'angine et de la grippe.

Tableau XIV. Note moyenne attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS

Note moyenne (/4) attribuée aux principales caractéristiques des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS	
Niveau de formation reçu	2,1
Accessibilité des tests	3,3
Fonctionnalité des tests	2,8
Fiabilité des tests	2,5
Rapidité des tests	2,2
Utilité générale des tests	3,4
Praticité générale des tests chez des patients adultes	3,1
Praticité générale des tests chez des patients enfants	2,2
Acceptation des tests chez les patients adultes	2,9
Acceptation des tests chez les patients enfants	2,1

Le principal frein à leur utilisation est la durée de réalisation des tests ainsi que le manque de spécificité (**Tableau XV**).

Tableau XVI. Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS

Points bloquants à l'utilisation des TROD selon les utilisateurs des tests grippe et angine		
Durée du test	7	64%
Spécificité du test	6	55%
Acceptabilité du patient	3	27%
Coût du test	3	27%
Fiabilité du test	2	18%

Le résultat des tests les aide cependant à prescrire ou non des antibiotiques face à une infection respiratoire (100% de réponses positives) et 82% d'entre eux affirment avoir diminué leurs prescriptions d'antibiotiques lors d'infections respiratoires grâce à l'utilisation des tests de détection (**Figure 20**).

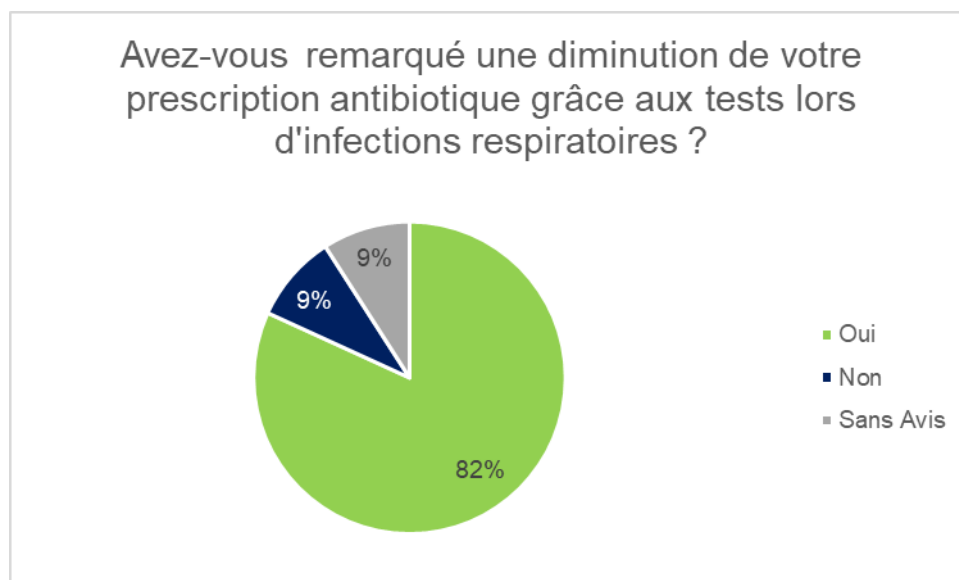


Figure 20. Avis des utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS sur la diminution de leurs prescriptions d'antibiotiques

Malgré tout, 82% d'entre eux continuent à prescrire des antibiotiques en dépit du résultat des tests (**Tableau XVII**).

Tableau XVII. Avis des utilisateurs des tests de l'angine, de la grippe et du VRS sur l'utilité du résultat d'un TROD par rapport à la prescription d'antibiotiques

Vous arrive-t-il de prescrire un traitement antibiotique lors d'un TROD vous indiquant que ce dernier n'est pas nécessaire ?		
Jamais	2	18%
Rarement	1	9%
Parfois	7	64%
Souvent	1	9%
Sans avis	0	0%

4.2.9. Points bloquants chez les non utilisateurs des TROD respiratoires

Chez les praticiens non utilisateurs des TROD des infections des voies aériennes, soit 48 personnes sur 146 (32,9%), la fiabilité des tests constitue, pour un quart des non utilisateurs, un frein à leur utilisation ; le coût des tests ainsi que la durée de leur réalisation sont également des aspects bloquants. De plus 9,2% d'entre eux affirment connaître seulement le test permettant de dépister le streptocoque A en cas d'angine (**Tableau XVIII**).

Tableau XVIII. Points bloquants selon les non utilisateurs des TROD

Points bloquants à l'utilisation des TROD respiratoires selon des non-utilisateurs		
Fiabilité du test	24	24,5%
Coût du test	23	23,5%
Durée du test	21	21,4%
Spécificité du test	18	18,4%
Connaitre que le test angine	9	9,2%
Acceptabilité du patient	4	4,1%
Remplaçant	2	2,0%
Accesibilité	1	1,0%

4.2.10. Comparaison des caractéristiques des TROD des infections des voies respiratoires en fonction des groupes d'utilisateurs

L'ensemble des données obtenues pour chacun des groupes est présenté de manière comparative dans le **Tableau XIX**. Les praticiens utilisant exclusivement le test de l'angine attribuent des notes en moyenne plus faibles que ceux qui utilisent plusieurs tests, ce qui traduit vraisemblablement un manque d'intérêt ou de confiance vis-à-vis de ces dispositifs.

Quel que soit le groupe, un écart important a été mis en évidence entre la praticité et l'acceptabilité chez les adultes et les enfants.

Tableau XIX. Comparatif des notes moyennes attribuées aux principales caractéristiques des tests de détections en fonction des différents groupes d'utilisateurs

	Note moyenne (/4)				
	Tous les utilisateurs	Utilisateurs test angine	Utilisateurs tests grippe + angine	Utilisateurs tests angine + VRS	Utilisateurs tests angine + grippe + VRS
	98	75	9	2	11
Niveau de formation reçu	2,22	2,14	2,88	3,00	2,09
Accessibilité des tests	2,51	2,38	2,55	3,50	3,27
Fonctionnalité des tests	2,69	2,66	2,66	3,50	2,81
Fiabilité des tests	2,55	2,52	2,77	3,50	2,54
Rapidité des tests	2,53	2,49	2,88	4,00	2,18
Utilité générale des tests	2,79	2,69	2,88	3,50	3,45
Praticité générale des tests chez des patients adultes	2,83	2,76	3,11	3,50	3,09
Praticité générale des tests chez des patients enfants	2,00	1,96	2,00	2,50	2,18
Acceptation des tests chez les patients adultes	2,97	2,93	3,22	4,00	2,90
Acceptation des tests chez les patients enfants	2,06	2,02	2,44	2,00	2,09
Moyenne	2,51	2,45	2,73	3,30	2,66

Les cases colorées en rose correspondent aux minima pour chaque caractéristique.

Concernant les taux d'utilisation des TROD en fonction de l'âge des utilisateurs, la moyenne générale est basse dans la tranche d'âge 46-55 ans. Elle est plus importante chez les 25-35 ans et de façon surprenante chez les praticiens les plus âgés (56-65 ans) (**Tableau XX**).

Tableau XX. Comparatif des notes moyennes attribuées aux principales caractéristiques des tests de détection en fonction des tranches d'âges

	Moyenne /4 des réponses des utilisateurs				
	Tous les utilisateurs	25 - 35 ans	36 - 45 ans	46 - 55 ans	56 - 65 ans
	98	74	11	9	4
Niveau de formation reçue	2,22	2,31	1,72	1,77	2,50
Accessibilité des tests	2,51	2,52	2,27	2,55	3,00
Fonctionnalité des tests	2,69	2,79	2,54	1,88	2,75
Fiabilité des tests	2,55	2,64	2,45	1,88	2,50
Rapidité des tests	2,53	2,72	2,09	1,22	2,75
Utilité générale des tests	2,79	2,78	2,54	3,00	3,25
Praticité générale des tests chez des patients adultes	2,83	2,93	2,54	2,11	3,25
Praticité générale des tests chez des patients enfants	2,00	2,05	1,72	1,66	2,25
Acceptation des tests chez les patients adultes	2,97	3,14	2,72	1,88	2,75
Acceptation des tests chez les patients enfants	2,06	2,09	1,90	1,55	2,75
Moyenne	2,51	2,60	2,25	1,95	2,78

Les cases colorées en rose correspondent aux minima pour chaque caractéristique.

En fonction du milieu d'exercice, les scores varient en fonction des caractéristiques, avec notamment une valeur faible pour le niveau de formation en milieu rural (1,8/4) mais une meilleure utilité générale et accessibilité des tests comparativement aux autres secteurs (Tableau XXI).

Tableau XXI. Comparatif des notes moyennes attribuées aux principales caractéristiques des tests de détection en fonction du milieu d'exercice

	Note moyenne (/4)			
	Tous les utilisateurs	Milieu rural	Milieu semi-rural	Milieu urbain
	98	10	46	42
Niveau de formation reçu	2,22	1,80	2,30	2,19
Accessibilité des tests	2,51	2,60	2,50	2,52
Fonctionnalité des tests	2,69	2,50	2,69	2,71
Fiabilité des tests	2,55	2,30	2,63	2,52
Rapidité des tests	2,53	2,10	2,71	2,40
Utilité générale des tests	2,79	3,00	2,84	2,69
Praticité générale des tests chez des patients adultes	2,83	2,70	2,89	2,78
Praticité générale des tests chez des patients enfants	2,00	2,20	2,04	1,88
Acceptation des tests chez les patients adultes	2,97	3,00	3,06	2,85
Acceptation des tests chez les patients enfants	2,06	2,20	2,19	1,85
Moyenne	2,51	2,40	2,58	2,43

Les cases colorées en rose correspondent aux minima pour chaque caractéristique.

4.2.11. Utilité des tests dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques

A la question sur l'utilité des tests dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques, le test de détection de l'angine bactérienne est considéré comme le plus utile avec des taux extrêmement élevés : 99% utile, voire très utile (**Tableau XXII**). 38,8% des médecins interrogés pensent que le test de la grippe est également utile ou très utile dans la diminution des prescriptions et seulement un tiers d'entre eux voient un intérêt pour le test de détection du VRS dans cet objectif.

Tableau XXII. Résultats de l'utilité des tests dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques chez les utilisateurs de TROD

Utilité des tests dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques				
Test	Nombre réponses	Réponse	Nombre réponses	Moyenne /3
Influenza	98	Pas utile	22	43,9%
		Peu utile	21	
		Utile	31	38,8%
		Très utile	7	
		Sans avis	17	17,3%
Angines	98	Pas utile	0	1,0%
		Peu utile	1	
		Utile	41	99,0%
		Très utile	56	
		Sans avis	0	0,0%
VRS	98	Pas utile	24	52,0%
		Peu utile	27	
		Utile	21	30,6%
		Très utile	9	
		Sans avis	17	17,3%
PCT	98	Pas utile	19	46,9%
		Peu utile	27	
		Utile	29	33,7%
		Très utile	4	
		Sans avis	19	19,4%
CRP	98	Pas utile	19	40,8%
		Peu utile	21	
		Utile	40	44,9%
		Très utile	4	
		Sans avis	14	14,3%

4.2.12. Quels sont les tests demandés ?

A la question ouverte en fin du questionnaire, concernant les tests rapides dont ils souhaiteraient disposer en cabinet de ville, 15,8% des 146 participants indiquent le test de diagnostic de la grippe et en second lieu (8,9%) les tests visant à détecter des pneumopathies (Tableau XXIII).

Tableau XXIII. Pourcentage de réponses concernant les pathologies pour lesquelles les praticiens souhaiteraient une mise à disposition de tests

Pour quelles pathologies respiratoires aimeriez-vous avoir un TROD		
Grippe	23	15,8%
Pneumopathie	13	8,9%
VRS	5	3,4%
Bronchite	5	3,4%
CRP	3	2,1%
CMV EBV	3	2,1%
Coqueluche	2	1,4%
Sinusite	2	1,4%
BPCO	2	1,4%
Tuberculose	1	0,7%
Legionellose	1	0,7%

Concernant l'utilisation d'un automate de diagnostic en cabinet, plus de la moitié des médecins pensent que cela n'est pas utile et moins de 30% y voient un intérêt.

4.2.13. Avis sur le nouveau rôle du pharmacien

Seulement un tiers des médecins interrogés disent être au courant du remboursement à venir du test de détection de l'angine bactérienne par l'assurance maladie en officine, qu'ils soient eux-mêmes utilisateurs ou non de TROD (32,7% et 33,3% respectivement). 35% d'entre eux y voient un intérêt, avec une légère supériorité chiffrée pour les praticiens non utilisateurs de TROD (41,7% versus 31,6%, **Tableau XXIV**).

Tableau XXIV. Intérêt de la mise en place des tests de détection des angines bactériennes dans les officines par les praticiens interrogés, en fonction de leur utilisation ou non de TROD

Utilisateur de TROD voyant un intérêt			Non-utilisateur de TROD voyant un intérêt		
Oui	31	31,6%	Oui	20	41,7%
Non	58	59,2%	Non	20	41,7%
Sans avis	9	9,2%	Sans avis	8	16,7%
TOTAL	98		TOTAL	48	

Les médecins de moins de 35 ans utilisateurs de TROD semblent être moins au courant que leurs confrères plus âgés du remboursement des tests de détection de l'angine en officine (27% versus 27,3%, 77,8% et 50%). La majorité d'entre eux (59,5%) affirment également ne pas voir d'intérêt dans cette nouvelle pratique (**Tableau XXV**).

Tableau XXV. Avis sur les tests de détection de l'angine bactérienne en officine selon les tranches d'âge des praticiens utilisateurs de TROD

	Total		25 - 35 ans		36 - 45 ans		46 - 55 ans		56 - 65 ans	
Utilisateurs de TROD au courant des Tests Angines remboursés en Pharmacie en Janvier 2020										
Oui	32	32,7%	20	27,0%	3	27,3%	7	77,8%	2	50,0%
Non	66	67,3%	54	73,0%	8	72,7%	2	22,2%	2	50,0%
Utilisateurs de TROD voyant un intérêt										
Oui	31	31,6%	26	35,1%	3	27,3%	2	22,2%	0	0,0%
Non	58	59,2%	44	59,5%	5	45,5%	5	55,6%	4	100,0%
Sans avis	9	9,2%	4	5,4%	3	27,3%	2	22,2%	0	0,0%

Chez les non utilisateurs de TROD, seulement un tiers est au courant de la mise en place de ce remboursement et plus de 40% d'entre eux ne voient pas d'intérêt à leur utilisation en officine (**Tableau XXVI**).

Tableau XXVI. Avis sur les tests de détection de l'angine bactérienne en officine selon les tranches d'âge des praticiens non-utilisateurs de TROD

	Total		25 - 35 ans		36 - 45 ans		46 - 55 ans		56 - 65 ans	
Non-utilisateurs de TROD au courant des Tests Angines remboursés en Pharmacie en Janvier 2020										
Oui	16	33,3%	11	35,5%	3	30,0%	2	66,7%	0	0,0%
Non	32	66,7%	20	64,5%	7	70,0%	1	33,3%	4	100,0%
Non-utilisateurs de TROD voyant un intérêt										
Oui	20	41,7%	13	41,9%	4	40,0%	2	66,7%	1	25,0%
Non	20	41,7%	14	45,2%	5	50,0%	0	0,0%	1	25,0%
Sans avis	8	16,7%	4	12,9%	1	10,0%	1	33,3%	2	50,0%

Concernant la connaissance de la mise en place du test de détection de l'angine bactérienne à l'officine, aucune différence n'est observée en fonction du milieu d'exercice par les praticiens utilisant les TROD dans leur pratique (**Tableau XXVII**).

Tableau XXVII. Avis sur les tests de détection de l'angine bactérienne en officine selon le milieu d'exercice des praticiens utilisateurs de TROD

	Total		Rural		Semi-rural		Urbain	
Utilisateurs de TROD au courant des Tests Angines remboursés en Pharmacie en Janvier 2020								
Oui	32	32,7%	4	40,0%	16	34,8%	12	28,6%
Non	66	67,3%	6	60,0%	30	65,2%	30	71,4%
Utilisateurs de TROD voyant un intérêt								
Oui	31	31,6%	0	0,0%	16	34,8%	15	35,7%
Non	58	59,2%	8	80,0%	27	58,7%	23	54,8%
Sans avis	9	9,2%	2	20,0%	3	6,5%	4	9,5%

Par contre, même si l'effectif est réduit, aucun des médecins non utilisateurs de TROD respiratoire exerçant en milieu rural n'est au courant de ce remboursement, mais la moitié d'entre eux y voient un intérêt (**Tableau XXVIII**).

Tableau XXVIII. Avis sur les tests de détection de l'angine bactérienne en officine selon le milieu d'exercice des praticiens non-utilisateurs de TROD

	Total		Rural		Semi-rural		Urbain	
Non-utilisateurs de TROD au courant des Tests Angines remboursés en Pharmacie en Janvier 2020								
Oui	16	33,3%	0	0,0%	8	17,4%	8	19,0%
Non	32	66,7%	8	100,0%	15	32,6%	9	21,4%
Non-utilisateurs de TROD voyant un intérêt								
Oui	20	41,7%	4	50,0%	7	30,4%	9	50,0%
Non	20	41,7%	4	50,0%	10	43,5%	7	38,9%
Sans avis	8	16,7%	0	0,0%	6	26,1%	2	11,1%

5. Discussion

L'ensemble des réponses que nous avons collectées par le biais du questionnaire ne sont pas représentatives (âge et milieu d'exercice) de la population de médecins généralistes française. Les résultats, bien qu'informatifs, doivent donc être interprétés avec prudence.

67% des médecins interrogés dans l'enquête utilisent des tests rapides de détection des infections respiratoires. Parmi ces tests, le test de détection de l'angine bactérienne est le plus utilisé, majoritairement par les médecins de moins de 35 ans. Des études au niveau national ont mis en évidence que moins de la moitié des médecins utilisent ces tests dans leur pratique courante (40% seulement selon un rapport de 2017 (74)). Il semblerait donc que les populations de jeunes médecins soient plus sensibilisées à l'utilité de ces tests de détection, probablement grâce à l'ensemble des campagnes de prévention au bon usage des antibiotiques et par le fait que des formations spécifiques sont intégrées dans leur parcours académique.

Paradoxalement, une quasi-unanimité des médecins ayant répondu à l'enquête s'accordent à confirmer l'impact des TROD des infections des voies respiratoires sur les prescriptions d'antibiotiques. Cependant, très peu déclarent ne pas prescrire des antibiotiques lorsque le test met en évidence une origine non bactérienne.

Les instances gouvernementales, malgré leurs efforts concentrés sur le déploiement de formations, sur une accessibilité facilitée et une gratuité des tests de détection de l'angine, ne sont donc pas parvenues à mettre en place systématiquement les tests de détection de l'angine bactérienne en médecine de ville, notamment chez les médecins de plus de 46 ans. Les caractéristiques propres aux tests telles que leur fiabilité, sensibilité, durée de réalisation ou l'acceptabilité des patients restent des points majeurs bloquants selon nos répondants. Nous avons également remarqué, grâce aux commentaires libres du questionnaire, que certains jeunes médecins remplaçants ne peuvent pas utiliser les tests par défaut de disponibilité dans les cabinets des médecins qu'ils remplacent.

Le remboursement des tests de détection de l'angine bactérienne en pharmacie à partir de janvier 2020 marque une nouvelle étape importante dans la diffusion de ces tests. Seulement un tiers des répondants à notre enquête étaient au courant de ce remboursement

et un peu plus de la moitié n'y voient pas d'intérêt. En janvier 2020, un médecin n'utilisant pas lui-même de tests rapides de détection de l'angine pourra théoriquement conseiller à son patient d'aller en officine pour le réaliser et d'utiliser ensuite l'ordonnance d'antibiotique seulement si celui-ci est positif. En cas de récurrence, le patient pourra se rendre directement en officine pour faire à nouveau le test diagnostique et être redirigé vers son médecin si le test est positif ou se voir proposer un traitement symptomatique si le test est négatif. Afin que cette initiative soit une réussite, des campagnes de communication doivent être mises en place auprès des professionnels de santé mais également du grand public.

Le non remboursement des tests de détection de la grippe aux médecins généralistes par l'Assurance Maladie constitue vraisemblablement un frein majeur à leur utilisation, avec dans notre enquête moins de 14% d'utilisateurs. Aujourd'hui, leur utilisation est seulement recommandée pour les populations à risque dans des centres tels que les EHPAD. Cependant, nous constatons qu'environ 16% des répondants souhaiteraient disposer de ce test en médecine de ville. Il est important de noter qu'environ 40% des médecins utilisateurs de tests pensent que le test de détection de la grippe est utile, voire très utile, dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques.

Il en est de même pour le test de détection du VRS auquel peu de médecins ont recours (moins de 9% dans notre enquête) et qui n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie. Principalement destiné à des populations sensibles telles que les enfants en bas âge, il permet, selon un tiers de nos répondants, d'éviter une prescription d'antibiotique non bénéfique.

L'utilisation des tests rapides de détection de la CRP et de la PCT reste rare en médecine de ville. Cependant, 45% des utilisateurs pensent que le test CRP est utile, voire très utile, dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques. Un tiers des utilisateurs de tests rapides voient un intérêt du test de détection de la PCT vis-à-vis de la prescription d'antibiotiques. La sensibilisation des praticiens à ces tests est certainement insuffisante et devrait être améliorée par des campagnes de communication, pilotées par les autorités sanitaires ou les industriels à l'occasion de lancement de produits.

En effet, il est important d'obtenir l'approbation et le soutien de tous les acteurs du système de santé pour optimiser l'utilisation des TROD, surtout lorsque ceux-ci sont destinés à lutter contre l'émergence des bactéries résistantes.

Les patients ne sont pas en reste ; ils doivent prendre conscience de la dangerosité liée au mauvais usage des antibiotiques et encourager leur médecin à utiliser des tests de diagnostic rapide en cas d'infection, notamment respiratoire, et demander si un traitement antibiotique est le plus approprié. Il est également important pour les populations d'adopter les bons gestes face à l'utilisation des antibiotiques, notamment en respectant les posologies et les durées des traitements.

Les industriels doivent continuer d'investir en R&D pour découvrir de nouvelles molécules antibactériennes mais également en investissant dans le développement de tests de détection rapide de l'origine des infections. L'amélioration des tests existants et la mise à disposition de nouveaux tests doivent être réalisées en prenant en compte les spécificités demandées par les utilisateurs, qui sont : avoir des tests à bas coût, de forte sensibilité et spécificité, avec une bonne fiabilité tout en améliorant la praticité et l'acceptabilité pour les patients. Au vu des réponses à notre enquête, de nouveaux tests plus pratiques d'utilisation chez les enfants s'avèrent nécessaires.

Un changement de pratiques et de mentalité des médecins généralistes face aux antibiotiques et à leur bon usage doit également s'opérer. L'utilisation de moyens de diagnostic doit être systématique pour les infections respiratoires telles que les angines. Les professionnels de santé, et principalement les médecins, ont un rôle crucial dans l'éducation et la sensibilisation du grand public. En France, une fiche de non dispensation d'antibiotiques a été mise en place (disponible en [Annexe VI](#)) afin de permettre aux médecins de donner des informations complémentaires à leurs patients sur les raisons de la non-prescription de ces molécules.

Enfin, les instances gouvernementales ont également un rôle clé dans la mise en place de tests de détection des infections des voies respiratoires. A l'image du test de diagnostic de l'angine bactérienne, elles doivent continuer à donner l'accès à de nouveaux tests aux professionnels de santé, médecins et pharmaciens d'officine, en améliorant les coûts pour les industriels, en limitant les démarches d'accessibilité pour les professionnels de santé et en réalisant des campagnes de prévention grand public.

Conclusion

Au niveau de la santé, la résistance bactérienne est un des plus grands dangers auxquels fait face l'humanité. Afin de préserver l'efficacité des antibiotiques, l'ensemble des acteurs de notre système de santé mettent en œuvre des moyens de prévention et d'éducation en prônant le bon usage des antibiotiques. Les consommations d'antibiotiques, majoritairement en médecine de ville, sont directement liées aux niveaux de résistances. En France, grâce à de multiples campagnes de prévention, les consommations d'antibiotiques sont restées stables au cours des dix dernières années, mais s'inscrivent cependant parmi les plus élevées d'Europe. Sur l'ensemble du territoire Européen et Français, la plupart des bactéries résistantes continuent d'étendre leurs incidences, menant de plus en plus à des impasses thérapeutiques.

Afin de lutter contre les bactéries résistantes, les prescriptions erronées d'antibiotiques doivent être limitées. A cet égard, les tests de détection rapide de l'origine des infections permettent aux prescripteurs de confirmer leur diagnostic et d'adapter leur traitement. Cependant, l'utilisation de ces tests reste trop rare en France, notamment lors d'infections respiratoires, un des principaux motifs de consultation en médecine de ville. La place des tests tels que le test de détection des angines bactériennes en France reste faible malgré les recommandations nationales et l'amélioration de leur accessibilité. Dans notre enquête, nous avons observé une forte proportion d'utilisateurs chez les populations de jeunes médecins. En revanche, les tests de détection de la grippe ou du virus respiratoire syncytial sont peu utilisés tout comme les tests de détection de la protéine réactive C ou de la procalcitonine mais ils présentent, selon nos répondants, un intérêt appréciable dans la détection de l'origine des infections et donc dans la diminution de l'usage inapproprié d'antibiotiques.

De nouveaux tests de détection doivent être mis sur le marché afin d'offrir de nouvelles possibilités diagnostiques aux médecins. De plus, les tests actuels, souvent critiqués par les médecins pour leur faible qualité, doivent être améliorés afin d'être définitivement adoptés par l'ensemble des professionnels de santé, dont les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine. Ces derniers, avec le remboursement des tests de détection des angines en officine à partir de janvier 2020, se voient confier une mission de santé publique

supplémentaire. Cette nouvelle responsabilité des officinaux, à l'instar de la vaccination anti-grippe, devrait permettre d'améliorer la détection de l'origine des infections, notamment respiratoires, en secteur communautaire, et ainsi contribuer à lutter contre la prescription erronée d'antibiotiques.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Christiane FORESTIER

Bibliographie

1. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *The Lancet*. 2003;361(9351):51-9.
2. Benhabrou-Brun D. La rhinosinusite aigue, les antibiotiques sont-ils nécessaires? *Perspective Infirmière*. 2009;37.
3. Stewart M, Ferguson B. Epidemiology and burden of nasal congestion. *International journal of general medicine*. 2010;3:37-45.
4. Gilbert S. Rhinosinusite aiguë chez l'adulte. *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*. 2016:15.
5. Rosenfeld RM. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;137:S1-31.
6. Gilbert S. Rhinosinusite aigue chez l'adulte. *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*. 2016:14.
7. Schmit J. La pharyngite aigue. *Conseil Scientifique, Domaine de la Santé*. 2010:1.
8. Quinet B. Lors d'une rhino-pharyngite aiguë de l'enfant, en l'absence d'antibiothérapie, quel doit-être le rythme de la surveillance clinique? Quels sont les signes d'alarme? *Médecine et maladies infectieuses*. 1997;27(4):362-6.
9. Azria R, Barry B, Bingen E, Cavallo J-D, Chidiac C, Francois M, et al. Antibiotic stewardship. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012;42(10):460-87.
10. Haute Autorité de Santé HAS. Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte. *Récommandation de bonne pratique*. Saint-Denis La Plaine; 2016.
11. Haute Autorité de Santé HAS. Gouttes auriculaires synthèse. *Synthèse d'avis de la commission de la transparence*. 2017.
12. Caffier PP. Tacrolimus: a new option in therapy-resistant chronic external otitis. *The Laryngoscope*. 2007;117(6):1046-52.
13. Johnson MP, Ramphal R. Malignant External Otitis: Report on Therapy with Ceftazidime and Review of Therapy and Prognosis. *Reviews of Infectious Diseases*. 1990;12(2):173-80.
14. Miyamoto R. Otite moyenne (aigue). *Le manuel MSD*. 2017.
15. Shambaugh G. *Surgery of the ear*. 1959:154.
16. Mudry A. Controversies concerning acute otitis media. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 1999;6(12):1338-44.
17. Assurance-Maladie. Otite: consultation et traitement. Site ameli.fr consulté le 07/10/2019.
18. Mudry A. L'oreille: ses maladies et ses traitements. Site <https://www.oreillemudrych.fr/oreille/otite-interne-ou-labyrinthite/> consulté le 07/10/2019.
19. Santé Publique France. Surveillance de la Grippe en France. Saison 2017-2018.
20. Babin E, Lemarchand V. Laryngites chroniques de l'adulte. *EMC-Oto-rhino-laryngologie*. 2005;2(4):420-31.
21. Brémont F. Détresse respiratoire aiguë chez le nourrisson et l'enfant. *Université médicale virtuelle francophone*. 2014.
22. Cuisnier O. Laryngites aiguës de l'adulte et de l'enfant. *AlpesMed*. 2003;2.2.
23. Bhatia R. Trachéite bactérienne. *Le manuel MSD*. 2018.
24. Haute Autorité de Santé. Conférence de consensus - Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, HAS. 2000.
25. *Le Quotidien du Medecin*. Les recos 2019 sur la bronchiolite du nourrisson. 14/11/2019.
26. OMS. Pneumonie - Principaux faits. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> 2 août 2019.
27. Ruuskanen O, Lahti E. Viral pneumonia. *The Lancet*. 2011;377(9773):1264-75.
28. Galvan JM, Rajas O. Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Archivos de bronconeumologia*. 2015;51(11):590-7.

29. bioMérieux. Site amr.biomerieux.com consulté le 10/11/2019.
30. Patrice C. La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France. 2008;161.
31. Muylaert A, Mainil J, editors. Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". Annales de Médecine Vétérinaire; 2013.
32. Li X-Z, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. Drugs. 2009;69(12):1555-623.
33. Pagès J-M. Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. médecine/sciences. 2004;20(3):346-51.
34. Guillemot D. Les liens consommation des antibiotiques/résistance bactérienne. Conséquences pr. Rev Med Suisse. 2000;4:20793.
35. ANSM. Antibiotiques et résistance bactérienne : une manace mondiale, des conséquences individuelles. 2019.
36. Santé Publique France. Dossier de Presse. Antibiorésistance - Tous acteurs mobilisés. 2019.
37. ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé! 2017.
38. ECDC. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report for 2018. 2019.
39. Santé Publique France. Dossier thématique, Résistance aux antibiotiques. 24 juin 2019.
40. ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 2015.
41. ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. 2017.
42. ANSES. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2018. 2019.
43. O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance - Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014.
44. WAAAR, ACdeBMR. La politique de lutte contre l'antibiorésistance : mode d'emploi. 2018:13.
45. CARLET J. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. 2015.
46. The World Bank. Drug Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. 2016.
47. OMS. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2015.
48. OMS. One Health. <https://www.who.int/features/qa/one-health/en/>. Septembre 2017. Consulté le 05/11/19.
49. OMS. World Antibiotic Awareness Week. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2019/11/18/default-calendar/world-antibiotic-awareness-week-2019>. 2019. Consulté le 01/11/19.
50. OMS. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report Early implementation. 2019.
51. ECDC. EARS-Net, <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>. Consulté le 05/11/19.
52. GARDP. Uniting against antibiotic resistance. 2019.
53. Le Monde. Article "Les antibiotiques, c'est pas automatique", une campagne efficace. 3 juin 2009.
54. Ministère des Solidarités et de la Santé. LE calendrier vaccinal. 17.04.19.
55. O'Neill J. Tackling drug-resistant infection globally: final report and recommendations. 2016.
56. OMS. Liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. 2017.
57. Décr   D. Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques: Un modèle d'adaptation. Revue Francophone des Laboratoires. 2012;2012(441):43-52.
58. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. 2014-2017.
59. Barbier F, Wolff M. Multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa: towards a therapeutic dead end? Med Sci 2010;26(11):960-8.

60. Axelsson C, Rehnstam-Holm AS. Rapid detection of antibiotic resistance in positive blood cultures by MALDI-TOF MS and an automated and optimized MBT-ASTRA protocol for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, *Infectious Diseases*, 52:1, 45-53. 2019.
61. ECDC. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. 2017.
62. Dumitrescu O, Dauwalder O. *Staphylococcus aureus* resistance to antibiotics: key points in 2010. *Medicine sciences : M/S*. 2010;26(11):943-9.
63. Lee AS, de Lencastre H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18033.
64. Dabernat H. *Haemophilus*. *microbes-edu.org* consulté le 15/11/19. 2002.
65. ECDC. Surveillance report - *Haemophilus influenzae*. 2017.
66. Saidani M. *Streptococcus pneumoniae*. Collège des maladies infectieuses. 2010.
67. Académie nationale de Pharmacie. Autotest - TROD, rôle du pharmacien d'officine. 2017.
68. Bouscambert M. Rapport final d'évaluation des tests rapides d'orientation diagnostique TROD des virus influenza A et B. 2014.
69. Burnouf S. Evaluation d'un test de diagnostic rapide pour le virus respiratoire syncytial. 2017
70. Charlier-Bret N. ANSM. TDR Strep A : Tests de Diagnostic Rapide des angines à Streptocoque du groupe A. 2003.
71. ANSM. Etat des lieux des tests oropharyngés rapides des angines a streptocoque beta-hémolytique du groupe A. 2019.
72. Townsend J, Adams V. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy Reduces Antibiotic Use for Lower Respiratory Tract Infections in a United States Medical Center: Results of a Clinical Trial. *Open forum infectious diseases*. 2018;5(12).
73. Rainer T. Safely reducing antibiotic prescription using point of care CRP and Clinical Decision Support System (CDSS) algorithms. 2019.
74. Le Quotidien du Medecin. Les tests d'angine bientôt remboursés pour un usage en pharmacie. Publié le 26/03/2019.

Annexes

Annexe I : Livret de l'Assurance Maladie sur le TDR de l'angine

Annexe II : Fiche de l'Agence Régionale de Santé sur le TROD de la grippe

Annexe III : Infographie de Santé Publique France : Une menace mondiale, des conséquences individuelles (35)

Annexe IV : Les dix axes à mettre en place pour lutter contre la résistance microbienne selon le rapport de Jim O'Neill (55)

Annexe V : Questionnaire utilisée lors de l'enquête réalisée au cours de ce travail de thèse

Annexe VI : Fiche d'information complémentaire à remettre au patient sur les raisons de la non-prescription d'antibiotiques

Annexe I : Livret de l'Assurance Maladie sur le TDR de l'angine

Angine à streptocoque du groupe A ?



Test de Diagnostic Rapide angine

Le complément indispensable à votre examen clinique

Angine à streptocoque du groupe A ?

Pourquoi faire un TDR angine ?

- Aucun signe clinique ni symptôme ne sont spécifiques des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA). Complément indispensable de l'examen clinique, le **TDR angine** confirme l'étiologie à SGA. Il réduit le risque de passer à côté de cette angine bactérienne.*
- Fiabilité du **TDR angine** : sensibilité > 90 %, spécificité > 95 %.
- Utiliser les antibiotiques de manière ciblée, c'est préserver leur efficacité. Le **TDR angine** permet de réserver les antibiotiques aux angines à SGA et évite ainsi de prescrire ces médicaments inutilement.

Pour quel patient ?

Devant une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée

Enfant
≥ 3 ans

↓

TDR angine

↓

TDR négatif***
Angine non streptococcique A

Pas d'antibiothérapie

Adulte
+ score de Mac Isaac ≥ 2

↓

TDR angine

↓

TDR positif
Angine à SGA

Antibiothérapie

Pas de nécessité de pratiquer un **TDR angine**, ni de traiter par antibiotiques chez :

- Enfant < 3 ans (angine à SGA rare, Rhumatisme Articulaire Aigu exceptionnel)
- Adulte + score de Mac Isaac < 2

* Hunzel, Antoine, Ravaux, Bover et al. Management of Acute Pharyngitis in Adults. Arch Intern Med 2006;166:640-644.
** AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Recommandations. Octobre 2005.
*** Sans facteur de risque de RAA (Rhumatisme Articulaire Aigu), ce résultat ne justifie pas de contrôle supplémentaire systématique par culture, ni de traitement antibiotique.

Angine à streptocoque du groupe A ?

Le TDR angine, un outil intégré à la consultation

Au début de l'examen, devant des signes cliniques d'angine érythémateuse ou érythémato-pultacée :

- 1** Prélèvement
- 2** 1 minute
Mise en contact du prélèvement avec les réactifs
- 3** 5 minutes
Poursuite de la consultation en attendant le résultat
Immersion du test
- 4** Lecture du résultat en fin de consultation
Dans la plupart des cas, le **TDR angine** se révèle négatif car les angines sont d'origine virale dans :
- 75 à 90 % des cas chez l'adulte,
- 60 à 75 % chez l'enfant.

En quelques minutes, avec le TDR angine, vous contribuez à préserver l'efficacité des antibiotiques.

Angine à streptocoque du groupe A ?

L'Assurance Maladie se mobilise pour préserver l'efficacité des antibiotiques et lutter contre le développement des résistances bactériennes. Elle met gratuitement des **TDR angine** à la disposition des médecins libéraux généralistes, pédiatres et ORL.

Comment recevoir gratuitement vos TDR angine ?

- Commandez sur internet : <https://espacepro.ameli.fr/>



Nouveau ! + simple + rapide

- Ou commandez sur papier :
- Demandez un **bon de commande pré-identifié** au correspondant **TDR** de votre Caisse ou à votre Délégué de l'Assurance Maladie.
- Ou faites votre demande sur **papier libre ou sur ordonnance** comportant votre nom, votre adresse professionnelle, votre identifiant et votre spécialité. Indiquez clairement le nombre de boîtes de **TDR angine** souhaitées (20 tests par boîte) ainsi que l'adresse de livraison, si elle diffère de votre adresse professionnelle. A envoyer au correspondant **TDR** de votre Caisse ou à remettre à votre DAM, datée et signée.

Annexe II : Fiche de l'Agence Régionale de Santé sur le TROD de la grippe

TR0D

Tests rapides d'orientation diagnostique

GRIPPE

TOUS CONCERNÉS !

En période d'épidémie de grippe

J'utilise les TR0D

Pourquoi utiliser les TR0D grippe ?

Pour confirmer l'étiologie grippale

Pour permettre la mise en œuvre de traitements antiviraux curatifs et/ou prophylactiques et ainsi :

- ➡ Réduire le risque de survenue de formes compliquées de grippe
- ➡ Interrompre la transmission

CONDITIONS DE RÉALISATION DES TR0D

- A réaliser dès le premier cas présentant des signes d'infections respiratoire aigüe depuis moins de 48h (chez au moins 3 malades au sein de l'unité)
- Respecter les consignes de prélèvements

Tutoriel vidéo disponible via ce QR code :

<https://www.youtube.com/watch?v=U0MfW6n6tE>

POUR EN SAVOIR PLUS

www.ars.hauts-de-france.santite.fr ET www.santite.gouv.fr

Pourquoi, quand et comment prescrire un antiviral lors d'une épidémie de grippe saisonnière en Etablissements de personnes âgées dépendantes (Ehpad)

La grippe :

- La grippe est une maladie virale très contagieuse qui survient de façon saisonnière
- La transmission est favorisée par le regroupement de population en milieu confiné
- Les personnes âgées résidant en Ehpad sont à risque de développer des formes sévères de grippe

Pourquoi prescrire un antiviral ?

D'après les données de la littérature scientifique, un antiviral (inhibiteur de la neuraminidase (NAI)) :

- En curatif :**
 - Réduit la durée des symptômes et leur intensité chez des patients ayant une grippe confirmée
 - Réduit le risque d'hospitalisation et de complications respiratoires hautes et basses chez des patients à risque ayant une grippe confirmée
 - Présente une efficacité optimale si débuté dans les 48h après le début des symptômes
 - Diminue la durée de portage viral chez les patients traités
- En prophylaxie :**
 - Est efficace en pré et post-exposition chez les personnes immunocompétentes

Quelles sont les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) pour la prescription d'un antiviral ?

Avis de HCSP de 12 novembre 2015 : <http://www.hcsp.fr/lesrapports/autodrome/15110501.htm>

COMMENT RÉALISER LE PRÉLÈVEMENT ?

Équipement de protection requis :

- Un masque
- Des gants
- Des lunettes
- Protection de la tenue

Pour réaliser le prélèvement suivez ces étapes :

Zone de prélèvement

Naso-pharynx

Oro-pharynx

Hypo-pharynx

1 = Relever la pointe du nez

Longer le plancher des fosses nasales

Naso-pharynx

Oro-pharynx

Hypo-pharynx

2 = Tenir l'écouvillon comme un stylo et l'introduire perpendiculairement au plan du visage

3 = Pousser délicatement jusqu'à percevoir une butée puis effectuer un mouvement doux de rotation de l'écouvillon avant son retrait

Ne pas suivre l'axe nasale : risque de douleur et de saignement

Technique du prélèvement nasopharyngé. Source : CHU de Lille, laboratoire de virologie. Logiciel de Rapport Haut Conseil de Santé Publique - Consulté à titre d'exemple en mai 2016 en Santé Publique 2012. Interim Reporting guidance for all individuals handling Clinical Specimens or Isolates containing 2009 A/H1N1 Influenza A Virus (H1N1v)

POUR EN SAVOIR PLUS

www.ars.hauts-de-france.santite.fr ET www.santite.gouv.fr

Pourquoi, quand et comment prescrire un antiviral lors d'une épidémie de grippe saisonnière en Etablissements de personnes âgées dépendantes (Ehpad)

Prescription d'un antiviral en période de grippe saisonnière dans les EHPAD

Résident symptomatique = cas de grippe

Résident (vacciné ou non) non symptomatique contact étroit d'un cas de grippe

Si le type de contact est facilement évaluable, sont concernés :

- les personnes partageant le même lieu de vie que le cas index
- les personnes ayant eu un contact direct en face à face à moins d'un mètre lors d'une toux, d'un éternuement ou d'une discussion

Si le type de contact est difficilement évaluable, sont concernés :

- tous les résidents d'une unité spatiale (secteur, aile, étage) dans laquelle on observe :
 - des cas groupés d'insuffisance respiratoire aigüe
 - ou au moins un test positif (TR0D grippe) en période de circulation de la grippe
 - et un nombre de cas/jour toujours en augmentation

Le résident est-il à très haut risque de complication ?

= résidents atteints de pathologies chroniques décompensées ou à fort risque de décompensation en cas de grippe

OUI

NON

Oseltamivir à dose curative

- Voie orale
- 75 mg x 2/jour
- pendant 5 jours

Oseltamivir à dose préventive

- Voie orale
- 75 mg/jour
- pendant 10 jours

dans les 48h après le début des symptômes

dans les 48h après le contact étroit

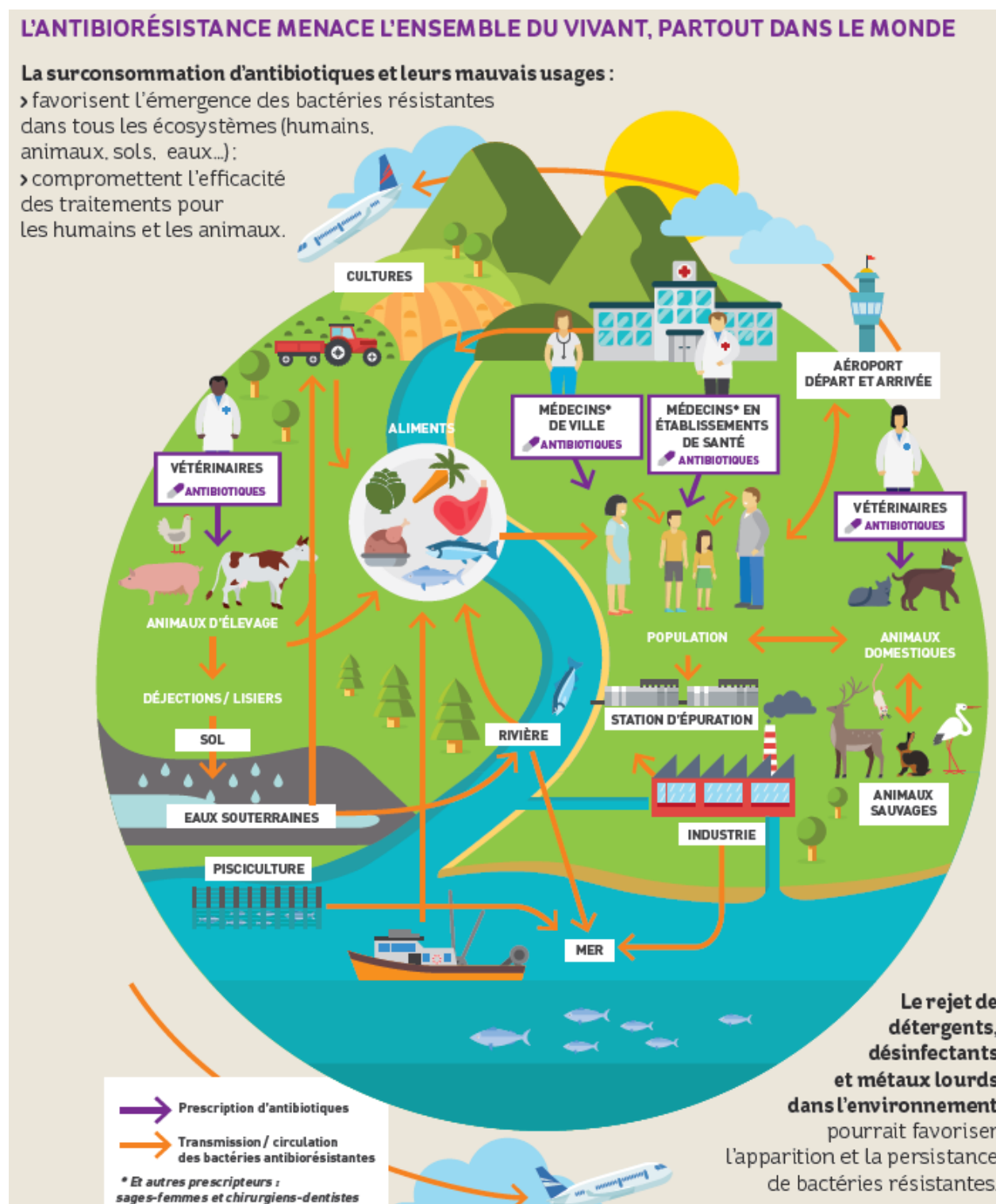
dans les 48h après le début des symptômes

POUR EN SAVOIR PLUS

www.ars.hauts-de-france.santite.fr ET www.santite.gouv.fr

RESSON DE CONSEILS ? Contacter le Point Focal Régional (PFR) de l'Agence Régionale de Santé (ARS) Hauts-de-France : Tél. : 03 62 72 77 77 / Fax : 03 62 72 88 75 - Email : ars-apdc-signal@ars.hauts-de-france.fr

Annexe III : Infographie de Santé Publique France : Une menace mondiale, des conséquences individuelles (35)



Annexe IV : Les dix axes à mettre en place pour lutter contre la résistance microbienne selon le rapport de Jim O'Neill (55)



Thèse Pharmacie - Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) et antibio-prescription dans les infections respiratoires.

Dans le cadre de ma Thèse en Pharmacie, j'étudie la relation entre l'utilisation des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) des voies aériennes et la prescription d'antibiotique en médecine de ville.

Ce questionnaire se limite aux infections respiratoires et est destiné à des médecins généralistes.

Ce questionnaire est anonyme.

Merci de votre participation.

***Obligatoire**

Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ? *

Sélectionner ▼

Quel est votre mode d'exercice ? *

Sélectionner ▼

Avez-vous été formé à l'utilisation des TROD des voies respiratoires ? *

☐ Oui

☐ Non

Utilisez-vous des TROD des infections respiratoires dans votre pratique ? *

☐ Oui

☐ Non

SUIVANT

Page 1 sur 4

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Thèse Pharmacie - Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) et antibio-prescription dans les infections respiratoires.

Quelle est votre fréquence d'utilisation de ces TROD des voies respiratoires ? *

	Non utilisation	Systématiquement	Patient dépendant	Lors d'un doute de diagnostic	Plus souvent chez les personnes âgées	Plus souvent chez les jeunes patients
Influenza	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Angine	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Virus respiratoire syncytial	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Quel est votre avis/ressenti sur les TROD de manière générale ?

*

	0	1	2	3	4
Niveau de formation reçue	☐	☐	☐	☐	☐
Accessibilité des tests	☐	☐	☐	☐	☐
Fonctionnalité des tests	☐	☐	☐	☐	☐
Fiabilité des tests	☐	☐	☐	☐	☐
Rapidité des tests	☐	☐	☐	☐	☐
Utilité générale des tests	☐	☐	☐	☐	☐
Praticité générale des tests chez des patients adultes	☐	☐	☐	☐	☐
Praticité générale des tests chez des patients enfants	☐	☐	☐	☐	☐
De façon générale, acceptation des tests chez vous patients adultes	☐	☐	☐	☐	☐
De façon générale, acceptation des tests chez vous patients enfants	☐	☐	☐	☐	☐

Quels sont, pour vous, les points bloquants de l'utilisation des TROD des infections respiratoires ? *

- ☐ Coût des tests
- ☐ Durée de réalisation des tests
- ☐ Fiabilité des tests
- ☐ Spécificité des tests
- ☐ Acceptabilité des patients à faire un test
- ☐ Autre : _____

Le résultat du test vous aide-t-il lors de la prescription d'un traitement antibiotique face à une infection respiratoire ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

Avez-vous remarqué une diminution de votre prescription antibiotique grâce aux tests lors d'infections respiratoires ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

Vous arrive-t-il de prescrire un traitement antibiotique lors d'un TROD vous indiquant que ce dernier n'est pas nécessaire ? *

Sélectionner ▼

Selon vous, quelle est l'utilité de ces tests dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques ? *

	Pas utile	Peu utile	Utile	Très utile	Sans Avis
Influenza	☐	☐	☐	☐	☐
Angines	☐	☐	☐	☐	☐
Virus respiratoire syncytial	☐	☐	☐	☐	☐
Procalcitonine (PCT)	☐	☐	☐	☐	☐
CRP	☐	☐	☐	☐	☐

RETOUR

SUIVANT

Page 2 sur 4

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Thèse Pharmacie - Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) et antibio-prescription dans les infections respiratoires.

Quels sont, pour vous, les points bloquants de l'utilisation des
TROD des infections respiratoires ? *

- ☐ Coût des tests
- ☐ Durée de réalisation des tests
- ☐ Fiabilité des tests
- ☐ Spécificité des tests
- ☐ Acceptabilité des patients à faire un test
- ☐ Autre : _____

RETOUR

SUIVANT

Page 3 sur 4

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Thèse Pharmacie - Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) et antibio-prescription dans les infections respiratoires.

Savez-vous qu'à partir de janvier 2020, le StreptaTest sera pris en charge par l'Assurance Maladie en Pharmacie ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Voyez-vous un intérêt dans l'utilisation de StreptaTest en Pharmacie ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

Pour quelles maladies respiratoires aimeriez-vous avoir un test rapide d'orientation diagnostique ?

Votre réponse

Pensez-vous que l'utilisation d'un automate de diagnostic en cabinet est une solution envisageable ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

Merci de votre participation.

L'ensemble de vos réponses seront traitées et utilisées anonymement dans le cadre d'une Thèse en Pharmacie à la Faculté de Clermont-Ferrand.

RETOUR

ENVOYER

Page 4 sur 4

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Annexe VI : Fiche d'information complémentaire à remettre au patient sur les raisons de la non-prescription d'antibiotiques

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

DATE : / /

NOM DU PATIENT :

CACHET MÉDECIN

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

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

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

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

CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE POUR SOULAGER VOS SYMPTÔMES

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

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

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

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

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

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

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



Serment de GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Résumé :

Les résistances bactériennes aux antibiotiques conduisent d'ores et déjà à des impasses thérapeutiques et pourraient être responsables de plus de dix millions de décès par an dans le monde d'ici 2050. Le mésusage des antibiotiques, notamment lors d'infections respiratoires en médecine de ville, contribue à l'émergence de ces résistances. Pour pallier ce risque, les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) constituent un réel levier en permettant d'identifier rapidement l'origine bactérienne ou virale des infections et de guider les praticiens lors de la mise en place des traitements.

Au travers d'une enquête réalisée auprès de 146 praticiens, nous avons pu mettre en évidence que ces tests ne sont pas systématiquement utilisés malgré les mesures instaurées par les instances gouvernementales. Dans cette enquête, 67,1% des répondants déclarent utiliser des TROD de détection des infections respiratoires, et principalement le test de détection de l'angine bactérienne. Une grande majorité reconnaissent l'intérêt des TROD dans la diminution de l'utilisation d'antibiotiques. Pourtant, une forte proportion continue à prescrire, à des fréquences variables, des antibiotiques malgré le résultat des tests.

En janvier 2020, le test de détection de l'angine bactérienne sera remboursé en officine dans le cadre du plan de lutte contre les résistances bactériennes. Étonnamment, seulement un tiers des praticiens questionnés sont au courant et seulement 35% d'entre eux voient un intérêt dans ce remboursement.

Les TROD sont des outils précieux dans la lutte contre l'émergence des résistances bactériennes, mais ils sont encore trop peu utilisés aujourd'hui. L'ensemble du système de santé doit les adopter afin de prescrire des antibiotiques seulement lorsqu'ils s'avèrent nécessaires.

Mot-clés :

- | | |
|--|--------------------------------|
| - Test Rapide d'Orientation Diagnostique | - Médecine de ville |
| - Pathologie respiratoire | - Résistance aux antibiotiques |