



HAL
open science

Prévention de l'antibiorésistance en pharmacie d'officine : rôle du pharmacien et encadrement de la prescription et de la dispensation des antibiotiques

Eugénie Marie Jacqueline Poivey

► To cite this version:

Eugénie Marie Jacqueline Poivey. Prévention de l'antibiorésistance en pharmacie d'officine : rôle du pharmacien et encadrement de la prescription et de la dispensation des antibiotiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03436605

HAL Id: dumas-03436605

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03436605v1>

Submitted on 19 Nov 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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022

Thèse n°3

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par POIVEY Eugénie, Marie, Jacqueline

Né(e) le 12/07/1995 à Talence

Le 05/10/2021

**Prévention de l'antibiorésistance en pharmacie d'officine :
rôle du pharmacien et encadrement de la prescription et de
la dispensation des antibiotiques**

Sous la direction de Mme C. Dumartin

Membres du jury :

Mme M. AULOIS-GRIOT, Professeur des Universités

Mme C. DUMARTIN, Maître de conférences praticien hospitalier

Mme L. CHINELLO-JEANNEAU, Docteur en Pharmacie

Présidente

Directrice de Thèse

Membre du jury

Remerciements

A mon jury,

A ma présidente de thèse,

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Professeur de Droit et Économie Pharmaceutique à l'Université de Bordeaux

Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Merci de me faire l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Je vous remercie par ailleurs pour toutes ces années d'enseignement à la faculté qui m'auront beaucoup marquées.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Catherine DUMARTIN

Maître de Conférences en Droit et Économie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux

Praticien hospitalier, CHU de Bordeaux

Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir dirigé ce travail. Merci pour votre écoute, vos conseils, votre disponibilité, pour toutes ces relectures et pour votre bienveillance. Je garderai un très bon souvenir de ce travail fastidieux grâce à votre encadrement.

Madame Laure CHINELLO-JEANNEAU

Docteur en pharmacie

Merci Laure pour ton accompagnement ces dernières années. La vie fait joliment croiser des chemins. Merci pour tes conseils et ton partage d'expérience pour me faire découvrir ce beau métier et répondre à mes questions.

A mes parents,

A ma mère, merci d'être la femme forte et courageuse qui m'inspire au quotidien. Merci de répondre à mes doutes et merci de me dire que tu es fière de moi.

A mon père, merci pour ton enthousiasme, pour ta fierté et pour ton soutien qui ont été pour moi un moteur tout au long de ces années d'études.

A ma sœur Pauline, mon binôme depuis toujours, merci pour tous nos souvenirs d'enfance jamais l'une sans l'autre et merci pour ton grand cœur. J'ai beaucoup de chance et sache que je suis très fière de la femme que tu deviens.

A ma grand-mère Jacqueline, merci pour tes histoires autour d'un café et d'un carré de chocolat, merci pour ton regard sur le monde et les valeurs de la vie. Je suis très fière que tu vois mon travail aujourd'hui.

A Lemah et à Pierre, merci pour notre amitié que le temps et la distance ne peuvent ébranler.

A Ezi, à Juju, à Maxou, merci d'avoir été là et de l'être toujours autant.

A tous ces amis et ces rencontres qui ont traversé ma vie pendant ces années d'études et avec qui je partage des souvenirs formidables qui resteront gravés en moi : Sarah, Oihana, Audrey, Gregory, Sandie, Clara, Ha-My, Lucas, Wassim, Grégoire, tous les copains de la Team officine et à ceux que j'oublie encore..., merci.

Aux familles Poivey, Lacaze, Pourrat, merci.

A ceux qui ne sont plus là,

A mon papi Maurice, tu vois j'ai continué d'écrire.

A papi et mamie Jugie.

A Henri, merci pour ton soutien incroyable depuis le début. Merci d'avoir essuyé mes larmes quand ça n'allait pas et d'avoir partagé mon bonheur dans mes réussites. Je t'aime.

Table des matières

INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX	14
CHAPITRE 1 DEFINITION DE L'ANTIBIORESISTANCE ET SES DETERMINANTS	14
Section I <i>Définition de l'antibiorésistance</i>	14
Section II <i>Causes de l'antibiorésistance</i>	16
A - Emergence des mécanismes de résistances.....	16
B - Propagation des résistances et concept « One Health » (« Une seule santé »)	17
1 - Implication du secteur de la santé humaine dans la propagation des bactéries résistantes	18
2 - Implication du secteur de la santé animale dans la propagation des bactéries résistantes.....	18
3 - Implication du secteur environnemental dans la propagation des bactéries résistantes	19
Section III <i>Conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques</i>	22
CHAPITRE 2 L'ANTIBIORESISTANCE EN SANTE HUMAINE DANS LE MONDE	23
Section I <i>Epidémiologie de l'antibiorésistance dans le monde</i>	23
A - Premier état des lieux mondial de l'OMS, 2014.....	23
B - Un manque de nouvelles solutions thérapeutiques.....	24
C - Menaces à long terme.....	27
1 - Menaces sanitaires.....	27
2 - Menaces économiques.....	28
Section II <i>Plan d'action mondial : des pistes de solutions</i>	28
CHAPITRE 3 L'ANTIBIORESISTANCE EN EUROPE ET EN FRANCE.....	32
Section I <i>En Europe</i>	32
A - Situation épidémiologique	32
1 - Consommations d'antibiotiques en Europe en 2019	33
2 - Résistances bactériennes en Europe en 2019	34
3 - Exemple de surveillance : résistances chez <i>Escherichia coli</i>	34
a - Exemple de surveillance : résistances de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	36
B - Plan européen d'actions : une nouvelle impulsion en 2017.....	38
1 - Historique de l'action européenne dans la prévention de l'antibiorésistance.....	38
2 - Les objectifs du plan adopté en 2017.....	40
3 - Exemple d'une action concrète menée dans le cadre de ce programme.....	41
Section II <i>En France</i>	42
A - Situation épidémiologique	42
1 - Carte des consommations d'antibiotiques en France	42
a - Méthodologie de mesure de la consommation d'antibiotiques en France	42
b - Consommation en secteur de ville en 2018 - 2019	44
c - Consommation en établissements de santé pour l'année 2019	47
2 - Résistances bactériennes	49
a - Etat des résistances en secteur de ville et médico-social en France	49
i - Exemple de surveillance : résistances à <i>E. coli</i>	49
ii - Exemple de surveillance : résistances à <i>K. pneumoniae</i>	51
b - Etat des résistances en établissement de santé en 2019	51
B - Développement de programmes nationaux de lutte contre l'antibiorésistance	53
PARTIE 2 : PREVENTION DE L'ANTIBIORESISTANCE EN FRANCE : ORGANISATION ET ENCADREMENT JURIDIQUE	55
CHAPITRE 1 POLITIQUE ET ORGANISATION A L'ECHELLE NATIONALE.....	55
Section I <i>La prévention de l'antibiorésistance : objectif de la stratégie nationale de santé</i>	55
Section II <i>Programmes nationaux de prévention des infections associés aux soins et prévention de l'antibiorésistance</i>	56
Section III <i>La feuille de route nationale interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance</i>	57

Section IV	<i>Rôle des institutions nationales dans la prévention de l'antibiorésistance</i>	60
A -	Santé Publique France (SPF)	60
1 -	Organisation	60
2 -	Missions	60
3 -	Rôle dans la prévention de l'antibiorésistance	60
B -	Haute Autorité de Santé (HAS)	61
1 -	Organisation	61
2 -	Missions	61
3 -	Rôle dans la prévention de l'antibiorésistance	63
C -	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)	64
1 -	Organisation	64
2 -	Missions	65
3 -	Rôle dans la prévention de l'antibiorésistance	65
CHAPITRE 2	ORGANISATION A L'ECHELLE REGIONALE ET TERRITORIALE	67
Section I	<i>Rôle de l'Agence Régionale de Santé (ARS) dans la prévention de l'antibiorésistance</i>	67
Section II	<i>Rôle des autres acteurs régionaux dans la prévention de l'antibiorésistance</i>	67
A -	Organisation au niveau régional :	67
1 -	Rôle des Centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIas) :	67
2 -	Rôle des Centre régionaux en antibiothérapie (CRATb)	70
B -	Organisation au niveau territorial	71
1 -	Organisation de la politique de Bon Usage des Antibiotiques (BUA) au niveau territorial	71
2 -	Organisation de la politique de Prévention des Infections au niveau territorial	72
a -	Rôle de l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH)	72
b -	Rôle de l'Equipe Mobile d'Hygiène (EMH)	73
CHAPITRE 3	ENCADREMENT DE LA FORMATION ET DES ACTIVITES DES PROFESSIONNELS DE SANTE DANS LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE	74
Section I	<i>Encadrement de la formation des professionnels</i>	74
Section II	<i>Encadrement des activités des prescripteurs</i>	75
A -	Encadrement législatif	75
B -	Encadrement conventionnel	76
Section III	<i>Encadrement des activités du pharmacien</i>	79
A -	Généralités sur le rôle du pharmacien dans la prévention de l'antibiorésistance	79
B -	Illustration de l'évolution du rôle du pharmacien à travers la mise en place des TROD angine à l'officine	81
1 -	Intérêt de la mise en place des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) pour l'angine au sein de l'officine	81
2 -	Etapes de la mise en place des TROD angines à l'officine	82
a -	Rapport de l'IGAS : « Pharmaciens d'officine : rémunération, missions, réseau »	82
b -	Convention nationale du 4 avril 2012 entre l'Assurance maladie et les pharmaciens titulaires d'officine	82
c -	Expérimentation en officine	83
d -	Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques	83
e -	Arrêté du 30 janvier 2020 fixant les tests de diagnostic rapide pouvant être réalisés par les pharmaciens	84
f -	Avenant 18 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie	84
C -	Autre nouvelle mission du pharmacien : dispensation des médicaments à l'unité en officine	86
PARTIE 3 : ENCADREMENT DE LA PRESCRIPTION ET DE LA DELIVRANCE DES ANTIBIOTIQUES		91
CHAPITRE 1	CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES	91
Section I	<i>Classifications internationales</i>	91
A -	Liste des antimicrobiens d'importance critique ou liste CIA (Critically Important Antimicrobials)	91
B -	Classification AWaRe	94

Section II	Classification française	94
A -	Liste ANSM 2013	94
1 -	Contexte de mise en œuvre et principes généraux	94
2 -	Catégorie 1 : Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances	95
3 -	Catégorie 2 : Antibiotiques de derniers recours	97
4 -	Catégorie 3 : Antibiotiques dont la prescription et la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques	97
B -	Révision 2015 de la liste ANSM	98
1 -	Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes	99
2 -	Antibiotiques de dernier recours	99
CHAPITRE 2	ENCADREMENT REGLEMENTAIRE DES ANTIBIOTIQUES EN FRANCE	100
Section I	Règles de prescription et de délivrance des antibiotiques	100
A -	Régime des médicaments à prescription obligatoire	100
1 -	Dispositions communes	101
a -	Prescription	101
b -	Délivrance	102
c -	Détention	103
2 -	Dispositions spécifiques aux médicaments de classe I et II	104
a -	Prescription	104
b -	Délivrance	104
B -	Réglementation des médicaments à prescription restreinte	105
C -	Médicament réservé à l'usage hospitalier	106
D -	Médicament à prescription hospitalière	106
CHAPITRE 3	ENCADREMENT DES NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES COMMERCIALISES EN FRANCE DEPUIS 2013	108
Section I	Présentation des nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013	109
A -	Méthodologie d'élaboration du tableau de présentation des nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013	109
B -	Tableau synthétique des nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013	111
C -	Analyse des caractéristiques des nouveaux antibiotiques	121
CONCLUSION		127

Table des tableaux

TABLEAU 1 : LISTE OMS DES AGENTS PATHOGENES PRIORITAIRES POUR LA RECHERCHE – DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES [18]	26
TABLEAU 2 : POURCENTAGE DE SOUCHES D' <i>E. COLI</i> RESISTANTES AUX PRINCIPALES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES EN 2019 (DONNEES EARS-NET) [28]	34
TABLEAU 3 : POURCENTAGE DE SOUCHES DE <i>K. PNEUMONIAE</i> RESISTANTES AUX PRINCIPALES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES EN 2019 (DONNEES EARS-NET [28])	37
TABLEAU 4 : CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN NOMBRE DE DDJ / 1000 JOURNEES D'HOSPITALISATION PAR TYPE D'ETABLISSEMENT ET PAR SECTEUR D'ACTIVITE CLINIQUE (DONNEES SPARES 2019) [38]	47
TABLEAU 5 : CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN ETABLISSEMENTS DE SANTE EN 2019 ET EVOLUTION DE LA CONSOMMATION EN ETABLISSEMENTS DE SANTE ENTRE 2012 ET 2019 [38]	48
TABLEAU 6 : EVOLUTION DU TAUX DE RESISTANCE BACTERIENNE DES SOUCHES D' <i>E. COLI</i> SELON LE TYPE D'HEBERGEMENT (SECTEUR DE VILLE ET EHPAD) [38]	49
TABLEAU 7 : RESISTANCE DES SOUCHES DE <i>K. PNEUMONIAE</i> SELON LE TYPE D'HEBERGEMENT EN 2019 [39]	51
TABLEAU 8 : INDICATEURS DE PRATIQUE CLINIQUE SUR LA THEMATIQUE "ANTIBIOTHERAPIE" DES MEDECINS TRAITANTS DANS LE CADRE DE LA ROSP DEPUIS 2018 [96]	78
TABLEAU 9 : MENTIONS OBLIGATOIRES DEVANT ETRE INDIQUEES SUR UNE ORDONNANCE DE MEDICAMENT [135]	102
TABLEAU 10 : SYNTHESE COMPARATIVE DES MODALITES D'ENCADREMENT ENTRE MEDICAMENTS DE LISTE I ET II	105
TABLEAU 11 : SYNTHESE COMPARATIVE DES MODALITES D'ENCADREMENT ENTRE MEDICAMENT RESERVES A L'USAGE HOSPITALIER ET MEDICAMENTS A PRESCRIPTION HOSPITALIERE [149]	108
TABLEAU 12 : ANTIBIOTIQUES COMMERCIALISEES SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS DEPUIS 2013	112

Table des figures

FIGURE 1 : DIFFERENCE DE STRUCTURE DE PAROI BACTERIENNE ENTRE UNE BACTERIE A GRAM NEGATIF ET UNE BACTERIE A GRAM POSITIF [2]	14
FIGURE 2 : CHRONOLOGIE DE DECOUVERTE DES ANTIBIOTIQUES ET D'APPARITION DES RESISTANCES BACTERIENNES [4]	16
FIGURE 3 : SCHEMA SYNTHETIQUE DES MECANISMES DE DEVELOPPEMENT ET DE PROPAGATION DE L'ANTIBIORESISTANCE [12]	21
FIGURE 4 : CARTE COMPARATIVE DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES A USAGE SYSTEMIQUE ENTRE PAYS EUROPEENS EN 2019 (EXPRIMEE EN DDJ POUR 1000 HABITANTS PAR JOUR) [27]	33
FIGURE 5 : RESISTANCES AUX CARBAPENEMES CHEZ <i>E. COLI</i> EN 2019 (DONNEES EARS-NET [29])	36
FIGURE 6 : RESISTANCES AUX CARBAPENEMES CHEZ <i>K. PNEUMONIAE</i> EN 2019 (DONNEES EARS-NET [28])	38
FIGURE 7 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION FRANÇAISE D'ANTIBIOTIQUES EN SECTEUR DE VILLE DEPUIS 10 ANS [37]	44
FIGURE 8 : DIMINUTION (EN %) DE LA PRESCRIPTION DE C3G ET C4G CHEZ LES ENFANTS. [37]	45
FIGURE 9 : CARTE DES CONSOMMATIONS D'ANTIBIOTIQUES (EN NOMBRE DE DOSES) EN SECTEUR DE VILLE PAR REGION, FRANCE, 2018 [11]	46
FIGURE 10 : CARTE DES PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES EN SECTEUR DE VILLE PAR REGION, FRANCE, 2018 [11]	46
FIGURE 11 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION FRANÇAISE D'ANTIBIOTIQUES EN ETABLISSEMENTS DE SANTE DEPUIS 10 ANS [37]	48
FIGURE 12 : EVOLUTION ENTRE 2012 ET 2019 DU POURCENTAGE DE SOUCHES DE <i>E. COLI</i> PRODUCTRICES DE BLSE CHEZ LES PATIENTS VIVANTS A DOMICILE ET EN EHPAD INDEPENDANTS. MISSION PRIMO, FRANCE, RESULTATS 2019. [38]	50
FIGURE 13 : EVOLUTION ENTRE 2012 ET 2019 DES TAUX DE RESISTANCES AUX FLUOROQUINOLONES CHEZ <i>E. COLI</i> CHEZ LES PATIENTS VIVANTS A DOMICILE ET EN EHPAD INDEPENDANTS. MISSION PRIMO, FRANCE, RESULTATS 2019. [38]	51
FIGURE 14 : DENSITES D'INCIDENCE DES SARM ET DES EBLSE POUR 1000 JOURNEE D'HOSPITALISATION ENTRE 2002 ET 2019 [40]	52
FIGURE 15 : LISTE OMS DES ANTIBIOTIQUES D'IMPORTANCE CRITIQUE POUR LA MEDECINE HUMAINE, 6E REVISION (NOVEMBRE 2018) [124]	93

Abréviations

AELA : Association Européenne de Libre-Echange

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMR : Antimicrobial Resistance

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

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATBIR : Prescription d'Antibiothérapie de 7 jours ou moins pour une infection respiratoire basse

ATC : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes

BLSE : Bêta-Lactamases à Spectre Etendu

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

BUA : Bon Usage des Antibiotiques

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} Génération

CAI : Commission des anti-infectieux

CCA : Conseil en Antibiothérapie

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIA : Critically Important Antimicrobials

CIS : Comité Interministériel pour la Santé

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMNIAS : Comité d'expert pour les missions nationales des Infections Associés aux Soins

COMEDIMS : Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles

CPD : Conditions de Prescription et de Délivrance

CPias : Centres d'Appui pour la Prévention des infections associées aux soins

CRAtb : Centres Régionaux en antibiothérapie

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de Transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

DDJ : Dose Définie Journalière

DGAO : Direction Générale Adjointe en charge des Opérations

DGCS : Direction Générale de la Cohésion Sociale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DPC : Développement Professionnel Continu

DU : Dispensation à l'Unité

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EBLSE : Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamases à Spectre Etendu

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

EEE : Espace Economique Européen

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : Equipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie

EMA : European Medicines Agency

EMH : Equipes Mobiles d'Hygiène

EMS : Etablissements Médico-Sociaux

EOH : Equipes Opérationnelles d'Hygiène

EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénèmes

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ERG : *Enterococcus faecium* Résistants aux Glycopeptides

ES : Etablissement de Santé

ESAC-Net : European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

FRB : Fondation pour la Recherche et la Biodiversité

GARDP : Global Antibiotic Research and Development Partnership

HAS : Haute autorité de Santé

HPST : réforme de l'Hôpital relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires

HT : Hors Taxe

IAS : Infections Associés aux Soins

IBAPTM : Infections Bactériennes Aiguës de la Peau et des Tissus Mous

ICPTM : Infections Compliquées de la Peau et des Tissus Mous

INESS : Institut National d'Excellence en Santé et Services sociaux
INSERM : Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale
JO : Journal Officiel
LBM : Laboratoire de Biologie Médicale
MIG : Missions d'Intérêt Général
MSS : Ministère de la Santé et des Solidarités
NAREB : Nanothérapie pour les Agents pathogènes Bactériens Emergents Résistants aux antibiotiques
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
OIE : Organisation mondiale de la santé animale
OMS : Organisation Mondial de la Santé
PACA : Provence – Alpes- Côte - d'Azur
PAVM : Pneumonies Acquises sous Ventilation Mécanique
PC : Pneumonies Communautaires
PCC : Bonnes pratiques de précautions complémentaires contact
PCI : Prévention et Contrôlé de l'Infection
PGR : Plan de Gestion des Risques
PIB : Produit Intérieur Brut
PN : Pneumonies Nosocomiales
PRIMO : Prévention et contrôle de l'Infection en établissements médico-sociaux et en soin de ville
PROPIAS : Programme Nationale de Prévention des Infections Associés aux Soins
PROPIN : Programme National de Prévention des Infections Nosocomiales
RATB : Résistance aux Antibiotiques
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique
SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline
SMR : Service Médical Rendu
SNDS : Système National des Données de Santé
SPARES : Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Établissement de Santé
SPF : Santé Publique France
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TB-MR : Tuberculose Multi-Résistante

TROD : Tests Rapides d'Orientation Diagnostique

UE : Union Européenne

URPS : Union Régionales des Professionnels de Santé

Introduction

La découverte et l'utilisation des antibiotiques constituent une des plus grandes avancées médicales du 20^e siècle. Seulement, leur consommation abusive et leur mésusage ont favorisé l'émergence de mécanismes de résistance par les bactéries. L'antibiorésistance représente un des plus grands enjeux de santé publique de notre époque comme le rappelait, en avril 2014, le docteur Keiji Fukuda, alors vice-président de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS): « *À moins que les nombreux acteurs concernés n'agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotique, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer.* »

Il s'agira tout d'abord dans ce travail de dresser un **état des lieux de la situation entourant l'antibiorésistance en 2021**. Pour commencer, il sera fait un rappel des causes et des conséquences liées à son émergence et sa dissémination. Cela permettra de montrer la mobilisations mondiale et régionale qui s'est engagée à travers l'adoption des différents plans d'actions de lutte en commençant par le Plan d'action mondial, adopté lors de l'Assemblée mondiale de la Santé tenue en mai 2015, qui a par la suite servi de modèle au plan européen et à la feuille de route interministérielle nationale en France. Ces plans s'organisent selon une approche « *One Health* » (« *Une seule santé* ») qui conceptualise l'imbrication qui existe entre les secteurs de la santé humaine et vétérinaire et le secteur environnemental. Ainsi ces trois domaines sont impliqués dans la mesure des risques provoqués par l'émergence des résistances bactériennes ainsi que dans les dispositions à mettre en place pour les prévenir.

Il s'agira ensuite d'apporter un regard sur **l'encadrement juridique qui concerne l'antibiorésistance en France**. La lutte contre l'antibiorésistance repose sur deux axes d'actions principaux : le bon usage des antibiotiques et la prévention des infections. Ces deux angles sont intégrés à la stratégie nationale de santé en vigueur pour la période 2018 à 2022 ainsi qu'au Programme National de Prévention des Infections Associés aux Soins (PROPIAS). Ces plans nationaux servent de lignes directrices aux dispositions mises en œuvre par les différents acteurs français. Ainsi, nous aborderons l'organisation en place sur le territoire, notamment sur le rôle de pilotage de la politique régionale par les Agences Régionales de Santé (ARS) et les différentes structures régionales et locales. Par la suite, nous verrons l'encadrement qui entoure les professionnels du secteur de la santé, tant au

niveau de leur formation que de leur activité de prescription et de délivrance des antibiotiques. A cette occasion, il sera présenté le rôle du pharmacien d'officine dans cet enjeu de santé publique et l'évolution de son activité en la matière à travers les nouvelles missions qui lui ont été attribuées.

Le bon usage des antibiotiques représente un axe essentiel de l'action engagée. A ce titre, ce travail apportera une vue d'ensemble concernant **l'encadrement juridique de l'utilisation des antibiotiques en France**. Tous les antibiotiques appartiennent à la liste des médicaments à prescription médicale obligatoire. C'est pourquoi un rappel sera fait sur les règles de prescription et de délivrance les concernant telles qu'elles sont inscrites dans le Code de la Santé Publique (CSP). De plus, l'un des grands enjeux en lien avec la prévention de l'antibiorésistance repose sur la perspective de nouveaux traitements efficaces et innovants qui visent à répondre à la menace du manque de réponses thérapeutiques actuellement sur le marché. Une analyse des **nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013** a été réalisée et sera présentée dans ce travail.

Partie 1 : Etat des lieux

Chapitre 1 Définition de l'antibiorésistance et ses déterminants

Section I Définition de l'antibiorésistance

D'après le Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [1], l'antibiorésistance désigne le « phénomène naturel ou acquis de défense des bactéries vis-à-vis des antibiotiques ». Par conséquent, l'antibiotique devient inefficace pour soigner l'infection causée par la bactérie, on parle alors d'une « infection à bactérie résistante ». Ce phénomène « résulte de la constitution génétique de la bactérie ou de son métabolisme ».

Il existe donc deux catégories de résistances bactériennes [1] :

- La **résistance naturelle** : elle est présente de manière innée chez toutes les souches d'un genre ou d'une espèce de bactéries car portée par le chromosome et transmise à la descendance lors de la division cellulaire. Elle constitue donc un marqueur d'identification du phénotype de la bactérie. C'est par exemple le cas des bactéries à gram négatif [2] qui présentent à leur surface une membrane externe les rendant naturellement résistantes aux glycopeptides, tel que la vancomycine, antibiotiques de grande taille qui ne peuvent franchir les porines de cette membrane pour rejoindre leur site d'action en aval (figure 1).

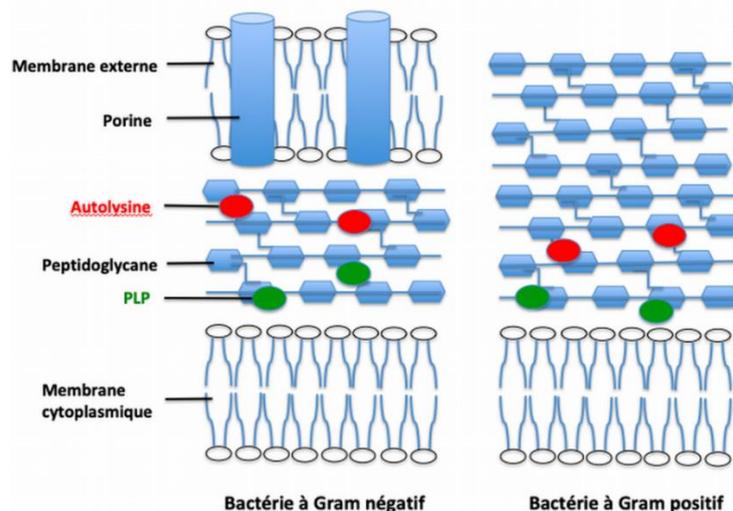


Figure 1 : Différence de structure de paroi bactérienne entre une bactérie à Gram négatif et une bactérie à Gram positif [2]

- La **résistance acquise** : qui apparaît chez des bactéries habituellement sensibles à l'action de l'antibiotique suite à l'acquisition sous forme de matériel génétique d'un ou de plusieurs mécanismes de résistance. Cette forme de résistance ne concerne qu'une proportion de souches d'une espèce ou d'un genre de bactérie.

L'émergence de résistances [3] est décrite autant chez les bactéries **pathogènes** (généralant une infection) que chez les bactéries **commensales** (naturellement présentes dans le corps, par exemple dans le tube digestif, et généralement inoffensives).

De plus, ce phénomène n'est pas uniquement présent chez **l'homme** puisqu'il est observé également chez **l'animal** et au sein de **l'environnement**.

Cette situation est loin d'être récente (figure 2) [4] :

- Les premières résistances à la pénicilline (découverte en 1928) apparaissent en 1940. Les premières résistances à la méticilline (découverte en 1959) sont observées dès 1961.
- Les premières bactéries multi-résistantes (BMR) sont décrites dans les années 1970. Les BMR sont désignées comme des bactéries capables de développer des résistances à au moins trois classes thérapeutiques différentes selon l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).
- Au début des années 2000 ont été observées les premières **Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe)** [5], qui sont des bactéries commensales du tube digestif qui développent des résistances à de nombreux antibiotiques transférables entre elles, ce qui représente un risque épidémique ou endémique. Les bactéries concernées sont les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et l'*Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (ERG).

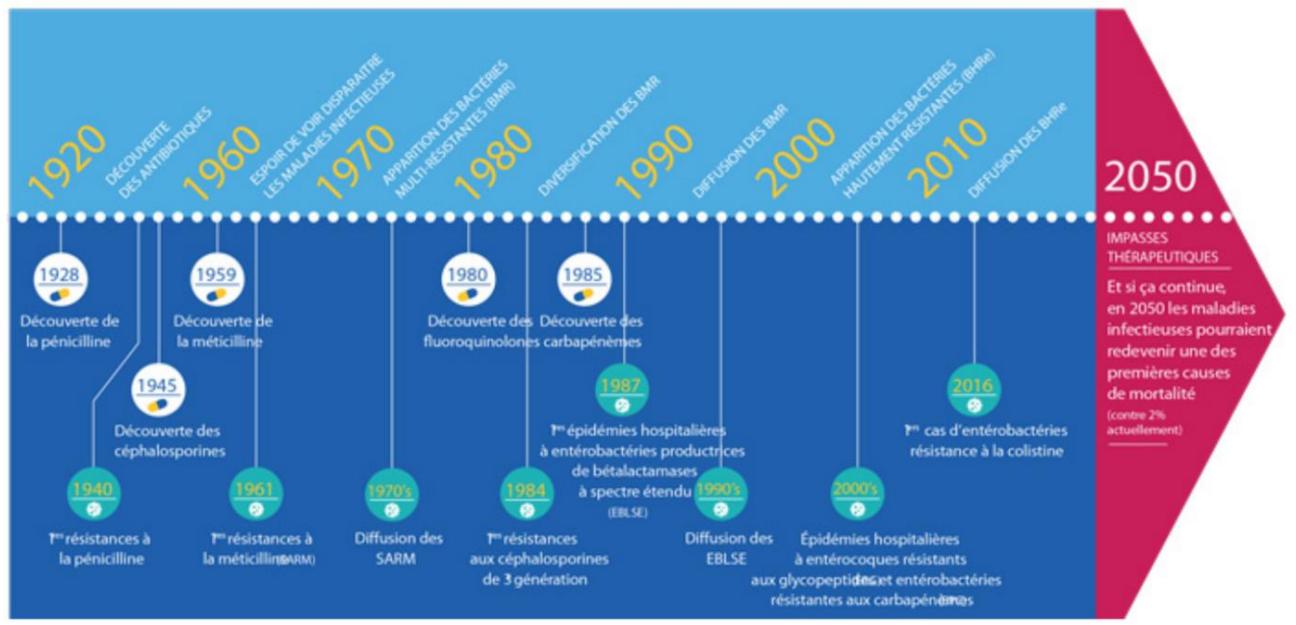


Figure 2 : Chronologie de découverte des antibiotiques et d'apparition des résistances bactériennes [4]

Section II Causes de l'antibiorésistance

A - Emergence des mécanismes de résistances

Le **mauvais usage** (traitement trop court, trop long ou à posologies inadaptées) des antibiotiques ainsi que leur **surconsommation**, tant en santé humaine qu'animale, apparaissent comme les facteurs accélérateurs de l'émergence des résistances bactériennes. [3]

Pendant plusieurs décennies, la tendance a été à l'augmentation de la consommation des antibiotiques en santé humaine. C'est également le cas en santé animale [6] notamment avec l'utilisation préventive d'antibiotiques chez les animaux bien portants pour appuyer la croissance économique. L'utilisation de plus en plus importante et fréquente des antibiotiques a conduit à la création de conditions appelées « **pression de sélection** » : le niveau d'antibiotique atteint dans l'organisme favorise l'acquisition par les bactéries de mécanismes de résistance à cet antibiotique. Ainsi, lors du traitement, seules les souches de bactéries sensibles à ce dernier sont éliminées, au profit des souches résistantes qui prennent leur place et prolifèrent.

Deux mécanismes d'acquisition de résistance ont été décrits [3] [6] :

- la **mutation chromosomique** : qui correspond à la modification de gènes déjà présents ;
- l'**intégration de matériel génétique étranger** (plasmides, transposons) dans le génome de la bactérie. Ce phénomène est imprévisible et peut être rapide. En effet, si l'acquisition de résistance par mutation est un phénomène rare (de l'ordre d'une bactérie sur un milliard), les gènes de résistance peuvent s'échanger à très haute fréquence (jusqu'à une bactérie sur 100).

Parmi les modifications génétiques observées, figurent : la production d'enzymes par les bactéries qui vont modifier ou détruire l'antibiotique, l'imperméabilisation de la membrane de la bactérie, la modification de la cible de l'antibiotique...

Dans le premier cas, la mutation chromosomique ne concerne qu'un antibiotique (ou qu'une famille d'antibiotiques) à la fois. Mais les résistances plasmidiques, les plus répandues (représentant 80% des résistances acquises), peuvent toucher plusieurs familles à la fois. On parle alors de **multirésistance**.

Ce phénomène d'acquisition de mécanismes conférant aux bactéries une résistance aux antibiotiques, d'abord observé de manière isolée, tend à devenir de plus en plus fréquent et fait craindre des situations **d'impasses thérapeutiques** en cas d'infection par une souche de bactéries présentant une accumulation de ces mécanismes.

B - Propagation des résistances et concept « One Health » (« Une seule santé »)

Cette situation d'émergence et de propagation de bactéries résistantes n'est pas un problème restreint à l'homme. Depuis le début des années 2000, la communauté scientifique a contribué à éclairer sur l'interdépendance qui existe entre la santé humaine en établissement de santé et en secteur de ville, la santé animale des animaux de rente et des animaux domestiques et la santé environnementale.

D'après l'OMS [7], le concept « One Health » est une **approche multisectorielle** qui vise à concevoir et mettre en œuvre des programmes, des politiques, des législations et des travaux de recherche pour lesquels plusieurs secteurs communiquent et collaborent en vue d'améliorer les résultats en matière de santé publique.

L'enjeu est d'identifier les voies de propagations des bactéries résistantes, qui sont nombreuses et complexes, et d'agir sur chacune d'elles.

1 - Implication du secteur de la santé humaine dans la propagation des bactéries résistantes

La transmission des bactéries résistantes chez l'homme se fait de la même manière que pour les bactéries non-résistantes [8] c'est-à-dire par **contact physique direct** entre individus (entre humains ou avec les animaux) ou par **contact indirect** via les objets, l'environnement ou l'alimentation.

Le plus souvent il s'agit d'une **transmission croisée** [9], c'est-à-dire une transmission de la bactérie résistante d'une personne à une autre par l'intermédiaire de matériels, des surfaces contaminées ou directement de personne à personne. C'est principalement le cas par le contact direct des mains avec une personne porteuse (saine ou malade) ou par les sécrétions respiratoires émises lors de la parole et la toux.

Le secteur hospitalier est un lieu propice aux transmissions croisées [8] : les bactéries résistantes peuvent se transmettre par contact entre les patients, entre ces derniers et leurs visiteurs, par le personnel soignant, ou encore par l'intermédiaire de surfaces et de dispositifs médicaux ayant été contaminés (lors d'une intervention).

Les **échanges commerciaux**, les **voyages**, les **migrations humaines et animales** sont responsables d'une amplification du phénomène. Les bactéries résistantes sont plus répandues dans certains pays, notamment en raison du niveau d'hygiène de la population. Par exemple, un voyageur peut être contaminé (via l'environnement : alimentation, eau, etc...) et propager la bactérie à son retour. Ce phénomène est amplifié par la capacité des bactéries à s'échanger du matériel génétique entre elles.

2 - Implication du secteur de la santé animale dans la propagation des bactéries résistantes

Les bactéries résistantes peuvent aussi se transmettre via les animaux [8]. L'animal de compagnie qui a reçu un traitement antibiotique peut transmettre la bactérie résistante à son maître, et vice-versa. L'implication des animaux d'élevage est également importante : transmission de la bactérie résistante aux éleveurs ou aux vétérinaires, consommation de viande crue ou peu cuite contaminée par des germes résistants...

Plus de la moitié des antibiotiques produits dans le monde sont destinés aux animaux et cette utilisation n'a pas uniquement une visée thérapeutique [6]. A titre d'exemple, aux Etats-Unis les antibiotiques sont utilisés chez les animaux en tant que facteur de croissance,

pratique interdite en Europe depuis 2006. Ainsi chez l'animal, tout comme chez l'homme, des conditions de « pression de sélection » sont exercées.

3 - Implication du secteur environnemental dans la propagation des bactéries résistantes

La propagation de ces bactéries se fait dans l'environnement via les **déjections** de leurs porteurs (hommes et animaux). Ces bactéries ne sont pas totalement retenues par les stations d'épuration [8]. Ainsi, elles sont retrouvées dans les eaux de surface et les eaux souterraines. Les **techniques d'arrosage, d'irrigation** et la **fertilisation des champs avec du purin** sont également en cause car elles peuvent conduire aux dépôts de ces bactéries sur les aliments de consommation d'origine végétale (fruits, légumes, céréales...).

De la même manière, l'environnement peut être contaminé par des **résidus d'antibiotiques** utilisés chez l'homme et chez l'animal.

La synthèse du rapport de la Fondation pour la Recherche et la Biodiversité (FRB) [10] publiée en juin 2019, montrait que l'exposition environnementale à ces molécules, bien qu'à des concentrations inférieures aux concentrations cliniques efficaces, avait un **impact sur la composition microbienne de l'environnement aquatique**. Les effets observés étaient de deux types :

- **Effets directs** : l'exposition aux antibiotiques entraînerait une disparition de certaines populations bactériennes en conséquence de quoi il y aurait une modification de la structure et du fonctionnement des communautés de bactéries aquatiques ;
- **Effets indirects** : dans un contexte d'évolution adaptative, on observe une augmentation du nombre de certaines bactéries au sein des écosystèmes aquatiques. Ce phénomène est en particulier observé pour une exposition à des concentrations sublétales d'antibiotiques (10 à 100 fois inférieures aux Concentration Minimales Inhibitrices (CMI) cliniquement établies).

Trois voies d'entrées des antibiotiques dans les eaux douces ont été identifiées : les effluents des stations d'épuration des eaux usées, les usines de fabrication des produits chimiques et les sites d'élevage, d'agriculture et d'aquaculture.

Ces effets seraient également **potentialisés** par la présence de biocides (tel que les désinfectants), les métaux et les produits phytosanitaires présents dans les eaux de surface, ainsi que par la présence de microplastiques, en particulier dans les écosystèmes aquatiques, qui serviraient de transporteurs aux antibiotiques et aux gènes de résistance à

travers l'environnement. Ces effets des antibiotiques dans les eaux douces ont été particulièrement observés sur les communautés bactériennes naturelles et sur les organismes unicellulaires composant l'environnement. Il était également souligné **l'impact du changement climatique** sur la dynamique de propagation de ces résistances à travers les écosystèmes.

En France, le portail Naïade a publié les résultats de mesures

de la qualité des eaux de surface [11]. Les résultats montrent la présence assez généralisée d'antibiotiques et en particulier de sulfaméthoxazole et de deux macrolides.

Cette exposition environnementale aux antibiotiques nécessite une prise en compte car elle contribue au développement et à la propagation des résistances et à la destruction d'écosystèmes, ayant à terme un impact sur l'Homme et sa santé.

La figure 3 ci-dessous résume les différents mécanismes de développement et de propagation des résistances bactériennes aux antibiotiques.

L'ANTIBIORÉSISTANCE MENACE L'ENSEMBLE DU VIVANT, PARTOUT DANS LE MONDE

La surconsommation d'antibiotiques et leurs mauvais usages :

- › favorisent l'émergence des bactéries résistantes dans tous les écosystèmes (humains, animaux, sols, eaux...);
- › compromettent l'efficacité des traitements pour les humains et les animaux.



Figure 3 : Schéma synthétique des mécanismes de développement et de propagation de l'antibiorésistance [12]

En conclusion, le phénomène de résistance bactérienne est un phénomène « naturel » correspondant à l'évolution bactérienne. Le danger provient de sa potentialisation par deux phénomènes : la pression de sélection exercée sur les bactéries et renforcée par le

mésusage des antibiotiques ainsi que la transmission croisée qui s'opère entre l'homme, l'animal et l'environnement.

Section III Conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Dans le cas d'une infection à bactérie résistante à un antibiotique de première ligne, il convient de prescrire un antibiotique recommandé en second temps. La principale menace qui pèse sur l'émergence de l'antibiorésistance est celle de l'« **impasse thérapeutique** » : quand l'ensemble des antibiotiques disponibles pour traiter la maladie deviennent inefficaces et qu'il n'existe plus de traitement possible pour soigner l'infection. Cela signifie qu'une antibiothérapie couramment utilisée contre un large panel d'infections et de maladies peut devenir inefficace. Ainsi, l'émergence de l'antibiorésistance **remet en jeu la capacité à soigner les infections** tant en médecine de ville, qu'à l'hôpital et en cabinet vétérinaire.

De ce fait, l'antibiorésistance apparaît comme un **grave problème de santé publique d'ordre mondial**. D'autant plus que sa progression est extrêmement rapide et s'accélère depuis les années 2000.

Les conséquences de l'inefficacité des antibiotiques sont multiples :

- Des **maladies plus longues et plus difficiles à soigner** : le professionnel de santé met plus de temps à identifier le meilleur traitement. L'infection guérit alors moins vite et en découle un **risque accru de complications et de mortalité** dans le cas d'infections graves.
- Le recours à un **antibiotique recommandé en deuxième intention**, dans l'éventualité d'une infection à bactérie multirésistante : cet usage expose à un **risque plus élevé d'apparition d'effet indésirable** et de développement d'une résistance à l'antibiotique en question. De plus, en santé humaine, ces antibiotiques de second recours sont souvent disponibles **uniquement par voie injectable à l'hôpital**. La prise en charge du patient est donc plus compliquée et associée à une diminution de la qualité de vie.
- Des **risques plus élevés lors d'interventions médicales** [14], pour lesquelles les antibiotiques sont indispensables pour prévenir le risque infectieux. Cela signifie que des interventions réalisées communément sont susceptibles d'échouer ou de ne plus pouvoir être réalisées comme par exemple les réductions de fractures ou les traitements par chimiothérapie.

Comme nous l'avons vu, l'antibiorésistance constitue un défi d'ordre mondial et multisectoriel. Toutefois pour le reste de ce travail, nous nous consacrerons aux mesures mises en place dans le domaine de la santé humaine.

Chapitre 2 L'antibiorésistance en santé humaine dans le monde

Section I Epidémiologie de l'antibiorésistance dans le monde

A - Premier état des lieux mondial de l'OMS, 2014

En avril 2014, l'OMS publiait le rapport *Antimicrobial resistance : global report on surveillance* (Résistance aux antimicrobiens : rapport mondial sur la surveillance) [15]. A l'époque, ce rapport avait mis en évidence l'émergence de résistances pour un grand nombre d'agents infectieux. Il s'intéressait plus précisément aux mécanismes de résistance développés parmi sept bactéries responsables d'infections graves et courantes, constituant un problème urgent de santé publique. Ces conclusions témoignaient de résistances développées en particulier pour les antibiotiques dits de « derniers recours », et ce, dans les différentes parties du monde.

- *Klebsiella pneumonia* est une bactérie intestinale courante mais également un important agent responsable d'infections nosocomiales tels que les pneumonies et d'infections chez le nouveau-né ou les patients de soins intensifs. Pour cette bactérie, l'utilisation des carbapénèmes, traitement de dernier recours, se révélait être inefficace chez plus de la moitié des malades dans certains pays.
- Les fluoroquinolones, utilisées dans l'infection urinaire à *Escherichia coli*, étaient désormais inefficaces pour 50% des patients dans de nombreuses régions du monde.
- L'échec du traitement de la gonorrhée (dont l'agent responsable est le gonocoque) par les céphalosporines de troisième génération comme traitement de dernier recours avait également été observé dans divers pays tels que l'Afrique du Sud, l'Australie, le Canada, la France, le Japon, la Norvège, le Royaume-Uni, la Slovénie et la Suède.
- Enfin le rapport révélait que le risque de décès chez les personnes atteintes d'une infection à *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline (SARM) était supérieur de 64% par rapport aux patients atteints d'une forme non résistante de l'infection.

Dans son rapport, l'OMS soulignait aussi que les systèmes de bases de données de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance étaient alors insuffisants ou inexistants dans certains pays.

B - Un manque de nouvelles solutions thérapeutiques

Dans l'avant-propos du plan d'action mondial proposé par l'OMS en 2016, il était souligné **qu'aucun nouvel antibiotique proposant un mécanisme d'action innovant n'avait été mis sur le marché depuis 1987.**

Dans le rapport « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques » de juin 2015 [16], différentes raisons concourant à ce constat étaient exposées : une phase de recherche et de développement longue et coûteuse accompagnée de formalités administratives lourdes et prolongées, une période de mise sur la marché trop brève avant l'apparition de résistance au produit, le prix peu élevé des produits, la réduction des volumes de vente et le ciblage des modalités de prescription qui accompagnent la démarche de bon usage des antibiotiques.

Ces raisons expliquaient le **faible intérêt des firmes pharmaceutiques à développer de nouvelles molécules contre les bactéries ces dernières années.**

Or, les fabricants du secteur pharmaceutique ont une importance capitale dans la lutte contre l'antibiorésistance [17] . D'une part, ils concourent à l'usage responsable de leurs médicaments pour prolonger leur efficacité. D'autre part, ils ont un rôle à jouer dans les secteurs de la recherche et de développement de produits innovants et autres outils de lutte contre les résistances.

Une prise de conscience apparaît alors sur le besoin de proposer de **nouveaux concepts médico-économiques** attractifs [16] pour les industries pharmaceutiques afin de stimuler l'innovation et le développement de nouveaux antibiotiques.

En février 2017, l'OMS publiait sa première **liste d' « agents pathogènes prioritaires » résistants** pour lesquels il était urgent de développer de nouveaux antibiotiques (tableau 1) [18] .

L'objectif de cette liste était **d'orienter et de promouvoir la recherche et le développement autour de douze familles de bactéries** identifiées comme étant les plus menaçantes pour la santé humaine. Elle se destinait aux gouvernements pour les pousser à mettre en place des politiques incitant les agences publiques et privées à orienter leur travail sur cette voie. Le ciblage de ces familles de bactéries permettrait de « faire baisser le

nombre de décès dus aux infections résistantes dans le monde » selon le chef de la division des maladies infectieuses de l'Université de Tübingen (Allemagne), qui a participé à l'élaboration de la liste.

Cette liste se divisait en trois catégories de priorité en fonction de l'urgence du besoin en nouveaux antibiotiques :

- **Catégorie de priorité « Critique »** : ce groupe est composé de bactéries multirésistantes posant problème dans « les hôpitaux, les maisons de retraite ou pour les patients dont les soins imposent d'utiliser des dispositifs comme des respirateurs ou des cathéters sanguins ».

Ces bactéries sont devenues résistantes à la plupart des antibiotiques dont les carbapénèmes et les céphalosporines de troisième génération (C3G) (qui sont actuellement les antibiotiques indiqués contre les bactéries multirésistantes). Elles peuvent alors être responsables d'infections souvent mortelles, parmi lesquelles des septicémies et des pneumonies.

- **Catégorie de priorité « Elevée » et « Moyenne »** : ces catégories concernent des bactéries de plus en plus résistantes provoquant des maladies comme la gonorrhée et les intoxications alimentaires par les salmonelles.

Tableau 1 : Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche –
développement de nouveaux antibiotiques [18]

<p>Priorité 1 : CRITIQUE</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Acinetobacter baumannii</i>, résistance aux carbapénèmes• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, résistance aux carbapénèmes• Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE <p>Priorité 2 : ÉLEVÉE</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Enterococcus faecium</i>, résistance à la vancomycine• <i>Staphylococcus aureus</i>, résistance à la méthicilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine• <i>Helicobacter pylori</i>, résistance à la clarithromycine• <i>Campylobacter</i> spp., résistance aux fluoroquinolones• <i>Salmonellae</i>, résistance aux fluoroquinolones• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones <p>Priorité 3 : MOYENNE</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus pneumoniae</i>, insensible à la pénicilline• <i>Haemophilus influenzae</i>, résistance à l'ampicilline• <i>Shigella</i> spp., résistance aux fluoroquinolones

Pourtant, dans un communiqué publié près de trois ans plus tard [19], l'OMS continue d'alerter sur « le manque d'innovation dans la mise au point de nouveaux antibiotiques ». En 2020, près de 60 nouveaux produits étaient en cours de développement clinique (regroupant 50 antibiotiques et 10 médicaments biologiques). Malgré cela, peu d'entre eux étaient jugés comme apportant un réel avantage par rapport à ceux déjà sur le marché. L'OMS déplorait notamment le faible nombre de molécules mises au point contre les bactéries à gram négatif multirésistantes.

Les perspectives des médicaments en phase pré-clinique semblaient plus prometteuses. En 2020, environ 250 médicaments ciblant les agents prioritaires désignés par l'OMS étaient en cours de mise au point. Dans le meilleur des cas, il est estimé que deux à cinq de ces produits seront disponibles dans les dix prochaines années.

L'OMS poursuit son implication dans le domaine de la recherche-développement. Elle est à l'origine d'un **Partenariat mondial sur la recherche-développement en matière d'antibiotiques (GARDP)**. Cette organisation à but non lucratif a pour objectif d'accélérer l'innovation d'antibiotiques efficaces contre des infections résistantes. L'ambition du GARDP est de mettre au point cinq nouveaux traitements d'ici 2025.

C - Menaces à long terme

L'antibiorésistance a été désignée comme une des menaces les plus sérieuses pour la santé publique d'après l'OMS.

1 - Menaces sanitaires

Une infection par un micro-organisme résistant aura des conséquences directes sur la santé : durée plus longue de la maladie, augmentation de la mortalité, hospitalisation prolongée, protection affaiblie lors d'une intervention chirurgicale.

En 2014, le Premier Ministre britannique, David Cameron, avait commandé un rapport indépendant sur la Résistance Antimicrobienne (résistance aux antibiotiques et aux autres anti-infectieux) [20]. Ces travaux furent présidés par le macroéconomiste Jim O'Neill et étaient basés sur deux études prospectives conduites par des équipes consultantes différentes (RAND Europe et KPMG). L'objectif [21] était d'évaluer la menace croissante de la résistance aux antimicrobiens selon une **perspective économique** et à **l'échelle mondiale** puis d'émettre des recommandations. En dix-neuf mois [20], huit rapports thématiques ont décrit et estimé les différents aspects du problème de la Résistance Antimicrobienne. Le rapport final fut présenté en mai 2016.

Ce rapport a été réalisé selon une approche globale novatrice bien que les estimations projetées restaient encore partielles [17]. Le ciblage de l'étude fut réalisé autour de six agents infectieux : *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* (agent responsable de la tuberculose), *Plasmodium spp* (agent responsable du paludisme) et le VIH. De plus, l'évaluation de l'impact sur le Produit Intérieur Brut (PIB) se concentrait uniquement sur l'atteinte de la force de travail et des échanges économiques sans prendre en compte les coûts sociétaux ou médicaux. Toutefois, cette étude permit de mettre en perspective les coûts sanitaires et économiques de la Résistance Antimicrobienne à l'horizon 2050 en l'absence de la mise en place de mesures adaptées.

L'un des principaux chiffres clés avancé fut le nombre de décès annuels causés par les infections résistantes aux agents antimicrobiens, estimé à **10 millions de personnes par an dans le monde** [21]. La résistance aux anti-infectieux deviendrait alors la première cause de décès dans le monde, devant les cancers (8,2 millions de décès par an), le diabète (1,5 millions de décès), les diarrhées (1,4 millions de décès) et les accidents de la route (1,2 millions de décès).

2 - Menaces économiques

Au-delà du risque sanitaire, on peut dénombrer un certain nombre de conséquences indirectes d'ordre économiques et sociales [20]. Des pertes économiques sont à prévoir en lien, d'une part, avec la baisse de productivité provoquée par la maladie (chez l'homme et chez l'animal) et, d'autre part, avec l'augmentation des coûts dans le domaine de la santé.

D'après le rapport O'Neill, le coût économique cumulé de la Résistance Antimicrobienne serait de **100 000 milliards de dollars d'ici 2050**. [21]

En parallèle, le Groupe de la Banque Mondiale a publié une étude en mars 2017 (*Drug Resistant Infections : A Threat to Our Economic Future*) [14] dans laquelle l'impact économique de la résistance aux antimicrobiens était comparé à celui de la crise financière de 2008. Dans cette étude était prévue une diminution du PIB mondial [22] de 1,1 à 3,8% par an en raison de l'impact de la crise sanitaire engendré sur le commerce mondial, le coût des soins et sur l'élevage.

Cette menace d'un affaiblissement de l'économie mondiale représente un argument capital en faveur d'un investissement sur le long terme des pouvoirs politiques.

Section II Plan d'action mondial : des pistes de solutions

Face à un tel enjeu, l'Assemblée mondiale de la Santé, tenue en mai 2015, a adopté un Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Ce plan d'action repose sur une large consultation multisectorielle et avec les Etats membres de l'OMS, et en cela, il constitue un **consensus mondial**.

Selon l'OMS [14], « le but global du plan d'action est de **maintenir le plus longtemps possible et sans discontinuer la capacité de traiter et de prévenir les maladies infectieuses** au moyen de médicaments sûrs et efficaces de qualité garantie, utilisés de manière responsable et accessibles à tous ceux qui en ont besoin. »

L'OMS a alors mis en avant l'urgence de **faire preuve de volonté politique** pour mettre en place des mesures de lutte contre l'usage abusif de médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale et dans la production alimentaire.

Ainsi, ce plan d'action était destiné à servir de **cadre aux plans d'actions nationaux**. Il énonçait les mesures essentielles que les différents acteurs seraient amenés à prendre au cours des cinq à dix années suivantes. Les plans nationaux ont également dû s'aligner sur les normes et lignes directrices établies par les organismes intergouvernementaux

(commission du Codex Alimentarius, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), Organisation mondiale de la santé animale (OIE)). Il était précisé dans le rapport que « tous les Etats membres sont instamment invités à se doter, dans les deux ans suivant l'approbation du plan d'action mondial par l'Assemblée de la Santé, d'un plan d'action national aligné sur celui-ci ».

Le plan mondial s'articule autour de cinq objectifs :

- **Objectif 1 : Mieux faire connaître le problème de la résistance aux antimicrobiens grâce à une communication, une éducation et une formation efficaces**

L'objectif 1 vise à **sensibiliser** autour du sujet de l'antibiorésistance de façon à susciter une prise de conscience et un changement des comportements. Les mesures proposées aux Etats membres passent par la création de programmes de communication mais aussi la sensibilisation des professionnels (via des certifications et des programmes de perfectionnement de leurs connaissances) et des usagers dès le plus jeune âge (par l'intégration des thèmes de « l'antibiorésistance » et du « bon usage des antibiotiques » dans les programmes scolaires).

Depuis 2020, la « **Semaine mondiale pour un bon usage des antimicrobiens** » se déroule à dates fixes, du 18 au 24 novembre [23]. Cette campagne a pour but de mieux faire connaître la résistance aux antimicrobiens et d'encourager le grand public, les personnels de santé et les décideurs à adopter de meilleures pratiques. Elle est organisée par la FAO, l'OIE et l'OMS et se destine à être renouvelée chaque année aux mêmes dates.

- **Objectif 2 : Renforcer les connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche**

L'enjeu est de **pallier le manque de connaissances** et d'éclairer sur les avantages et la rentabilité des mesures et des investissements à mettre en place.

L'OMS préconise de **concevoir des normes internationales** pour la collecte et la notification des données sur l'antibiorésistance ainsi que **d'harmoniser des programmes nationaux de lutte**.

Les pays membres seront amenés à :

- Etablir un **système national de surveillance** de la résistance aux antimicrobiens ;

- **Suivre les tendances de consommation** des antimicrobiens en santé humaine et animale et dans l'agriculture ;
- Appliquer un **programme mondial de recherches** en santé publique visant à promouvoir l'usage responsable des antimicrobiens, à définir de meilleures pratiques de prévention des infections et encourager la mise au point d'outils diagnostiques et de nouveaux médicaments antimicrobiens.
- **Objectif 3 : Diminuer l'incidence des infections par des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections.**

Il s'agit de **prévenir la transmission des infections à bactéries résistantes.**

Les mesures proposées sont :

- **L'application de mesures de prévention des infections** : mise en place et renforcement des mesures d'hygiène (lavage des mains par exemple), formation théorique et pratique et certification des professionnels de la santé, élaboration de politiques nationales et de normes pratiques dans les établissements de santé.
- **Collecter et notifier les données** de souches résistantes impliquées dans les infections nosocomiales.
- **Promouvoir la vaccination** : car elle contribue notamment à prévenir les surinfections bactériennes secondaires à la complication d'une infection virale.
- **Objectif 4 : Optimiser l'usage des médicaments antimicrobiens en santé humaine et animale.**

Il est établi que l'augmentation de la consommation d'antibiotiques est corrélée à l'augmentation de l'émergence des résistances bactériennes.

Cette surconsommation s'explique par divers phénomènes : une **surprescription** d'antibiotiques ; un **accès aux anti-infectieux facilité** par la vente libre et la vente par Internet répandue dans beaucoup de pays et **l'augmentation de la demande de produits alimentaires d'origine animale**, conduisant à un usage accru d'antibiotiques.

L'OMS préconise le **renforcement de la réglementation** concernant la distribution, la qualité et l'utilisation des antibiotiques. Ces activités feront donc l'objet d'une **surveillance** réalisée par des organismes officiels ou des personnes qualifiées et agréées.

La prescription devra être **orientée** selon des listes de médicaments essentiels, des protocoles thérapeutiques normalisés et faire appel aux outils de laboratoires pour déterminer l'agent pathogène et sa sensibilité aux antimicrobiens. Le choix du produit et de la dose se fera dans le cadre de programmes de bonne gestion adaptés au niveau **national** et **local** et devra répondre aux **normes internationales**.

Les pratiques promotionnelles de l'industrie devront être **limitées** afin d'éliminer les incitations économiques favorisant l'usage inapproprié des antimicrobiens.

Enfin, l'accent est porté sur la mise en place d'un **cadre réglementaire pour préserver l'efficacité des nouveaux antibiotiques** mis sur le marché.

- **Objectif 5 : Dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions.**

Il y a **besoin de données d'évaluation de l'impact économique**. Ces données devront mesurer, d'une part, l'impact de la résistance aux antimicrobiens sur la santé et, d'autre part, l'impact sur le plan socioéconomique en comparant le coût d'une inaction aux avantages d'une intervention.

L'enjeu est de mettre en évidence le besoin d'un programme de lutte contre l'antibiorésistance afin d'endiguer son accélération. L'investissement qui sera demandé devra porter tant sur la mise au point de **nouveaux médicaments antimicrobiens** que sur de **nouveaux outils diagnostiques** pour que la prescription soit mieux ciblée sur l'agent infectieux responsable.

Il s'agira également de développer ces outils dans des **conditions techniques applicables** et à **coût abordable** pour les pays à revenus faibles ou intermédiaires.

Concrètement, il est demandé aux Etats membres :

- D'évaluer les **besoins** en investissement ;
- D'élaborer des **plans** pour obtenir et utiliser les moyens financiers requis ;
- De participer à des **recherches collectives internationales** pour contribuer à l'élaboration de nouveaux médicaments, outils diagnostiques et vaccins.

Chapitre 3 L'antibiorésistance en Europe et en France

Section I En Europe

A - Situation épidémiologique

En Europe, la surveillance de l'antibiorésistance est gérée et coordonnée par l'ECDC. Elle s'articule autour de deux axes de surveillance [24] :

- La **surveillance de la consommation d'antibiotiques** : qui s'appuie sur le réseau *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net). La mission de ce réseau [25] est la récolte et l'analyse des données de consommation d'antimicrobiens à usage systémique dans les pays de l'Union Européenne (UE) et de l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE), tant en secteur communautaire qu'en secteur hospitalier. Ces données permettent de suivre les progrès qui sont réalisés en Europe en termes de bon usage des antibiotiques.

ESAC-Net repose sur les données nationales de ventes et de remboursements des antibiotiques, exprimées en nombre de **Dose Définie Journalière (DDJ)**. Il s'agit d'une **dose de référence fixée par l'OMS** correspondant à la dose quotidienne pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale de chaque molécule. La DDJ ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ni la posologie effective : elle constitue un étalon de mesure qui permet ensuite des comparaisons. Par convention les résultats sont exprimés pour 1000 habitants et par jour.

- La **surveillance des souches bactériennes résistantes** est réalisée par le réseau *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net). Ses objectifs [26] sont le recueil de données de résistance comparables et exactes à partir des systèmes de surveillance nationaux et l'analyse de celles-ci pour dégager les tendances d'évolution dans le temps et en fonction des pays. L'ambition d'un tel réseau est de pouvoir fournir des données afin d'éclairer les décisions politiques et de sensibiliser la communauté scientifique et le grand public.

Les données recueillies ciblent huit espèces bactériennes, isolées à partir de prélèvements invasifs (sang et liquide céphalo-rachidien) et fréquemment responsables d'infections chez l'homme : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

1 - Consommations d'antibiotiques en Europe en 2019

Le dernier rapport rendu en novembre 2020 par l'ECDC [27] a fait état de la consommation européenne d'antibiotiques de l'année précédente en se basant sur les données recueillies par le réseau de surveillance ESAC-Net.

La consommation moyenne (secteur de ville et établissements de santé confondus) d'antibiotiques à usage systémique au sein des trente pays participant à ce réseau était de **19,4 DDJ pour 1000 habitants et par jour**. En bas du classement, les Pays-Bas avaient une consommation moyenne de 9,5 DDJ/1000 hab/j et au sommet la Grèce consommait 34,1 DDJ/1000 hab/j. La figure 4 présente les différences de consommations entre pays européens.

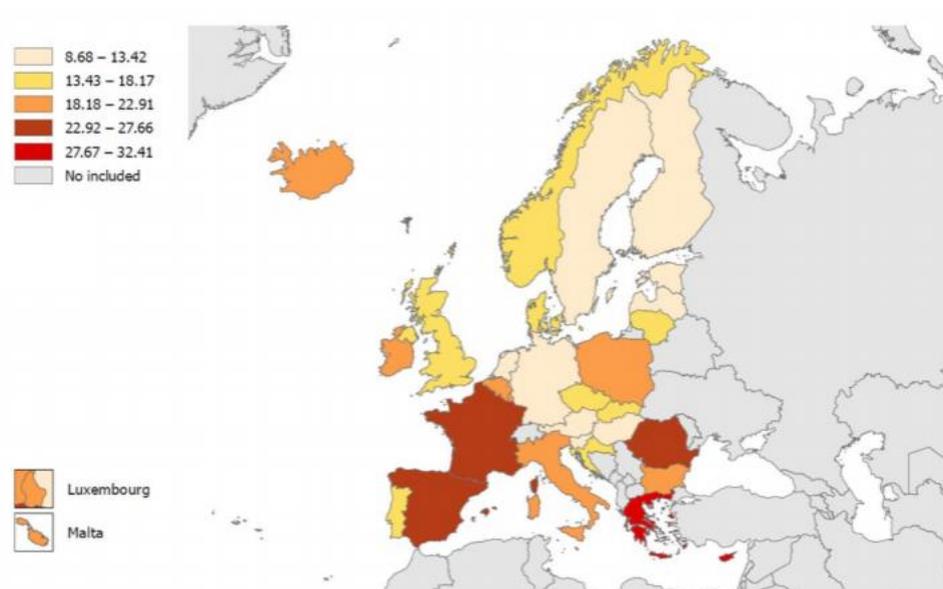


Figure 4 : Carte comparative de la consommation d'antibiotiques à usage systémique entre pays européens en 2019 (exprimée en DDJ pour 1000 habitants par jour) [27]

Au cours de la période 2010-2019, une diminution statistiquement significative a été observée pour l'ensemble de l'UE / Espace économique européen (EEE). Ces résultats sont limités par le fait que le recueil de données provenant des établissements de santé est plus complexe que celui des données issues du secteur de ville. Pour 2019, vingt-cinq pays ont déclaré une consommation à la fois communautaire et hospitalière, trois pays (Autriche, Allemagne et Islande) n'ont signalé qu'une consommation communautaire, et deux pays (Chypre et Tchéquie) ont déclaré une consommation totale pour les deux secteurs combinés.

2 - Résistances bactériennes en Europe en 2019

L'analyse des données du réseau EARS-Net [28] a permis de montrer que les résistances bactériennes varient selon l'espèce bactérienne, le groupe d'antibiotique utilisé et la région géographique, avec des gradients nord-sud et ouest-est. De manière générale, de plus faibles taux de résistance sont observés dans le Nord de l'Europe tandis que les taux les plus importants concernent le Sud et l'Est.

A titre d'exemple, sont présentées les données de surveillance des résistances de certaines bactéries : d'abord *Escherichia coli*, principal agent responsable d'infections résistantes en secteur de ville, puis *Klebsiella pneumoniae* qui reflète le phénomène de résistance en secteur hospitalier.

3 - Exemple de surveillance : résistances chez *Escherichia coli*

Escherichia coli [29] est une bactérie commensale du microbiote intestinal chez l'homme mais c'est aussi une cause commune d'infections, notamment d'infections urinaires (elle est responsable de 80% de ces infections), de septicémies, de méningites néonatales ainsi que d'infections intestinales.

E. coli est naturellement sensible à toutes les bêtalactamines malgré la production naturelle d'une céphalosporinase mais exprimée à très bas niveau. Or, des résistances acquises ont été observées chez cette bactérie notamment par la production de pénicillinases ou de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) qui confèrent chez certaines souches une résistance de haut niveau à des antibiotiques couramment utilisés tel que l'amoxicilline ou les C3G.

A l'échelle de la région européenne [28], plus de la moitié (57,1%) des souches d'*E. coli* isolées présentait en 2019 au moins une résistance à une des familles d'antibiotiques surveillées (tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentage de souches d'*E. coli* résistantes aux principales familles d'antibiotiques en 2019 (Données EARS-Net) [28]

Classe d'antibiotiques	Aminopénicillines	Fluoroquinolones	C3G	Aminosides	Carbapénèmes
Souches résistantes (%)	57,1%	23,8%	15,1%	10,8%	0,3%

Entre 2015 et 2019, des **hausse significatives des pourcentages de résistance aux C3G et aux carbapénèmes** ont été enregistrées, tandis que la résistance aux aminopénicillines, aux fluoroquinolones et aux aminosides a diminué de manière significative. De plus, la résistance à plusieurs groupes d'antibiotiques (résistance combinée ou multirésistance) a été couramment observée dans les isolats d'*E. coli* étudiés et le plus souvent elle implique une résistance aux aminopénicillines.

L'étude de l'ECDC a mis en évidence que les infections causées par des souches d'*E. coli* résistantes sont celles qui ont proportionnellement le plus contribué au fardeau de l'antibiorésistance dans la région européenne, tant en nombre de cas qu'en nombre de décès attribuables. Les taux de résistances pour *E. coli* ont considérablement augmenté jusqu'en 2012 puis cette tendance s'est poursuivie mais de manière moins prononcée sur la période 2015-2019. Les derniers pourcentages relevés pour l'année 2019 étaient comparativement beaucoup plus élevés qu'en 2002, ce qui souligne la nécessité de redoubler d'efforts pour améliorer la gestion des antimicrobiens et la prévention et le contrôle des infections.

Le rapport souligne l'attention particulière qui doit être portée aux **infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes**. Ce type d'infection est associé à un taux de mortalité élevé du fait d'un faible choix dans les options thérapeutiques et d'un retard pour trouver un traitement efficace. Bien que l'observation d'isolats résistants aux carbapénèmes reste un phénomène rare parmi les isolats invasifs d'*E. coli* recensés, il y en a eu une augmentation faible mais significative entre 2015 et 2019. L'ECDC alerte sur la nécessité de développer des pratiques exigeantes en matière de prévention et de contrôle de ces infections afin d'endiguer leur propagation.

La figure 5 présente les différents taux de résistances de *E. coli* aux carbapénèmes observés entre pays européens.

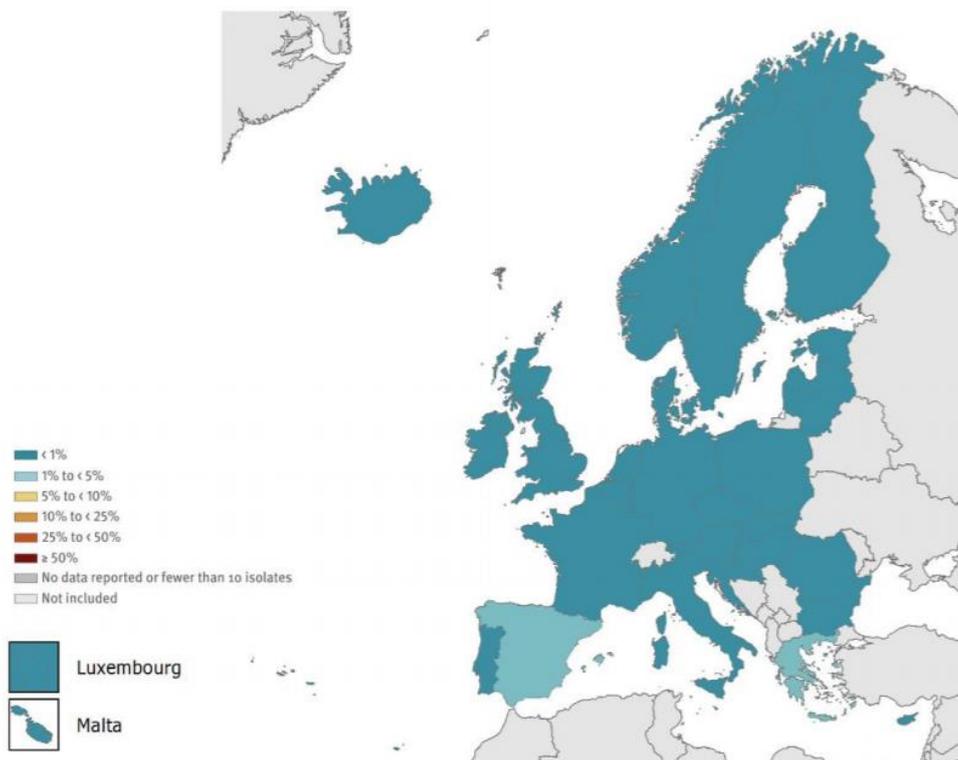


Figure 5 : Résistances aux carbapénèmes chez *E. coli* en 2019 (données EARS-Net [29])

a - Exemple de surveillance : résistances de *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae [30] est une bactérie communément retrouvée dans le tube digestif et dans les voies respiratoires chez l'homme. La majorité des infections causées par cet agent sont associées aux soins (principalement infections urinaires, pneumopathies et septicémies).

K. pneumoniae est naturellement résistante aux pénicillines par production de bêta-lactamases. De plus, des résistances acquises ont été observées chez cette bactérie : résistance aux inhibiteurs de bêta-lactamases (comme l'acide clavulanique), production de BLSE, résistances aux C3G et aux carbapénèmes.

En 2019 [28], plus du tiers (36,6%) des isolats de *K. pneumoniae* signalés à EARS-Net présentaient une résistance à au moins une classe d'antibiotiques sous surveillance (tableau 3).

Tableau 3 : Pourcentage de souches de *K. pneumoniae* résistantes aux principales familles d'antibiotiques en 2019 (Données EARS-Net [28])

Classe d'antibiotiques	C3G	Fluoroquinolones	Aminosides	Carbapénèmes
Souches résistantes (%)	31,3 %	31,2 %	22,3 %	7,9 %

Entre 2015 et 2019, des tendances significatives à la hausse ont été observées concernant la résistance aux carbapénèmes et aux fluoroquinolones, tandis que la résistance aux aminosides a diminué de manière significative au cours de la même période.

Il a été plus fréquemment recensé une combinaison de résistance à un ou deux antibiotiques plutôt qu'une résistance isolée à une molécule. Le phénotype de résistance combinée le plus fréquent était la résistance aux fluoroquinolones associée aux C3G et aux aminosides (19,3% des isolats en 2019). Toutefois une tendance significative, bien que faible, à la baisse a été enregistrée sur la période 2015-2019.

La situation de la résistance aux carbapénèmes pour *K. pneumoniae* est tout aussi problématique que pour *E. coli*. Bien que l'augmentation annuelle du pourcentage moyen de résistance aux carbapénèmes au cours des cinq dernières années était plus modéré que pour les périodes précédentes, il a été multiplié par plus de sept depuis 2006. A cette situation, s'ajoute le fait que la résistance aux carbapénèmes est le plus souvent observée en association avec d'autres résistances à des antibiotiques clés, limitant l'arsenal thérapeutique en cas d'infection invasive par cette bactérie.

Les plus forts taux de pourcentage de résistances aux carbapénèmes sont généralement retrouvés dans les régions du Sud et du Sud-Est de l'Europe, avec un taux maximum de souches résistantes recensé en Grèce (figure 6) .

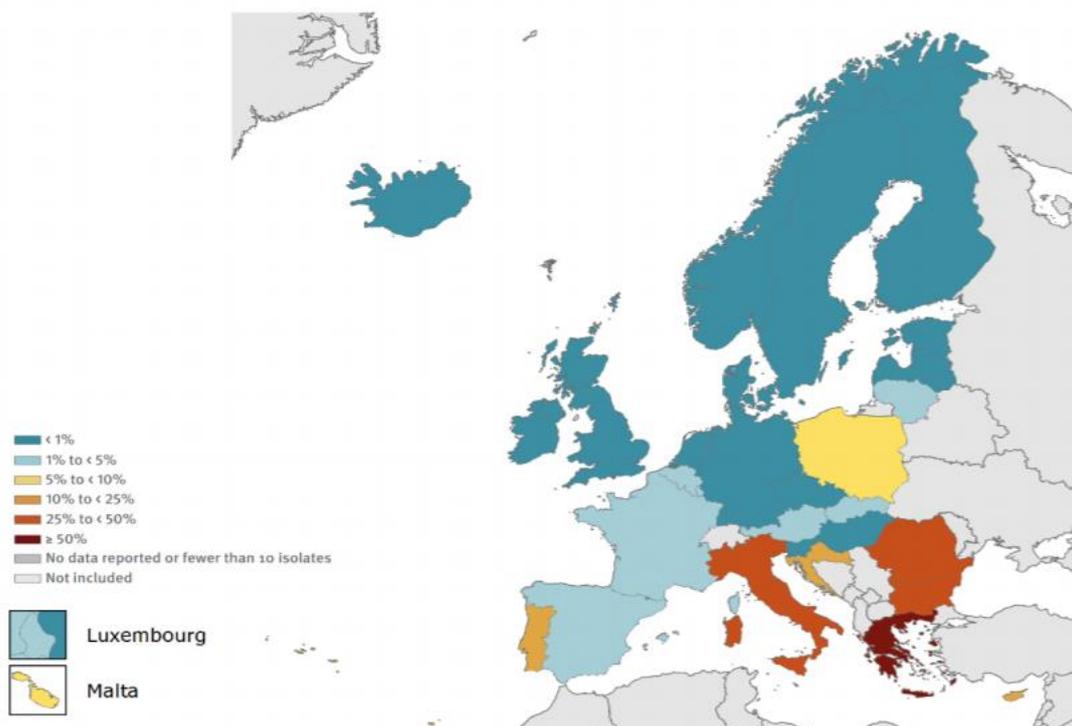


Figure 6 : Résistances aux carbapénèmes chez *K. pneumoniae* en 2019 (données EARS-Net [28])

Le rapport de l'ECDC appuie l'avis de l'OMS sur le besoin critique de recherche et de développement de nouveaux antibiotiques ciblant les entérobactéries productrices de carbapénémases, y compris *K. pneumoniae* et *E. coli*

B - Plan européen d'actions : une nouvelle impulsion en 2017

Selon la Commission Européenne [31], la résistance aux antimicrobiens serait responsable de 33 000 décès par an en Europe. Au-delà des pertes humaines, le coût économique s'élèverait à 1,5 milliard d'euros par an en raison des dépenses de santé et des pertes de productivité imputables à ces maladies.

1 - Historique de l'action européenne dans la prévention de l'antibiorésistance

Le problème de l'antibiorésistance a rapidement été reconnu par l'Union Européenne [32] qui, dès 2001, a lancé un premier plan de lutte (**2001 Community Strategy against Antimicrobial Résistance (AMR)**). Cette politique a par la suite été renforcée par un second plan mis en place en 2011 (**Commission Action Plan**). Ce dernier avait alors intégré le concept « **One Health** » à son approche en incluant le problème de l'antibiorésistance en santé animale à celui rencontré en santé humaine. Entre 1999 et 2017,

l'Union Européenne a investi plus de **1,3 milliard d'euros** dans la recherche sur l'antibiorésistance, faisant de l'Europe un des leaders du domaine. Malgré ces efforts, l'incidence des infections résistantes et l'usage des traitements de dernier recours n'a cessé de croître ces dernières années.

Afin de soutenir les campagnes nationales de sensibilisation des pays européens, l'ECDC a instauré depuis 2008 la **Journée européenne d'information sur les antibiotiques** qui se déroule chaque 18 novembre [33]. Cette journée vise à sensibiliser sur la menace que représente la résistances aux antibiotiques en terme de santé publique et à promouvoir l'utilisation prudente des antibiotiques. La Journée européenne d'information sur les antibiotiques se déroule en partenariat avec la Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques organisée depuis 2015 par l'OMS.

Par la suite, un Conseil européen, tenu le 17 juin 2016 à la demande des Etats membres, avait conclu au besoin d'un nouveau Plan d'action européen contre l'antibiorésistance.

Son élaboration reposait sur différents points [32] :

- Une **évaluation du plan d'action précédent** qui a permis de mettre en avant la « valeur ajoutée » de ce dernier en termes d'engagement politique des Etats membres à agir et de renforcement de la coopération. Un élargissement du champ des actions à entreprendre se révélait nécessaire. Il s'agissait d'abord d'intégrer la dimension de la résistance dans l'environnement, en cohérence avec l'approche « One Health » dans laquelle l'Europe s'était déjà engagée, et de tendre vers une approche plus globale dans la collecte des données de suivi et de surveillance. Enfin, il s'agissait de soutenir financièrement les Etats membres pour diminuer les écarts dans les travaux de recherche et favoriser d'autant plus la coordination entre eux.
- Le **retour d'informations** de la consultation organisée sur le projet de nouveau plan d'action de l'Union, avec la contribution de 22 parties concernées entre octobre 2016 et mars 2017.
- Le **retour d'une consultation publique ouverte** destinée aux citoyens (421 réponses) ainsi qu'aux administrations, aux associations ou autres organisations (163 réponses) et qui se déroula du 27 janvier au 28 avril 2017. Celle-ci concluait sur le besoin d'un nouveau plan construit autour d'une approche globale et fondée sur le principe « One Health ».

Ainsi le 29 juin 2017, la Commission européenne publiait son nouveau plan d'action pour combattre la résistance aux antibiotiques.

2 - Les objectifs du plan adopté en 2017

Le plan d'actions en vigueur depuis 2017 s'articule autour de trois objectifs clés [32] :

- **Objectif 1 : Faire de l'Union Européenne une « région de pratiques d'excellence ».**

L'évaluation du Plan de 2011 a mis en évidence le besoin de renforcer la coordination entre les Etats membres, de renforcer les mesures de surveillance et d'apporter des mesures de contrôle plus efficaces. Le rôle de l'Union Européenne sera de soutenir les Etats membres dans la mise en œuvre et le suivi de leurs propres plans d'action nationaux, afin de répondre aux demandes faites par l'OMS lors de l'Assemblée Mondiale de la Santé de 2015.

- **Objectif 2 : Stimuler la recherche, le développement et l'innovation en matière de résistance aux antimicrobiens.**

L'Europe s'engage à contrôler la propagation de la résistance aux antibiotiques en comblant les lacunes des connaissances actuelles sur l'antibiorésistance, en apportant de nouvelles solutions et de nouveaux outils pour prévenir et traiter les maladies infectieuses et pour améliorer le diagnostic.

- **Objectif 3 : Intensifier les efforts faits par l'UE pour donner corps aux objectifs mondiaux relatifs à la résistance aux antimicrobiens et aux risques qui y sont liés dans un monde de plus en plus interconnectés.**

La propagation des résistances aux antimicrobiens évolue dans un contexte de mondialisation où les pays interagissent entre eux à travers les mouvements des personnes et les échanges de marchandises. Il est donc logique que l'action interne européenne se construise selon le modèle du plan d'action mondial adopté par l'OMS en 2016. Il s'agit de renforcer la présence de l'Union à l'échelle internationale.

L'Europe s'engage ainsi à encourager la coopération des autres pays avec lesquels elle est en partenariat. Représentant un des plus grands marchés pour les produits agricoles, elle souhaite intégrer des normes et des mesures relatives à la lutte contre l'antibiorésistance dans les accords de libre-échange passés avec ses pays partenaires commerciaux. Elle s'engage à promouvoir les objectifs mondiaux auprès de ses voisins. Elle cherche aussi à coopérer avec les pays en développement, pour qui les risques en matière de santé publique

et de fardeau économique et social sont encore plus problématiques. Enfin, elle veut favoriser la coordination mondiale des activités de recherche en les articulant autour d'objectifs communs.

Ce nouveau plan d'action se compose au total de 75 actions concrètes que les Etats membres devront mettre en œuvre individuellement puis qui se renforceront mutuellement pour donner un résultat optimal. La Commission met en avant la valeur ajoutée apportée par l'Union aux actions des Etats membres.

L'Union Européenne publie des rapports sur les progrès effectués dans le cadre de ce plan d'action européen. La dernière mise à jour à disposition datait du deuxième trimestre 2021. [33]

3 - Exemple d'une action concrète menée dans le cadre de ce programme

Afin de répondre au second objectif du plan, l'UE s'est engagée à soutenir la recherche sur le développement de nouveaux antimicrobiens et de produits alternatifs pour les humains et les animaux, sur la réutilisation d'anciens antimicrobiens et sur le développement de nouvelles thérapies combinées [34].

Ce soutien s'illustre notamment via le **programme Horizon 2020** [35]. Il s'agissait d'un grand programme de financement de la recherche et de l'innovation en Union Européenne, s'étendant de la période 2014 à 2020 et représentant un budget de 79 milliards d'euros. L'objectif de ce programme était de **renforcer la position et la compétitivité de l'UE au niveau mondial** dans les domaines de la recherche, de l'innovation et des thérapeutiques.

A titre d'exemple, le projet de recherche « **Nanothérapie pour les Agents pathogènes Bactériens Emergents Résistants aux antibiotiques** » (**NAREB**), lancé en 2014, a été financé par ce programme [36]. L'objectif du projet NAREB était de développer des nano-formulations de thérapies antibiotiques pour répondre à la problématique du traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) et des infections à SARM. Ces formulations innovantes avaient pour but de cibler l'administration du médicament en direction de l'organe et des cellules infectées. Ce mécanisme de transport représente un grand intérêt dans le domaine antibactérien « où des doses généralement élevées de médicaments sont administrées. Le ciblage des organes et des cellules et la libération contrôlée pourraient permettre d'administrer des quantités réduites d'ingrédients pharmaceutiques actifs, améliorant ainsi les fenêtres de sécurité et réduisant les effets secondaires toxicologiques. » Ce projet, d'une durée de 4 ans, a été clôturé en juillet 2018. A partir de 377 combinaisons sélectionnées entre différents types d'antibiotiques et de

nanoparticules possibles, seulement 8 ont montré une activité *in vitro* suffisante mais, par la suite, aucune n'a montré un avantage d'efficacité *in vivo* clair de l'encapsulation des antibiotiques. Il est souligné dans le rapport de conclusion du projet, l'intérêt de poursuivre une étude sur la moindre toxicité possible de ces nanoformules dans le cas de traitement de long terme (requis pour la tuberculose notamment). Ce projet a également permis de mettre au point deux nouveaux systèmes diagnostic de détection rapide de souches résistantes à SARM et TB-MR grâce à ces nano-formulations.

Section II En France

A - Situation épidémiologique

1 - Carte des consommations d'antibiotiques en France

Selon le dernier rapport « Antibiotiques et résistance bactérienne : une infection virale respiratoire évitée, c'est un antibiotique préservé ! » rendu en novembre 2020, il avait été vendu en France 772 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine en 2019. 93% des antibiotiques étaient dispensés en médecine de ville et 7% en établissement de santé ; parmi ceux dispensés en ville, 15% relevaient d'une prescription hospitalière.

En 2019, la France était classée 4^e pays le plus consommateur d'antibiotiques dans le domaine de la médecine de ville en Europe (d'après les données du réseau ESAC-Net) [27].

a - Méthodologie de mesure de la consommation d'antibiotiques en France

L'évaluation de la consommation d'antibiotiques en France repose sur les données de remboursements de l'Assurance Maladie au sein du Système National des Données de Santé (SNDS) concernant les prescriptions d'antibiotiques à usage systémique dispensés en ville. Ces données intègrent ainsi les prescriptions hospitalières quand celles-ci sont dispensées par des officines de ville.

L'analyse de la consommation repose sur l'utilisation de deux indicateurs, tous deux exprimés pour 1 000 habitants et par jour [24] :

- Le nombre de **DDJ** (vu précédemment) rapporté à la population exposée est l'indicateur recommandé par l'OMS. En France, l'estimation de la consommation est réalisée à partir des données de l'Assurance maladie qui donne la nature et le nombre de boîtes d'antibiotiques prescrits et remboursés pour un patient. Celles-ci

sont ensuite converties en quantité de principe actif puis divisées par la valeur de la DDJ OMS en vigueur pour chaque antibiotique . La valeur de la DDJ ayant été modifiée par l'OMS en 2019 pour neuf antibiotiques, pour évaluer l'évolution de la consommation, les résultats obtenus entre 2009 et 2018 ont été homogénéisés en les recalculant selon cette dernière DDJ.

Toutefois, cet indicateur présente des limites liées à la différence entre la valeur de la DDJ OMS et la valeur des doses utilisées en pratique pour certains antibiotiques. Par exemple, la DDJ fixée pour l'amoxicilline (1,5 grammes) est inférieure aux doses d'amoxicilline recommandées en France (2 à 3 grammes) alors que les DDJ pour les fluoroquinolones ou les C3G correspondent mieux aux doses quotidiennes. Or l'évolution des prescriptions va vers un changement au profit des pénicillines à large spectre, notamment l'amoxicilline, ce qui a pour conséquence d'augmenter le nombre de DDJ d'amoxicilline consommées.

- Le **nombre de prescriptions** est un indicateur complémentaire qui permet de nuancer les estimations apportées par le nombre de DDJ. Il correspond au nombre total d'antibiotiques prescrits au cours d'une période donnée et ne tient pas compte de la quantité de principe actif délivré. Si deux antibiotiques sont prescrits sur une même ordonnance, deux prescriptions sont dénombrées même si cela correspond au même traitement.

Cependant, la méthodologie actuellement utilisée présente des limites à cause de la nature des données utilisées. D'une part, elle considère que l'ensemble des prescriptions d'antibiotiques donne lieu à un remboursement par les caisses d'Assurance maladie. D'autre part, elle estime que l'ensemble des antibiotiques remboursés ont été consommés par le patient. Enfin, il existe des erreurs de codage géographique de certains patients rendant des données recueillies dans certaines régions erronées. Ainsi, les analyses ne reflètent que partiellement la consommation d'antibiotiques en France et des améliorations doivent encore être apportées dans la méthodologie employée.

L'état des lieux de la consommation d'antibiotiques en France est régulièrement actualisé et présenté dans le dossier thématique sur la résistance aux antibiotiques publié sur le site de Santé Publique France et dans une publication annuelle à l'occasion de la journée européenne et de la semaine mondiale de sensibilisation à l'antibiorésistance, la dernière étant intitulée « Antibiotiques et résistance bactérienne : une infection virale respiratoire évitée, c'est un antibiotique préservé ! » [37] et parue en novembre 2020.

b - Consommation en secteur de ville en 2018 - 2019

En 2019, la consommation d'antibiotique en France était de 23,3 DDJ / 1 000 habitants / jour et de 2,31 prescriptions / 1 000 habitants / jour [37]. Il était observé que la consommation en nombre de DDJ tendait à augmenter avec l'âge chez l'adulte. Le nombre de prescriptions était plus important chez les enfants de moins de 5 ans. Les antibiotiques les plus consommés étaient ceux de la classe des bêta-lactamines avec notamment l'amoxicilline.

Après une baisse importante de la consommation d'antibiotiques en médecine de ville observée au début des années 2000 suite à l'application du premier « Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques », la tendance de consommation d'antibiotiques en ville au cours des dix dernières années est relativement stable. Cependant une tendance lente à la baisse est observée depuis 3 ans (figure 7).



Figure 7 : Evolution de de la consommation française d'antibiotiques en secteur de ville depuis 10 ans [37]

Le nombre de prescriptions d'antibiotiques a quant à lui chuté de 15%, passant de 2,82 prescriptions/ 1 000 habitants / jour en 2009 à 2,31 prescriptions pour / 1 000 habitants / jour en 2019.

Cette diminution concernait notamment les prescriptions d'antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistance (association amoxicilline - acide clavulanique, céphalosporines de 3^e et de 4^e génération et fluoroquinolones) : -2,2 prescriptions pour 100 patients par rapport à 2018 (-8,5 par rapport à 2016). Cette évolution est en cohérence avec les recommandations de bon usage des antibiotiques formulées par la Haute Autorité de Santé (HAS), au profit de l'utilisation des bêta-lactamines en première intention (amoxicilline en particulier).

Une diminution de consommation avait été mise en évidence chez les jeunes pour lesquels un indicateur ROSP concernant le médecin traitant de l'enfant a été mise en place depuis 2016 et cible les C3G et C4G. Les évolutions observées étaient les suivantes (figure 8) :

- chez les moins de 4 ans : -2,8 prescriptions pour 100 enfants en 2019 par rapport à 2018 (et – 12,7 par rapport à 2016) ;
- chez les 4-15 ans : -2,0 prescriptions pour 100 enfants en 2019 par rapport à 2018 (et – 7,3 par rapport à 2016).

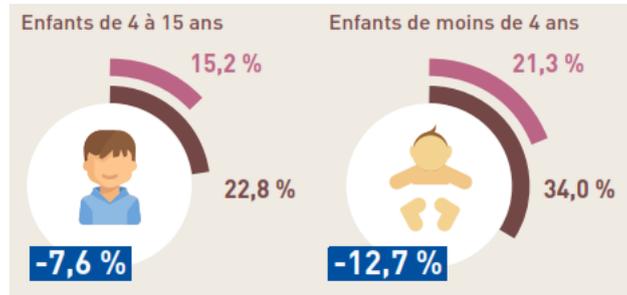


Figure 8 : Diminution (en %) de la prescription de C3G et C4G chez les enfants. [37]

A l'inverse, en 2018 [11], la consommation était en hausse chez les plus âgés avec + 13% en nombre de DDJ/ 1 000 habitants / jour pour les 65-84 ans et + 9% pour les plus de 85 ans.

Des variations entre les territoires ont été enregistrées (figure 9). Trois régions ont présenté des consommations inférieures à la moyenne française : les Pays-de-la-Loire, l'Auvergne-Rhône-Alpes et la Bretagne. A l'inverse, les deux régions où la consommation était la plus élevée étaient la région PACA et les Hauts-de-France. Toutefois une diminution globale du nombre de prescriptions était observée dans toutes les régions (figure 10).

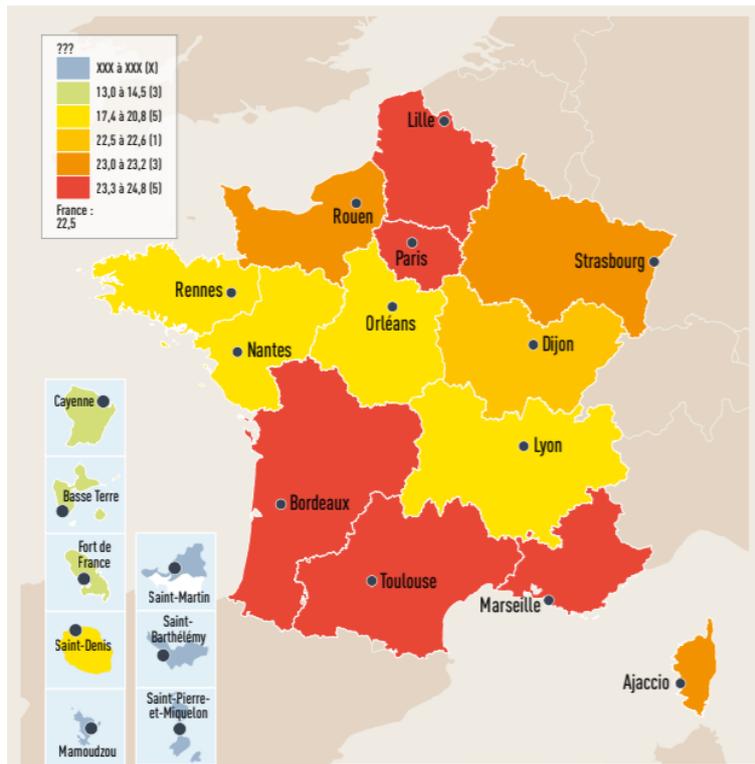


Figure 9 : Carte des consommations d'antibiotiques (en nombre de doses) en secteur de ville par région, France, 2018 [11]

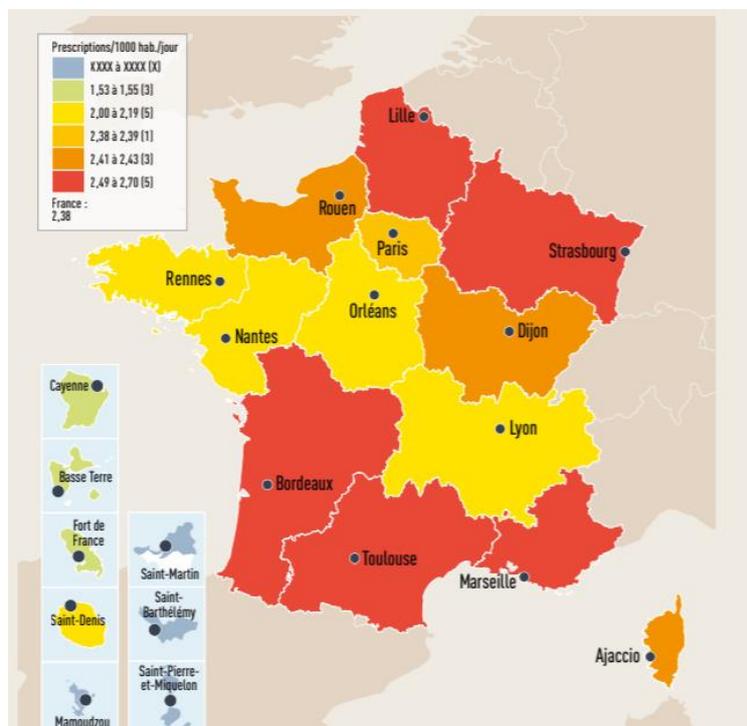


Figure 10 : Carte des prescriptions d'antibiotiques en secteur de ville par région, France, 2018 [11]

Ces variabilités peuvent s'expliquer par un état de santé inégal en fonction des territoires, les facteurs démographiques propres à chaque région (la population âgée étant la plus consommatrice d'antibiotiques) ainsi que par les pratiques et les caractéristiques des prescripteurs sur le terrain. De telles données montrent la nécessité de décliner les actions décidées au niveau national de manière adaptée à chaque territoire.

c - Consommation en établissements de santé pour l'année 2019

En 2019, la quantité moyenne d'antibiotiques consommée dans un échantillon de 1734 hôpitaux volontaires pour surveiller et analyser la consommation d'antibiotiques, dispensée par la pharmacie à usage intérieur dans les services d'hospitalisation, était de **285 DDJ / 1000 journées d'hospitalisation** [38].

Des disparités ont notamment été observées selon le **type d'établissement** et **d'activités cliniques** : les consommations les plus élevées sont retrouvées dans les services de maladies infectieuses et en réanimation où les patients ont le plus souvent besoin d'antibiotiques pour être traités (tableau 4).

Tableau 4 : Consommation d'antibiotiques en nombre de DDJ / 1000 journées d'hospitalisation par typé d'établissement et par secteur d'activité clinique (données Spares 2019) [38]

Type d'établissement	N	Nb DDJ/1 000 JH	Secteur d'activité	N	Nb DDJ/1 000 JH
CHU	43	432	Médecine	846	454
CH ≤ 33%	210	149	Hématologie	59	896
CH > 33%	360	340	Maladies infectieuses	50	1 432
MCO	443	343	Chirurgie	662	499
CLCC	21	528	Réanimation	237	1 180
HIA	7	539	Gynéco-obstétrique	383	208
ESSR	462	129	Pédiatrie	268	249
ESLD	24	58	SSR	1 128	148
PSY	164	40	SLD	386	58
Ensemble	1 734	285	Psychiatrie	309	41

CHU : Centre hospitalier universitaire ; CH≤33% : Centre hospitalier comportant au plus 33% de lits de court séjour ; CH > 33% : Centre hospitalier comportant plus de 33% de lits de court séjour ; MCO : Établissement privé à but lucratif ou non, ayant une activité prédominante de médecine, chirurgie ou obstétrique ; CLCC : Centres de lutte contre le cancer ; HIA : Hôpital d'instruction des armées ; ESSR : Établissement privé à but lucratif ou non, de soins de suite et de réadaptation ; ESLD : Établissement de soins de longue durée ; PSY : Établissement spécialisé en psychiatrie

L'amoxicilline et l'association amoxicilline/acide clavulanique représentaient **plus du tiers** des DDJ utilisées dans les établissements de santé participants. Les antibiotiques les plus

utilisés en établissements de santé en 2019 et leur évolution entre 2012 et 2019 sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé en 2019 et évolution de la consommation en établissements de santé entre 2012 et 2019 [38]

Antibiotiques / famille d'antibiotiques	Part au sein de la consommation totale d'antibiotiques	Evolution de la consommation entre 2012 et 2019
Amoxicilline – acide clavulanique	25,3 %	- 16,9%
Amoxicilline	13,2 %	+ 8,7 %
C3G	12,1 %	+ 10,7 %
Fluroquinolones	10,2 %	- 34,9 %
Carbapénèmes	1,8 %	+ 9,5 %

Sur la période 2012 à 2019, les consommations des fluoroquinolones et de l'association amoxicilline/acide clavulanique ont diminué tandis qu'une augmentation de la consommation de C3G est observée. Ce constat est à interpréter au regard des recommandations de bon usage des antibiotiques promues en France. La réduction de consommation des fluoroquinolones peut probablement être à l'origine d'une bascule vers l'usage de C3G.

A l'échelle nationale, selon les données de vente d'antibiotiques en secteur hospitalier (données recueillies par l'Agence Nationale des Médicaments et des produits de santé (ANSM) à partir des déclarations des industriels) rapportées à la population française, la consommation d'antibiotiques en établissement de santé s'est stabilisée depuis dix ans autour de **1,7 DDJ pour 1000 habitants et par jour** (figure 11) [37].



Figure 11 : Evolution de de la consommation française d'antibiotiques en établissements de santé depuis 10 ans [37]

2 - Résistances bactériennes

a - Etat des résistances en secteur de ville et médico-social en France

La surveillance de la situation des résistances bactériennes en France est réalisée dans le cadre de la mission **Surveillance et Prévention de la Résistance aux antibiotiques et des Infections associées aux soins en soins de ville et secteur médico-social (PRIMO)** au sein des secteurs de ville et médico-sociaux. Le dernier rapport rendu public datait du mois de mai 2021 et faisait état des résultats de surveillance de l'année 2019. [38]

i - Exemple de surveillance : résistances à *E. coli*

Trois indicateurs principaux avaient été étudiés : **l'incidence des souches *E. coli* résistantes aux C3G et aux fluoroquinolones** ainsi que **l'incidence de souches d'*E. coli* résistantes aux C3G productrices de BLSE** (considéré comme le principal mécanisme de résistance aux C3G). Ces souches avaient été isolées à partir de prélèvements urinaires. Cette bactérie est la plus fréquemment isolée en laboratoire de ville (9 bactéries sur 10) et est notamment responsable d'infections urinaires. Les données récoltées provenaient du réseau MedQual-Ville formé par 1016 laboratoires de biologie médicale (LBM) volontaires, répartis dans 13 régions de France métropolitaine.

En 2019, un total de 558 819 antibiogrammes réalisés sur des entérobactéries isolées de prélèvements urinaires ont été collectés (87,3 % d'*Escherichia coli* et 8,4 % de *Klebsiella pneumoniae*).

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Evolution du taux de résistance bactérienne des souches d'*E. coli* selon le type d'hébergement (secteur de ville et EHPAD) [38]

Résistance des souches d'<i>E. coli</i>	Secteur de ville	EHPAD
C3G	▣ : 4,2% (2015) à 3,4% (2019)	▣ : 11,1% (2015) à 9,9% (2019)
Par production de BLSE	▣ : 3,7% (2015) à 3,0% (2019)	▣ : 9,7% (2015) à 8,7% (2019)
Fluoroquinolones	▣ : 12,5% (2015) à 11,4% (2019)	▣ : 26,0% (2015) à 19,1% (2019)

Le pourcentage de **souches d'*E. coli* productrices de BLSE** reste stable depuis 3 ans chez les patients vivant à domicile alors qu'il augmente significativement chez les patients en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). (figure 12).

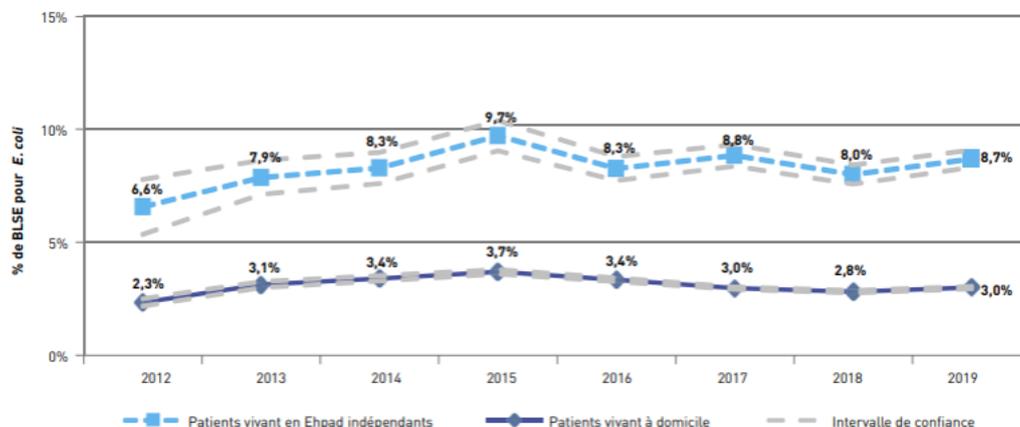


Figure 12 : Evolution entre 2012 et 2019 du pourcentage de souches de *E. coli* productrices de BLSE chez les patients vivants à domicile et en EHPAD indépendants. Mission Primo, France, résultats 2019. [38]

Les **taux de résistance aux fluoroquinolones** chez les souches d'*E.coli* isolées à partir de des prélèvements urinaires de patients vivant à domicile sont stables depuis 2017. Une diminution sur la même période est observée chez les résidents en EHPAD passant de 20,0% à 19,1% (figure 13).

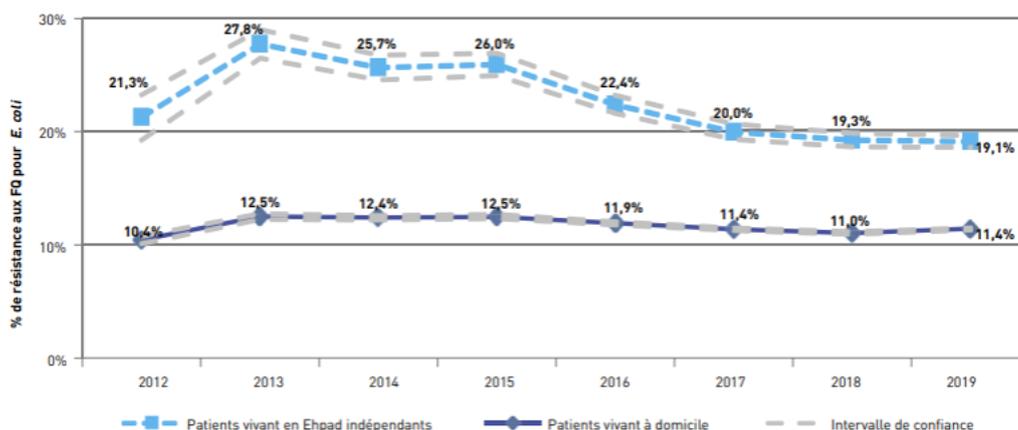


Figure 13 : Evolution entre 2012 et 2019 des taux de résistances aux fluoroquinolones chez *E. coli* chez les patients vivants à domicile et en EHPAD indépendants. Mission Primo, France, résultats 2019. [38]

ii - Exemple de surveillance : résistances à *K. pneumoniae*

Les données recueillies concernant l'état des résistances des souches de *K. pneumoniae* en 2019 montrent des pourcentages de résistance également plus élevés en EHPAD (tableau 7) [38].

Tableau 7 : Résistance des souches de *K. pneumoniae* selon le type d'hébergement en 2019 [39]

Résistance des souches de <i>K. pneumoniae</i>	Secteur de ville	EHPAD
C3G	8,0%	17,0%
Dont productrices de BLSE	7,7%	15,7%
Fluoroquinolones	11,0%	20,2%

b - Etat des résistances en établissement de santé en 2019

La surveillance de l'état des résistances en établissements de santé en France repose sur trois indicateurs principaux : l'incidence des infections à entérobactéries sécrétrices de BLSE (EBLSE), en particulier infections à *E. coli* BLSE et à *K. pneumoniae* BLSE, et des infections à SARM (figure 14) [39].

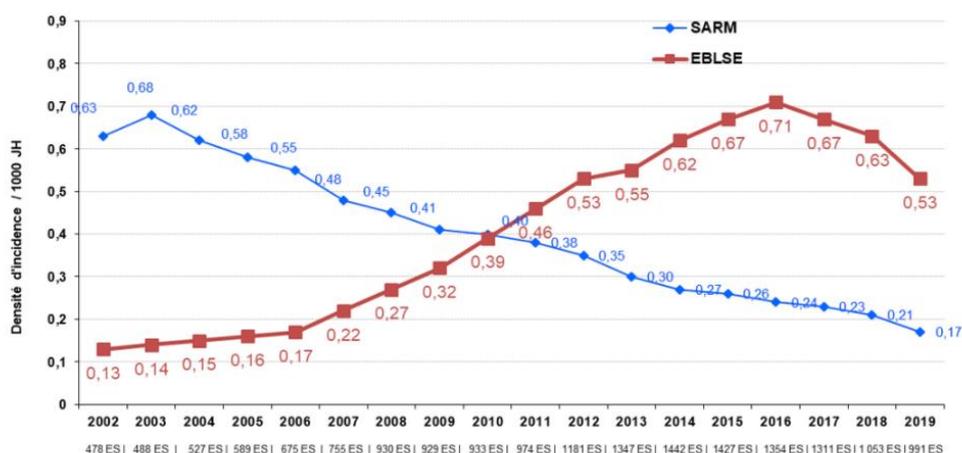


Figure 14 : Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 journée d'hospitalisation entre 2002 et 2019 [40]

Depuis 2016, une **baisse encourageante** de l'incidence des infections à entérobactéries productrices de BLSE est observée : 67 cas en 2017 puis 63 cas en 2018 pour 1000 journées d'hospitalisation, confirmé en 2019 avec 53 cas pour 1000 journées d'hospitalisation. [37]

Concernant la résistance aux C3G chez les souches d'*E. coli* isolées d'infections graves, celle-ci avait fortement augmenté depuis 2006 et atteignit un pic à 11,2 % en 2016 . Après une phase de stabilisation autour des 10%, **il est observé pour la première fois une diminution** de 9,6 % en 2018 à 8,8 % en 2019. [37]

Ces données laissent à penser que les efforts entrepris au sein des établissements de santé concernant la maîtrise de la transmission croisée des agents infectieux et d'un meilleur usage des antibiotiques sont **efficaces** et doivent être **poursuivis**.

Toutefois, ces résultats prometteurs doivent encore s'inscrire dans la durée. La diffusion des EBLSE est un **enjeu primordial** dans notre système de santé. Comme vu précédemment, les EBLSE favorisent, via l'usage thérapeutique des carbapénèmes, l'émergence d'**entérobactéries productrices de carbapénèmases**. Ces dernières sont catégorisées comme des **Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe)** car elles sont devenues résistantes à quasiment tous les antibiotiques habituellement utilisés pour les traiter. Ces souches représentent donc une menace de situations d'impasse thérapeutique à terme. [40]

Enfin, il est observé une **diminution constante de l'incidence de SARM dans les établissements de santé** depuis 2003. La France se situe au **15^e rang européen** des pays

participants à l'enquête du réseau de surveillance EARS-Net. Entre 2002 et 2019, la France a enregistré une **diminution significative** de l'incidence de résistance à la méticilline chez *S. aureus*, passant de 33% à 11,6%. Néanmoins, elle n'a gagné que quatre rangs en Europe, ce qui signifie que cette résistance diminue plus vite dans d'autres pays tels que le Royaume-Uni. [40]

B - Développement de programmes nationaux de lutte contre l'antibiorésistance

Dès le premier plan gouvernemental de lutte contre les infections nosocomiales en 1994, un objectif visait la réduction de la fréquence des BMR à l'hôpital en s'appuyant sur des actions de prévention des infections et de bon usage des antibiotiques [39, 40]. En complément, depuis le début des années 2000 [41], la France s'est engagée à maîtriser l'antibiorésistance dans tous les secteurs de soins à travers la succession de différents plans :

- Deux plans nationaux de préservation de l'efficacité des antibiotiques entre 2001-2005 puis 2007-2010
- Un plan national d'alerte sur les antibiotiques entre 2011-2016.

Au mois de janvier 2015, la Ministre de la santé a confié au Dr J. Carlet la mission de rassembler un groupe de travail multidisciplinaire composé de 120 membres et ayant pour but d'émettre des **propositions d'actions sur l'antibiorésistance**. Le groupe a rendu ses conclusions en septembre 2015 et a jugé que quatre actions étaient à prioriser [42] :

- La mise en place d'un **Comité Interministériel pour la Santé (CIS)** en charge de coordonner les actions de lutte contre l'antibiorésistance, piloté par un délégué interministériel ;
- L'élaboration d'un **plan national interdisciplinaire de recherche** sur l'antibiorésistance d'une durée de 5 ans ;
- Le **soutien à la recherche et au développement** de produits innovants contre l'antibiorésistance, notamment à travers la création d'un statut particulier ;
- La reconnaissance de l'importance du problème en désignant la lutte contre l'antibiorésistance comme « **grande cause nationale** ».

Ainsi, à la suite de plusieurs consultations, le CIS établi a lancé en 2016 une **feuille de route interministérielle**, en accord avec l'approche « *One Health* » recommandée par l'OMS et en s'appuyant sur les recommandations du groupe de travail spécial coordonné par le Dr Carlet.

Cette feuille de route se décompose en 13 mesures phares et comporte au total 40 actions. Nous reviendrons sur le contenu de ce plan dans la partie 2. Sa mise en œuvre, initialement assurée par un délégué ministériel à l'antibiorésistance, est à présent placée sous la responsabilité d'une Cheffe de Projet national Antibiorésistance, le Pr Céline Pulcini. Le pilotage est par ailleurs assuré par les différents ministères et agences concernés. [42]

Partie 2 : Prévention de l'antibiorésistance en France : organisation et encadrement juridique

Chapitre 1 Politique et organisation à l'échelle nationale

Section I La prévention de l'antibiorésistance : objectif de la stratégie nationale de santé

La **stratégie nationale de santé** [43] constitue le cadre de la politique de santé qui est menée par le gouvernement français. La stratégie actuellement en vigueur **couvre la période 2018 à 2022**. Elle a été établie d'après l'analyse du Haut Conseil de la Santé publique sur l'état de santé de la population, ses principaux déterminants et sur les stratégies d'actions envisageables. Son adoption fait suite à une grande concertation entre les différents acteurs de la santé et les autres ministères concernés (Agriculture, Education Nationale, Outre-mer...).

L'ensemble des plans et des programmes nationaux (exemple : feuille de route interministérielle vu précédemment) ainsi que les **projets régionaux de santé** s'inscrivent dans cette stratégie nationale.

Elle fait l'objet d'un **suivi annuel** et **d'évaluations pluriannuelles** pour estimer l'impact des actions qui ont été mises en place. Les résultats sont soumis à la Conférence nationale de santé et au Haut Conseil de la santé publique, puis rendus publics.

Le décret n° 2017-1866 du 29 décembre 2017 met en application l'article L. 1411-1-1 du Code de la Santé Publique [44] qui stipule que « la stratégie nationale de santé est conduite par le Gouvernement dans des conditions fixées par décret et détermine les **domaines d'actions prioritaires** et les **objectifs d'améliorations** de la santé et de la protection sociale contre la maladie ».

En annexe de ce décret sont déclinées les **actions** à prioriser dans le domaine de la santé. Y figure notamment « **la mobilisation des outils de prévention du système de santé** » à laquelle est rattachée la prévention de l'antibiorésistance avec un objectif principal qui est de **préserver l'efficacité des antibiotiques**.

Pour cela, différents objectifs opérationnels ont été fixés [45] :

- Diminuer la consommation d'antibiotiques de 25% pour 2020 ;

- Accroître l'utilisation des tests de diagnostic pour améliorer la pertinence des prescriptions ;
- Elaborer de nouveaux tests diagnostics de détermination de la sensibilité et de la résistance aux antibiotiques ;
- Mettre au point de nouveaux traitements antibiotiques et de nouvelles alternatives thérapeutiques ;
- Développer de nouveaux modèles économiques pour stimuler la recherche autour de l'antibiorésistance et les moyens de lutte et de prévention.

Ainsi, cette stratégie sert de guide à l'ensemble de l'encadrement réglementaire des différentes activités de santé que nous verrons par la suite.

Section II Programmes nationaux de prévention des infections associés aux soins et prévention de l'antibiorésistance

La lutte contre l'antibiorésistance repose sur deux axes majeurs : la **Prévention et le Contrôle de l'Infection (PCI)** (dont les Infections Associées aux Soins (IAS)) et le **Bon Usage des Antibiotiques (BUA)**.

La prévention des infections est notamment encadrée par le **Programme national d'actions de Prévention des Infections Associées aux Soins (PROPIAS)** [46]. Ce programme a été élaboré en 2015 sous l'égide du ministère chargé de la santé et a fait suite à l'évaluation du plan national de 2009-2013 de prévention des IAS ainsi que celle du PROPIN (Programme National de Prévention des Infections nosocomiales 2009-2013). Sa réalisation était également basée sur l'ancien Plan national d'alerte sur les antibiotiques de 2011-2016.

Ce programme a été placé sous le pilotage conjoint de la Direction Générale de la Santé (DGS), de la DGOS Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et de la Direction Générale de la Cohésion Sociale (DGCS). De plus, un comité a été nommé pour assurer le suivi de la mise en œuvre du PROPIAS.

La présentation du PROPIAS a été publiée dans l'instruction n°DGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS/2015/ 202 du 15 juin 2015 du Ministère de la Santé [47]. L'ambition de ce programme s'inscrit dans un contexte de généralisation de la culture de sécurité des soins. Son but général était **de développer, de coordonner et d'assurer la continuité des actions qui sont faites dans le domaine de la prévention des IAS**. L'approche était donc transversale c'est-à-dire que les actions déclinées étaient applicables

et se poursuivaient à travers les trois secteurs constituant le parcours de soins du patient : **Etablissement de Santé (ES), Etablissements Médico-Sociaux (EMS)** et le **secteur des soins de ville**.

Trois axes d'actions, considérés comme priorités en matière de prévention des IAS ont été retenus. En particulier dans le cadre de ce travail, l'axe numéro 2 qui vise à « **renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins** ».

Ce deuxième axe se partage en quatre thèmes :

- Thème 1 : Associer les usagers du système de santé à la maîtrise de l'antibiorésistance.
- Thème 2 : Renforcer l'observance des précautions « standard », pour tout patient/résident, lors de tous les soins et en tout lieu.
- Thème 3 : Améliorer la maîtrise des BMR endémiques et BHR émergentes.
- Thème 4 : Réduire l'exposition aux antibiotiques et ses conséquences dans la population des usagers de la santé.

Chaque thème comporte des objectifs auxquels sont associées des actions concrètes pour les mener à bien selon le secteur d'activité (ES, EMS et ville).

Le programme PROPIAS demeure en vigueur à l'heure actuelle. C'est notamment à travers lui que sont basées les missions régionales que nous verrons par la suite.

Section III La feuille de route nationale interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance

Comme indiqué en partie 1, des programmes spécifiques ont été portés depuis 2001 sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques. Depuis 2016, une feuille de route interministérielle propose une approche « *One Health* » et se décompose en 13 mesures et en 40 actions au total et tâche de répondre à 5 objectifs [42] :

- Objectif 1 : **Sensibiliser et communiquer auprès du grand public et des professionnels de santé**
 - Mesure 1 : Lancer le premier programme national intersectoriel de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance.
 - Mesure 2 : Améliorer l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance.

- **Objectif 2 : Former les professionnels de santé au bon usage des antibiotiques**
 - Mesure 3 : apporter une aide à la juste prescription des médicaments par les professionnels de santé humaine et animale.
 - Mesure 4 : Inciter les professionnels de santé à la juste prescription en renforçant son encadrement.
 - Mesure 5 : Encourager un bon usage des antibiotiques.
 - Mesure 6 : Améliorer l'adoption par les professionnels et le public des mesures de prévention efficaces en santé humaine et animale.

- **Objectif 3 : Soutenir et approfondir la recherche et l'innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance**
 - Mesure 7 : Structurer et coordonner les efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences.
 - Mesure 8 : Faire converger le soutien à la recherche et l'innovation en renforçant le partenariat public-privé.
 - Mesure 9 : Valoriser et préserver les produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance.

- **Objectif 4 : Mesurer et surveiller l'antibiorésistance**
 - Mesure 10 : Améliorer la lisibilité de la politique nationale de surveillance de l'antibiorésistance et des consommations d'antibiotiques et de ses résultats.
 - Mesure 11 : Développer de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données.

- **Objectif 5 : Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibiorésistance**
 - Mesure 12 : Renforcer la coordination interministérielle de la maîtrise de l'antibiorésistance.

- Mesure 13 : Coordonner les actions nationales avec les programmes européens et internationaux afin de conforter le rôle moteur de la France dans la maîtrise de l'antibiorésistance.

Chaque année un bilan des actions menées pour chaque mesure dans le cadre de la mise en œuvre de cette feuille de route interministérielle est rendu. Le dernier publié rapporte les initiatives menées en 2019 [48]. Dans le cadre de la mesure n°1 (« Lancer le premier programme national intersectoriel de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance. »), Santé Publique France (SPF) a été chargée d'élaborer et de mettre en œuvre la première grande campagne intersectorielle centrée sur l'antibiorésistance, ses déterminants et ses conséquences. Ce programme de sensibilisation se destine à la fois aux citoyens et aux professionnels de santé.

Des actions de communication ont été menées en novembre 2020 à l'occasion de la semaine mondiale sur les antibiotiques (World Antimicrobial Awareness week) et de la journée européenne sur le même sujet (European Antibiotic Awareness Day).

Il est prévu le lancement d'une campagne de marketing social par SPF ciblant les professionnels de santé en fin d'année 2021 et le grand public en 2022.

- La mission antibiorésistance du Ministère de la Santé et des Solidarités (MSS) a contacté de **nombreuses organisations nationales** (conseils nationaux professionnels, académies, associations d'étudiants...) pouvant être acteurs de la prévention des infections et de l'antibiorésistance. Ces organisations ont accepté d'échanger régulièrement avec le MSS sur ce sujet et de diffuser les actualités ;
- Édition d'une brochure d'information en français et en anglais à destination de tous les acteurs et partenaires de la lutte contre l'antibiorésistance ;
- Posts réguliers sur le compte LinkedIn du Pr Céline Pulcini.
- La France a développé plusieurs pages d'information sur les sites internet des différents ministères (Solidarités et Santé à destination du grand public et des professionnels ; Agriculture et Alimentation ; Transition écologique) ainsi que sur les sites de la Haute Autorité de santé, de la Caisse nationale d'assurance maladie et de Santé publique France.

Section IV Rôle des institutions nationales dans la prévention de l'antibiorésistance

Trois institutions nationales jouent un rôle particulier dans la prévention de l'antibiorésistance : Santé Publique France (SPF), la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)

A - Santé Publique France (SPF)

1 - Organisation

Santé Publique France (SPF) est l'agence nationale de santé publique. Il s'agit d'un établissement public administratif sous tutelle du ministre de la santé créé en mai 2016 [49].

Cet établissement est dirigée par une directrice générale, le Pr Geneviève Chène. [50]

Le fonctionnement de SPF s'articule autour de **directions scientifiques** (tels que les directions alerte et crise, de la prévention et de la promotion de la santé, des maladies infectieuses...) et **transversales** et de **directions assurant les supports et le soutien à l'activité** (directions des systèmes d'information, des achats et des finances, des ressources humaines).

2 - Missions

L'objectif principal de SPF est **d'améliorer et de protéger la santé des populations**. Les missions dont elle a la charge sont : l'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations ; la veille sur les risques sanitaires menaçant les populations ; le lancement de l'alerte sanitaire ; la promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé ; le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé ; la préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires. [49]

3 - Rôle dans la prévention de l'antibiorésistance

La prévention de l'antibiorésistance répond aux missions de SPF qu'elle réalise dans le cadre du programme PROPIAS et de la feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance. [51]

- Surveiller l'évolution épidémiologique des bactéries résistantes aux antibiotiques : pilotage les missions nationales délégués aux Centres d'Appui pour la Prévention des infections associées aux soins (CPIas) comme nous le verrons par la suite, pilotage d'un groupe de travail national sur les indicateurs de suivi de l'antibiorésistance,

surveillance de la consommation d'antibiotiques en ville, réalisation d'enquêtes de prévalence des IAS ;

- Emettre une alerte devant toute situation inhabituelle ou préoccupante : par exemple le signalement d'infection à BHRé ;
- Adapter les mesures en matière de prévention et informer le grand public autour de ce sujet.

B - Haute Autorité de Santé (HAS)

La **Haute Autorité de Santé (HAS)** est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, mise en place le 1^{er} janvier 2005.

1 - Organisation

L'organisation de cette institution se concentre autour d'un **collège** qui est **l'instance délibérante** des orientations et de la mise en œuvre de ses missions. Celui-ci est épaulé par **huit commissions spécialisées** qui ont pour rôle d'instruire les dossiers traités ainsi que par **différents services et directions** comportent 415 agents au total, dont un grand nombre de professionnels de santé. Enfin la HAS anime un **réseau de 969 experts** chargés d'effectuer les visites de certifications des établissements de santé. [52]

2 - Missions

Son but général est l'amélioration de la qualité du système de santé français. Pour cela, la HAS possède différents axes d'actions [53]:

- **Evaluer les produits de santé :**

La HAS va rendre une évaluation en se basant sur un point de vue clinique et médico-économique. Ses domaines d'activités comprennent les médicaments, les dispositifs médicaux, les actes professionnels, les prestations et les technologies de santé, les actions et les programmes de santé publique. Son avis a pour but **d'éclairer la décision des pouvoirs publics** concernant la prise en charge de ces produits et de ces actes par la solidarité nationale. Cela garantit ainsi l'indépendance des payeurs et des industriels.

Dans le cas des médicaments, cette évaluation est réalisée par l'intermédiaire de deux commissions [54] :

- La Commission de Transparence (CT) : elle est en charge d'évaluer le **service médical rendu (SMR) par le médicament** ainsi que **l'amélioration du service**

médical rendu (ASMR) c'est à dire qu'elle détermine le progrès apporté en comparaison aux stratégies déjà existantes dans le cas d'un médicament présumé innovant et pouvant avoir un impact significatif sur les dépenses de santé.

- La **Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP)** émet un avis d'efficience en cas d'impact significatif sur l'organisation des soins et/ou les dépenses de santé.

- **Diffuser des recommandations de bonnes pratiques :**

La HAS est chargée d'émettre des recommandations à destination des **professionnels** de santé ainsi que des professionnels travaillant dans le secteur social et médico-social. L'objectif est d'optimiser et d'harmoniser leurs pratiques et leur organisation. Elle diffuse également des **recommandations de parcours de soins et développe des outils** afin de favoriser et de promouvoir la pertinence des soins. De plus, elle assure la **certification** des professionnels et développe des **logiciels d'aide à la prescription**.

La HAS est impliquée dans la définition de la politique vaccinale en France en émettant des **recommandations de vaccination**.

Enfin elle diffuse des recommandations dans le domaine de la santé publique ainsi que des outils et des programmes de sécurité à destination des patients.

- **Mesurer et améliorer la qualité des soins et la sécurité** des patients au sein des établissements de santé et en secteur de ville ainsi que la **qualité de l'accompagnement** des patients au sein de ces structures :

Pour cela elle possède **différents leviers d'actions** : certification des hôpitaux et des cliniques, évaluation de ces établissements, élaboration d'indicateur de qualité et de sécurité des soins, accréditations des médecins et des équipes médicales (dans le cadre de spécialités à risque), information des usagers sur la qualité des prises en charge.

- **Développer l'engagement des usagers ou des patients :**

La HAS cherche à accroître la **participation effective des usagers** à ses travaux pour en faire des acteurs de la qualité de leur soin et de leur accompagnement,

- **S'impliquer dans les relations internationales :**

La HAS a un **rôle de représentant institutionnel** et à ce titre elle est amenée à présenter ses missions et son expertise à l'étranger ainsi qu'à siéger au sein d'organismes

internationaux. Elle s'implique dans des projets européens et mondiaux et prend part à des groupes de travaux internationaux tels que l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) ou l'Institut National d'Excellence en Santé et Services sociaux (INESS) et à des réseaux internationaux de professionnels.

3 - Rôle dans la prévention de l'antibiorésistance

Son rôle dans la prévention de l'antibiorésistance s'était illustré dès 2008 avec la publication de recommandations à destination des professionnels de santé sur la « stratégie d'antibiothérapie et [de] prévention des résistances bactériennes en établissements de santé » [55]. L'objectif était de **promouvoir le BUA en établissements de santé** en donnant les **stratégies d'utilisation des antibiotiques** identifiées comme étant à la fois les plus efficaces tout en prévenant l'émergence de résistances bactériennes. Le **rôle des acteurs institutionnels du BUA à l'hôpital** (Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), Commission des anti-infectieux (CAI) et référents) ainsi que celui **des autres acteurs hospitaliers** y était défini. En annexe, une **grille d'évaluation** à destination des professionnels hospitaliers avait pour but de faciliter l'appropriation et l'utilisation de ces recommandations dans l'établissement de santé.

En complément, au titre de sa mission en matière de mesure et d'amélioration de la qualité des soins, la HAS promeut le bon usage des antibiotiques et la prévention des infections grâce à deux dispositifs :

- La **certification des établissements de santé**, qui comporte des exigences concernant le bon usage des antibiotiques et la prévention des infections associées aux soins. [56]
- **L'élaboration d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins**, les derniers en cours de généralisation étant l'indicateur « Prescription d'antibiothérapie de 7 jours ou moins pour une infection respiratoire basse » (ATBIR) et l'indicateur « Bonnes pratiques de précautions complémentaires contact » (PCC). [57]

En février 2014, la HAS publiait une fiche mémo sur les « **Principes généraux et conseils de prescriptions des antibiotiques de premiers recours** » [58] dans l'objectif de limiter les prescriptions d'antibiotiques inappropriées ainsi que de rappeler certains principes généraux de précautions comme le lavage des mains pour limiter la transmission manuportée de germes. Elle soulignait également l'importance de préserver trois familles d'antibiotiques

particulièrement génératrices de résistances : l'association amoxicilline – acide clavulanique, les C3G et les fluoroquinolones.

Enfin, en novembre 2016, la HAS en association avec la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), mettait à disposition des prescripteurs des **fiches de recommandations de prise en charge des infections les plus courantes** [59]:

- 6 fiches de prise en charge des infections respiratoires hautes chez l'adulte et l'enfant (rhino-pharyngites, otites, angines) ;
- 3 fiches de prises en charge des infections urinaires chez la femme et la femme enceinte.

Chacune de ces fiches précisait notamment les antibiotiques appropriés dans le traitement de la pathologie ainsi que la juste posologie à utiliser (dose et durée de traitement).

Cette démarche s'inscrivait alors dans le cadre de la feuille de route interministérielle adoptée cette même année.

Récemment, la HAS a poursuivi son implication dans la prévention de l'antibiorésistance. Elle a notamment, et pour la première fois, participé à l'élaboration de la dernière synthèse annuelle sur la consommation et la résistance aux antibiotiques dans le cadre de la « Journée européenne d'information sur les antibiotiques » du 18 novembre 2020. [37]

C - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

1 - Organisation

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public sous la tutelle du ministère chargé de la Santé.

La directrice générale, Mme Christelle Ratignier-Carbonneil, s'appuie sur un ensemble de directions pour mener à bien les différentes missions de l'ANSM en lui garantissant des moyens humains, financiers et logistiques. Des directions ciblées sur des fonctions (comme la direction des autorisations et la direction de la surveillance) complètent des directions compétentes pour certains produits de santé : deux directions médicales médicaments couvrant chacune des champs répartis par gamme thérapeutique et la Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro [61].

Des comités consultatifs apportent une expertise externe (professionnels de santé et représentants des usagers) pour éclairer les décisions de l'ANSM.

2 - Missions

Le champ de compétence de l'ANSM s'applique au **médicament à usage humain** (princeps, génériques, biosimilaires, médicaments à base de plantes, homéopathie, vaccins etc...) disponibles sur le marché pour les adultes et la population pédiatrique et ce, tout au long de son développement. Ainsi, l'ANSM intervient dès la phase des essais cliniques (autorisation, inspection des sites) ; elle délivre une autorisation de mise sur le marché (AMM) nationale après avoir réalisé une évaluation scientifique et technique des bénéfices et des risques du médicament. Elle assure une surveillance de la sécurité d'emploi du médicament (notamment via la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie) et en contrôle la publicité auprès du public et des professionnels de santé. Le périmètre d'action de l'ANSM s'étend également aux autres produits de santé : dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, produits biologiques ainsi que cosmétiques et produits de tatouage. [62]

Le rôle de l'ANSM est établi selon trois grands axes d'actions :

- Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique [63]
- Assurer la sécurité des produits de santé [64]
- Informer et échanger [65] : L'ANSM assure un dialogue constant avec les patients et les professionnels de santé dans une démarche de transparence afin d'éclairer sur son action et ses décisions. Elle assure un rôle d'information sur la sécurité des produits de santé auprès du grand public et des professionnels de santé. Elle collabore avec les différentes agences européennes et internationales.

3 - Rôle dans la prévention de l'antibiorésistance

Le rôle de l'ANSM dans la prévention de l'antibiorésistance s'est illustré dans le cadre des plans nationaux successivement mise en place. L'agence apporte notamment sa contribution en réalisant un **suivi annuel des ventes et des consommations d'antibiotiques**, en secteur de ville et hospitalier. Tout comme pour la HAS, ce travail participe en partie à l'élaboration de la synthèse annuelle, publiée dans le cadre de la « Journée européenne d'information sur les antibiotiques ». [66]

En 2013 et à la demande de la Direction générale de la Santé, l'ANSM publiait une liste d'antibiotiques « critiques » identifiant trois classes d'antibiotiques [67] :

- Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes ;

- Les antibiotiques de « derniers recours » ;
- Les antibiotiques dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques.

Cette liste avait été mise à jour en 2015 pour tenir compte des nouvelles AMM qui avaient eu lieu depuis sa première diffusion, des évolutions des données sur les ventes et les consommations d'antibiotiques ainsi que des données épidémiologiques.

L'ANSM contribue de manière active au BUA en **évaluant les antibiotiques** dans le cadre de la délivrance et le suivi de leur AMM et en élaborant ou en contribuant aux **recommandations de bon usage et de sécurité d'emploi** de ces produits. Elle assure également le **contrôle des messages publicitaires** des laboratoires sur les antibiotiques. [68]

L'action de l'ANSM s'illustre également par son travail pour **améliorer l'accessibilité logistique et la praticabilité des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD)**. L'emploi de ces tests est encouragé par la mesure 7 de la feuille interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance. En décembre 2019 et à l'occasion de la mise en œuvre des TROD oro-pharyngés des angines à *Streptocoques bêta-hémolytique du groupe A* au sein des officines le 1^{er} janvier 2020, elle avait publié un **état des lieux des tests commercialisés en France** après avoir interrogé leurs fabricants. Cet état des lieux permettait d'apporter une vue d'ensemble des produits disponibles sur le marché, notamment à l'égard des pharmaciens d'officine pour leur permettre un achat « éclairé ». [69]

Plus récemment, l'ANSM s'est vu confiée la participation à un projet visant à **proposer des solutions pour lutter contre l'indisponibilité de certains antibiotiques en France** (à usage humain et vétérinaires) et à éviter la pollution environnementale liée à leur production. Ce projet est financé par la Commission Européenne et a démarré en novembre 2020 pour une durée de trois ans. Il s'inscrit dans un contexte de pénurie et de manque de disponibilité des antibiotiques liés à une association de problèmes multiples telle que la complexité de la chaîne de production et du circuit d'approvisionnement. L'enjeu concerne surtout l'indisponibilité des antibiotiques de premier recours qui a pour conséquence l'usage de molécules de seconde intention qui sont plus à risque de résistance et qui ont un profil moins efficace et plus toxique. [70]

Chapitre 2 Organisation à l'échelle régionale et territoriale

Les mesures données dans la feuille de route interministérielle nationale et dans le PROPIAS doivent être appliquées de manière opérationnelle et coordonnée aux échelles régionales et locales.

Section I Rôle de l'Agence Régionale de Santé (ARS) dans la prévention de l'antibiorésistance

Section II Rôle des autres acteurs régionaux dans la prévention de l'antibiorésistance

A - Organisation au niveau régional :

A l'échelle régionale, on trouve deux structures d'appui : les **Centres d'appui pour la Prévention des infections associées aux soins (CPias)** et les **Centres Régionaux en Antibiothérapie (CRAtb)**, en cours de mise en place. Toutes les deux sont sous le pilotage de l'ARS. Le CPias et le CRAtb travaillent quotidiennement en synergie pour assurer leurs actions de formation et de communication et leurs actions de terrain (par exemple la gestion d'épidémies).

1 - Rôle des Centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPias) :

Les CPias forment un réseau de 17 structures publiques chargées par le Ministère de la santé de mettre en œuvre la politique nationale de **prévention des infections nosocomiales et des IAS** et de **lutte contre la transmission croisée des agents infectieux**. [74]

Leurs obligations et leurs missions sont décrites à l'article R.1413-83 du CSP [75] et dans l'arrêté du 7 mars 2017 relatif aux déclarations des infections associées aux soins et fixant le cahier des charges des centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins [76].

Les missions des CPias sont définies dans l'annexe II de l'arrêté. Leur champ de compétence concerne la **gestion et la prévention du risque infectieux** dans les établissements de santé, les établissements et les services médico-sociaux et les secteurs de soins de ville de la région. Leurs actions sont encadrées par les plans et les programmes nationaux de prévention des IAS et de résistance aux anti-infectieux.

Les missions des CPias sont [76] :

- **L'expertise et l'appui :**

Les CPias apportent leur conseil et leur assistance sur des questions d'ordre scientifique, technique et organisationnelle pouvant provenir des ES, des EMS, des professionnels du secteur de soins de ville, de l'ARS ou du ministère chargé de la santé. Ils identifient les problématiques de risque des IAS propre à la région. Ils contribuent également aux stratégies et aux plans régionaux de prévention des IAS. Enfin, ils assurent la promotion de la déclaration des IAS.

- **L'animation territoriale, l'accompagnement, la formation :**

Les CPias animent des réseaux de professionnels des trois secteurs (ES, EMS, ville). Ils ont un rôle d'accompagnement en assurant la diffusion et en aidant à l'interprétation et à l'appropriation des recommandations, des réglementations, des études, des résultats d'actions de surveillance et de campagnes nationales (notamment les campagnes de vaccination). Enfin, ils participent à la formation des acteurs de la prévention des IAS, des professionnels de santé et des usagers à travers la formation continue des professionnels ou le développement d'outils pédagogiques de gestion des risques associés aux soins.

- **La formation d'un réseau d'alerte :**

Les CPias se chargent de la surveillance et de l'investigation des épisodes infectieux associés aux soins. Ils apportent leur appui dans la gestion de ces épisodes infectieux : aide au signalement, proposition de préconisations, pistes d'améliorations des pratiques et de l'organisation et évaluation de la mise en place de celles-ci le cas échéant.

Au niveau de l'organisation, un CPias est implanté dans un ES de la région. L'ES hôte a pour rôle de mettre à disposition les moyens nécessaires au centre, notamment en termes d'informatique et de transport. Une convention est signée entre le directeur de l'ARS et l'ES hôte. Celle-ci comporte le montant de la mission d'intérêt général (MIG) attribuée annuellement ainsi que le montant des frais de gestion et de structure retenus par l'ES (ce montant ne peut excéder plus de 10% du MIG).

Le responsable du CPias est un médecin ou un pharmacien qui possède une spécialisation en hygiène hospitalière ou en prévention du risque infectieux. Il travaille dans l'ES hôte et son activité dans le centre représente *a minima* un demi-équivalent temps plein. Son rôle est de gérer la partie organisationnelle des personnels et du fonctionnement du CPias.

Enfin, les CPias peuvent également contribuer à l'expertise nationale en se portant candidat aux appels à projet lancés par l'Agence Nationale de Santé Publique. Cette disposition est

permise par l'article R. 1413-86 du CSP [77]. Dans ce cas, ces activités doivent être compatibles avec l'accomplissement de ses missions régionales.

Ainsi, un appel à projet avait été lancé aux différents CPias au cours du premier trimestre 2018. [78] Cet appel était relatif à un travail destiné à être conduit sur une période de 5 ans, du 1^{er} avril 2018 au 31 mars 2023. Sa mise en œuvre reposait sur le Comité d'expert pour les missions nationales des Infections Associées aux Soins (CMNIAS) qui était chargé de trois missions [79] : donner le cahier des charges des futures missions nationales, évaluer les candidatures proposées et assurer le suivi annuel des activités des CPias dans leur mission. Les missions proposées intégraient les objectifs présentés dans le PROPIAS, la feuille de route interministérielle et les programmes européens coordonnées par l'ECDC.

Cinq missions ont fait l'objet de cet appel dont deux portant sur la surveillance et la prévention de l'antibiorésistance [79] :

- La mission de **Prévention et contrôle de l'Infection en établissements médico-sociaux et en soin de ville (mission « PRIMO »)** :

Cette mission porte sur la surveillance et la prévention de la résistance aux antibiotiques et des IAS dans le domaine des soins de ville et en secteur médico-social. Elle a été initiée dans un contexte d'accroissement démographique dans les EMS (notamment du nombre de résidents en EHPAD) et en secteur de ville, ainsi que d'augmentation de la complexité des soins et de la dépendance, du développement de la médecine et de la chirurgie ambulatoire et de l'émergence des résistances bactériennes. La mission PRIMO est portée par le CPias Pays de la Loire en association avec le CPias Grand Est.

Trois axes d'activité sont attribués à cette mission [80] :

- **La surveillance de la résistance bactérienne :**

Cette surveillance est mise en œuvre par la diffusion d'un e-outil d'enregistrement des données (MedQual-Ville) au sein d'un réseau de laboratoires de biologie médicale (LBM) de ville [38].

- **La prévention des résistances bactériennes :**

Il s'agit d'abord de prévenir l'**émergence** des résistances bactériennes. Des actions concernent la sensibilisation du public. Les professionnels sont aussi soutenus pour leur permettre une plus juste prescription des antibiotiques par l'élaboration d'outils, de recommandations, d'évaluation des pratiques professionnelles,. Enfin, il s'agit de

promouvoir des mesures de prévention efficaces telle que la mise en place des TROD en EMS et en ville.

Il convient également de prévenir la **diffusion** des bactéries résistantes via des actions de formations, la mesure des indicateurs de consommation de solution hydroalcoolique, des méthodes de traçage des patients porteurs de BMR et BHRé le long du parcours de soin (ES, EMS, ville)...

Enfin, la mission PRIMO est engagée dans la **promotion de la vaccination** notamment antigrippale et du carnet de vaccination électronique.

- **La promotion de la prévention des IAS :**

L'objectif, est de réaliser des études épidémiologiques de prévalence des IAS et d'en promouvoir le signalement, de proposer des formations.

- La mission de **Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Établissement de Santé (« SPARES »)** :

Cette mission a été confiée au CPias Grand Est, avec l'appui du CPias Nouvelle Aquitaine.

Les objectifs principaux de la mission SPARES [81] [82] sont de :

- Mettre en œuvre et coordonner la **surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes aux antibiotiques en ES**. Les données sont recueillies à l'aide de l'outil d'enregistrement ConsoRes dans lequel sont importées des données extraites des logiciels métiers des établissements participants.
- Favoriser la **prévention de la transmission croisée des BMR et des BHRé** par la réalisation d'enquête d'évaluation sur les pratiques de maîtrise de la résistance bactérienne aux antibiotiques.
- **Accompagner les professionnels** dans l'utilisation de ces données de surveillance pour favoriser la communication interne, le repérage et le signalement de situations atypiques.
- **Adapter les outils** aux besoins locaux, régionaux et nationaux.

2 - Rôle des Centre régionaux en antibiothérapie (CRAtb)

Ils sont chargés de la **promotion du Bon Usage des Antibiotiques (BUA)**.

Suite à l'instruction n°DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS n°2015-212 du 19 juin 2015 [72], 7 Centres de Conseil en Antibiothérapie (CCA) avaient été mis en place en région : PRIMAIR (Bourgogne Franche Comté), Initiative ABRI (Bretagne), ANTIBIOEST (Grand Est), CRAIHF (Hauts de France), MEDQUAL (Pays de la Loire), NORMANTIBIO (Normandie) et un en Nouvelle Aquitaine (sous forme de financement de mi-temps d'infectiologues dans les trois CHU de la région).

La nouvelle instruction, N° DGS/Mission antibiorésistance/DGOS/PF2/DGCS/SPA/2020/79 du 15 mai 2020 [73] relative à la mise en œuvre de la prévention de l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé, a renforcé cette démarche par :

- La création de CRatb dans les régions dépourvues de CCA.
- L'évolution des CCA actuels vers des CRatb.

Ce centre régional se compose d'un infectiologue avec une expérience dans le BUA comme responsable ainsi que d'un médecin généraliste.

Les missions du CRAtb sont :

- **L'expertise et l'appui** auprès des professionnels de santé dans le domaine du BUA.
- **La coordination ou l'animation de réseaux** de professionnels de santé travaillant sur la mise en place de programmes de BUA (Equipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie (EMA), réseau de généralistes formés à l'antibiothérapie...).

Chaque mission comporte des objectifs et des indicateurs de suivi régionaux, en lien avec les objectifs et les indicateurs nationaux retrouvés dans l'action 5 de la feuille de route interministérielle.

B - Organisation au niveau territorial

1 - Organisation de la politique de Bon Usage des Antibiotiques (BUA) au niveau territorial

Dans les ES, il y a intervention d'un **réfèrent en antibiothérapie**. Le rôle du réfèrent est défini à l'article R6111-10 du CSP [83] : il « assiste la commission médicale de l'ES en proposant des actions de BUA et en élaborant des indicateurs de suivi de mises en œuvre de ces mesures ainsi qu'en organisant le conseil thérapeutique et de diagnostic dans les

ES ». Il est également précisé qu'un même référent peut assurer cette fonction dans plusieurs ES dans le cadre d'une action de coopération entre ces établissements.

Dans l'instruction N° DGS/Mission antibiorésistance/DGOS/PF2/DGCS/SPA/2020/79 du 15 mai 2020 [73], il est aussi précisé que le référent en antibiothérapie assure le premier niveau de conseil et de consultation sur le BUA. Il est chargé de promouvoir les actions de BUA définies par la commission de l'ES sur le terrain. Il apporte son conseil pour l'ensemble de l'ES quand son avis est sollicité par les prescripteurs.

L'instruction préconise de mettre en place des **Equipes Multidisciplinaires en Antibiothérapie (EMA)** [84]. Leur champ d'action est territorial, s'étendant *a minima* au Groupement Hospitalier de Territoire (GHT). Une EMA est constituée de personnels hospitaliers : infectiologues, pharmaciens, microbiologistes et infirmiers formés en infectiologie.

L'une des principales missions d'une EMA est d'assurer la **promotion du BUA** en permettant sa consultation et en apportant ses conseils aux différents acteurs des trois secteurs de l'offre de soin.

Dans les ES, les missions de l'EMA sont définies dans le cadre du programme de BUA de l'établissement et les actions qu'elle mène sont réalisées conjointement avec les Equipes Opérationnelles d'Hygiène (EOH).

Dans les EMS et dans le secteur de ville, l'EMA exerce le même rôle de soutien en appuyant les actions menées par les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS) et en intervenant auprès des médecins généralistes formés à l'antibiothérapie ainsi que des Equipes Mobiles d'Hygiène (EMH).

L'EMA a également un rôle stratégique car elle assure le **suivi des indicateurs** établis par le CRatb.

2 - Organisation de la politique de Prévention des Infections au niveau territorial

a - Rôle de l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH)

Tout établissement de santé a l'obligation de mettre en place une **Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH)** telle que définie dans le CSP à l'article R6111-7 [85]. Le champ d'action de cette structure au sein de l'ES concerne la **prévention des infections**.

Une EOH se compose « notamment de personnel médical ou pharmaceutique et de personnel infirmier désignés par le représentant légal de l'établissement après concertation

avec le président de la commission médicale d'établissement dans les établissements de santé publics et avec la conférence médicale d'établissement dans les établissements de santé privés ». Ces personnels reçoivent « une formation adaptée à l'exercice de leur mission » et « ont accès aux données et aux informations, notamment les plaintes et réclamations des usagers, qui leur sont nécessaires ».

Les missions d'une EOH sont [86] :

- La **coordination de la gestion du risque infectieux**, que ce soit le risque *a priori* en encadrant toutes ses dimensions pour le prévenir (environnement hospitalier, actes de soins, état de santé du patient) ou le risque *a posteriori* (signalements, investigations, interventions, surveillance épidémiologique...).
- La **promotion et la formation sur le risque infectieux** à l'égard des professionnels mais aussi des patients et des usagers.

Ainsi, l'EOH **assiste la commission / conférence médicale** de l'établissement dans la proposition d'actions de lutte contre les infections nosocomiales et dans l'élaboration des indicateurs de suivi de mise en œuvre de ces mesures.

Concrètement, l'EOH contribue à la **définition du programme de prévention des infections nosocomiales de l'ES** ainsi qu'à sa mise en œuvre et à son évaluation. Elle se charge de la mise en place des **protocoles de prévention et d'hygiène** dans les services cliniques et médico-techniques de l'établissement. Elle y organise aussi **l'évaluation des pratiques professionnelles**. Enfin elle réalise le **recueil de données internes** à l'établissement en lien avec la prévention des infections nosocomiales.

b - Rôle de l'Equipe Mobile d'Hygiène (EMH)

Le développement des **Equipes Mobiles d'Hygiène (EMH)** repose sur une des mesures présentées dans l'axe premier du **programme PROPIAS** de 2015 [47] visant à « renforcer les actions de prévention des IAS par des équipes de professionnels formés et spécialisés en hygiène, en soutien aux trois secteurs de l'offre de soins ». Dans le PROPIAS, il est aussi fait mention de la nécessité d'utiliser les réseaux de professionnels impliqués dans la gestion du risque infectieux, notamment au sein des EMH, comme ressource régionale et de favoriser leur coopération.

Une EMH est **adossée à l'EOH** d'un établissement de santé. Concrètement, il s'agit de répondre à la problématique de prévention des infections au sein du **secteur médico-social**

et en particulier en **EHPAD** qui est un lieu où les résidents présentent de nombreux facteurs de fragilité aux infections tels que l'âge, la dépendance et la vie en collectivité. [87]

Chapitre 3 Encadrement de la formation et des activités des professionnels de santé dans la lutte contre l'antibiorésistance

Section I Encadrement de la formation des professionnels

Les professionnels de santé sont les premiers acteurs de la mise en œuvre de la stratégie de bonne utilisation des antibiotiques. En effet, il a été démontré qu'une grande partie de la consommation d'antibiotiques est attribuée à des traitements inutilement prescrits ou prolongés. L'enjeu est de permettre aux professionnels d'améliorer la qualité de leurs prescriptions et cela passe, entre autres, par la consolidation de la place de l'antibiorésistance dans les programmes de formation initiale et continue.

A ce titre, l'action numéro 4 de la feuille de route interministérielle de 2016 [42] visait à « **renforcer la place de l'antibiorésistance dans la formation initiale des professionnels** ». Une amélioration était notamment attendue concernant les formations des pharmaciens, des sages-femmes, des infirmiers, des dentistes et des vétérinaires, car la thématique y demeurait sous-enseignée. La création et le suivi de programmes de formation continue des professionnels autour du sujet étaient également demandés.

Récemment et dans le cadre de l'axe 1 de la stratégie nationale de santé [43] visant à « mettre en place une politique de promotion de la santé incluant la prévention dans tous les milieux et tout le long de la vie », un **service sanitaire** destinés aux étudiants en santé a été ajouté à leur formation à partir de la rentrée universitaire 2018/2019. L'objectif est de « sensibiliser tous les futurs professionnels de santé aux enjeux de la prévention par la participation à la réalisation d'actions concrètes de prévention ». La prévention des infections et de l'antibiorésistance font désormais parties des thématiques prioritaires [88].

La formation continue des professionnels est intégrée au **Développement Professionnel Continu (DPC)** dont les objectifs sont le maintien et l'actualisation des connaissances et des compétences ainsi que l'amélioration des pratiques [89]. Le DPC concerne l'ensemble des professionnels de santé (17 professions) et représente une obligation quel que soit le mode d'exercice. Cette disposition est retrouvée à l'article L4021-1 du Code de la santé publique. Ainsi depuis 2016, chaque professionnel de santé a l'obligation de justifier, sur une période de 3 ans, son engagement dans une démarche de DPC.

Dans l'arrêté du 31 juillet 2019, qui définit les orientations pluriannuelles prioritaires de DPC pour les années 2020 à 2022 [90], est inscrite l'orientation numéro 10 : « *Juste prescription des antibiotiques et mesures de prévention des infections, y compris pour les infections graves (sepsis) pour maîtriser l'antibiorésistance* ». Cela illustre l'importance des thématiques du Bon Usage des Antibiotiques et de Prévention des IAS.

En matière de formation des professionnels, **le rôle des CRATb est prépondérant**. En effet, parmi ses missions se trouve la mise en place d'une politique de formation, initiale et continue, des professionnels de santé de la région. De plus, les CRATb sont chargées d'animer différents réseaux : d'Equipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie, de référents en antibiothérapies et de médecins généralistes formés à l'antibiothérapie. Ces réseaux assurent tous des missions de formation auprès des professionnels. Un suivi de cette activité doit être réalisé à travers un indicateur de formation continue qui mesure le nombre de personnels formés par catégorie professionnelle (que ce soit au sein des ES, des EMS ou en secteur de ville). Les résultats de ce suivi seront régulièrement rendus aux ARS. [73]

L'instruction du 15 mai 2020, précédemment citée [73], mentionnait également la possibilité pour les CRATb et les CPias de **joindre leurs actions** afin d'apporter une formation simultanée sur le BUA et sur la prévention des IAS et des transmissions croisées auprès des professionnels de santé, qu'ils soient issus des ES, EMS ou du secteur de ville.

Section II Encadrement des activités des prescripteurs

A - Encadrement législatif

Dans cette démarche de réduire le mésusage des antibiotiques, la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 [91] prévoit de **restreindre les conditions de prescription et/ou de dispensation des antibiotiques** pour mieux encadrer les activités des prescripteurs.

Ce nouvel encadrement est retrouvé sous la forme de l'article 146 de la loi qui vient compléter le Code de la Santé Publique en stipulant à l'article L. 5132-10 du CSP [92]) que : « *Pour des raisons de santé publique, notamment pour prévenir l'apparition de résistances aux médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et qui contiennent l'une des substances mentionnées au présent chapitre, des mesures adaptées à la lutte contre les résistances auxdits médicaments sont prises par voie réglementaire.* ».

Il s'agit de limiter la durée de prescription des antibiotiques de premier recours, après avis de la HAS et de l'ANSM. Toutefois, à ce jour, aucun décret n'a été publié pour appliquer cette loi.

B - Encadrement conventionnel

L'encadrement des médecins libéraux s'illustre par la signature, en août 2016, de la **convention nationale** encadrant les rapports entre ceux-ci et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie. [93] Son objectif est de renforcer la qualité des soins à l'échelle nationale.

La précédente convention de 2011 [94] avait apporté la création d'une « rémunération à la performance », connue aujourd'hui sous le nom de « **Rémunération sur Objectif de Santé Publique** » (**ROSP**). Il s'agit d'une gratification qui complète le paiement à l'acte du médecin sous réserve d'atteindre des objectifs de santé publique définis dans la convention. Ce dispositif contribue à faire évoluer les pratiques médicales, et ainsi d'en valoriser la qualité. Les prescripteurs concernés sont les suivants : les médecins traitants ainsi que les médecins spécialisés en cardiologie, en médecine vasculaire, en gastro-entérologie, en hépatologie et en endocrinologie.

Dès 2011, la prévention de l'antibiorésistance figurait dans le champ des objectifs de santé publique fixés. On retrouvait ainsi l'antibiothérapie dans le thème « prévention » des indicateurs de mesure de qualité de la pratique médicale. L'objectif alors fixé était de « réduire de 10% le recours aux antibiotiques parmi la population adulte sans pathologies lourdes ou chroniques » en obtenant un taux de prescriptions par antibiothérapie pour les patients de 16 à 65 ans hors ALD inférieur ou égal à 37%.

En 2016, la nouvelle convention [95] avait revu cet objectif à 14%. De plus, un nouvel indicateur était ajouté : la part de patients traités par antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistance (comprenant l'association amoxicilline - acide clavulanique, les C3G et C4G ainsi que les fluoroquinolones) devait être inférieure ou égale à 27%.

Ces objectifs ont une nouvelle fois été révisés en 2018 par l'avenant n°6 à la convention [96], passant respectivement à un taux de prescriptions par antibiothérapie pour les patients de 16 à 65 ans hors ALD limité à 20% et un objectif de part de patients traités par antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistance revu à la hausse également (inférieur ou égal à 32%).

Ces variations témoignent que les objectifs de santé qui sont demandés aux prescripteurs tiennent compte de l'évolution du contexte et sont adaptables.

Actuellement, il existe donc deux indicateurs destinés aux médecins libéraux. Une ROSP complémentaire concerne également les médecins traitants de l'enfant [97] (il s'agit le plus souvent d'un médecin généraliste ou d'un pédiatre). Elle porte sur la part des patients traités par C3G ou C4G parmi ceux traités par antibiotiques, et donne des objectifs cibles différents selon l'âge : inférieur ou égal à 11% chez les moins de 4 ans et inférieur ou égal à 7% chez les 4-15 ans. Cette distinction de classe d'âge est justifiée par l'écart des fréquences d'épisodes infectieux qui ont été observés entre l'une et l'autre.

Le tableau 8 résume les indicateurs de pratique clinique en vigueur depuis 2018 sur la thématique "Antibiothérapie" des médecins traitants dans le cadre de la ROSP.

Tableau 8 : Indicateurs de pratique clinique sur la thématique “Antibiothérapie” des médecins traitants dans le cadre de la ROSP depuis 2018 [96]

Prescripteur	Indicateur	Objectif intermédiaire	Objectif cible	Seuil minimal requis pour la prise en compte de l'indicateur
Médecin traitant de l'adulte	Nombre de traitements par antibiotiques pour 100 patients de 16 à 65 ans et hors ALD	45	20	5 patients
	Part des patients traités par antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistances (amoxicilline + acide clavulanique ; C3G et C4G ; fluoroquinolones).	52 %	≤ 32 %	
Médecin traitant de l'enfant	Part des patients de moins de 4 ans traités par C3G ou C4G parmi ceux traités par antibiotiques	52 %	≤ 11 %	
	Part des patients de 4 – 15 ans traités par C3G ou C4G parmi ceux traités par antibiotiques	31 %	≤ 7 %	

Les derniers résultats statistiques issus de ces objectifs ont été publiés dans le rapport sur l'antibiorésistance de 2020 (vu précédemment [37]) et font état de l'évolution de la situation pour l'année 2019. Ils témoignent d'une **diminution généralisée du nombre de prescriptions d'antibiotiques** par rapport à l'année 2018 :

- - 2,9 prescriptions d'antibiotiques chez les patients adultes âgés de 16 à 65 ans sans ALD pour 100 patients ;
- - 2,2 prescriptions d'antibiotiques particulièrement générateur d'antibiorésistance pour 100 patients ;
- - 2,8 prescriptions de C3G ou C4G chez les moins de 4 ans et – 2,0 chez les 4-15 ans.

Cette tendance est en harmonie avec ce qui est observé depuis 2016 et permet au rapport de conclure à des « évolutions [...] encourageantes » et à des « efforts pour réduire les prescriptions d'antibiotiques inutiles ou inappropriées [qui] doivent être poursuivis ».

Section III Encadrement des activités du pharmacien

A - Généralités sur le rôle du pharmacien dans la prévention de l'antibiorésistance

Le pharmacien assure lui aussi la promotion du **bon usage des antibiotiques** au travers de son exercice [98]. Lors de la dispensation, il rappelle le respect strict des durées de prescription et il informe sur les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. Il assure également le retour des antibiotiques non utilisés dans son officine ce qui permet d'éviter l'automédication des patients.

Il contribue également à la **prévention des infections** à travers la promotion de la vaccination et des règles d'hygiène ou encore par la récente mise en place des Test Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) des angines à streptocoques A au sein de l'officine.

Son rôle en matière de prévention a été renforcé par la **loi HPST de 2009** portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Cette loi avait pour but de garantir un accès aux soins de qualité sur tout le territoire et ainsi de répondre au mieux aux besoins particuliers de chaque patient.

La loi HPST est importante car elle a permis d'inscrire le rôle du pharmacien d'officine dans le Code de la santé Publique. Ainsi à l'article L. 5125-1-1 A du CSP [99] sont décrites les missions du pharmacien comme étant :

- 1° Contribuer aux soins de premier recours.

La notion de « **soins de premiers recours** » est définie à l'article L. 1411-11 du Code de la Santé Publique [100]. Elle comprend, en partie, les activités de « dispensation des médicaments, des produits et des dispositifs médicaux, ainsi que le conseil

pharmaceutique » mais également la **prévention**, le **dépistage**, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients [...], **l'éducation pour la santé** ». Ainsi, en faisant de la participation aux soins de premier recours une mission obligatoire de son activité, cette loi valorise les compétences du pharmacien du point de vue des missions de santé publique.

- 2° Participer à la coopération entre professionnels de santé.
- 3° Participer à la mission de service public pour la permanence des soins.
- 4° Concourir aux actions de veille et de protection sanitaire par les autorités de santé.
- 5° Participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement du patient.
- 6° Pouvoir assurer la fonction de pharmacien référent pour l'établissement.
- 7° Pouvoir être désigné comme correspondant au sein de l'équipe de soins par le patient.
- 8° Pouvoir proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration de l'état de santé des personnes.

Depuis lors, la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé [101] a encore renforcé ce rôle en ajoutant à l'article L5125-1-1 A du CSP deux nouvelles missions facultatives. Tout d'abord la mission numéro 9° qui permet aux pharmaciens d'officine d'effectuer les **vaccinations** dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la HAS. Cet arrêté peut autoriser, après avis de l'ANSM, la prescription et la réalisation par les pharmaciens de certains vaccins. Le rôle du pharmacien dans la prévention se trouve de nouveau enrichi par la possibilité pour lui de vacciner.

Cet article fut par la suite complété par un décret et trois arrêtés publiés au JO le 23 avril 2019 et qui permirent de définir les listes de vaccinations effectuables par le pharmacien, les conditions techniques et les objectifs pédagogiques de la formation à la vaccination, les honoraires à percevoir [102] . L'existence de cette mission a permis de mobiliser les pharmaciens pour la vaccination Covid-19.

Enfin, la mission n°10 a permis au pharmacien la prescription de médicaments dans le cadre de protocoles, dispositif plus connu sous le nom de « **dispensation sous protocole** » [103]. Cet acte se déroule dans le contexte d'un exercice **coordonné** comme par exemple au sein

d'équipes de soins primaires, de maisons et de centres de santé, de communautés professionnelles territoriales de santé... Il concerne **certaines pathologies** définies par arrêtés parus en mars 2020 : la rhinoconjonctivite allergique saisonnière de patients de 15 à 50 ans, la pollakiurie et la brûlure mictionnelle chez la femme de 16 à 65 ans, l'odynophagie et l'éruption cutanée vésiculeuse prurigineuse chez l'enfant de 12 mois à 12 ans.

La dispensation doit s'effectuer dans le **respect des recommandations de la HAS** et dans le **cadre de protocoles de coopération**.

Nous n'irons pas plus loin sur les sujets de la vaccination et de la délivrance sous protocole dans ce travail. Il est toutefois important de souligner que le fait d'avoir écrit clairement les missions de conseils et de prestations comme c'est le cas pour la récente mise en place de la vaccination, a eu pour impact de renforcer le rôle du pharmacien dans l'offre de soin. Ainsi, ses nouvelles attributions s'inscrivent parfaitement dans le projet de prévention de l'antibiorésistance et font du pharmacien, un des acteurs clé de sa maîtrise.

Pour la suite de ce travail, nous nous intéresserons à la mission récemment mise en place des tests rapides de dépistage de l'angine à streptocoque A. Nous décrivons dans un second temps le projet de développement de la dispensation à l'unité des médicaments et l'expérimentation conduite sur les antibiotiques.

B - Illustration de l'évolution du rôle du pharmacien à travers la mise en place des TROD angine à l'officine

1 - Intérêt de la mise en place des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) pour l'angine au sein de l'officine

Les **Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD)** angine [104] sont des tests permettant de différencier rapidement et efficacement une angine virale (environ 80% des angines) d'une angine bactérienne à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, la seule nécessitant un traitement antibiotique du fait de complications post-infectieuses potentiellement graves (septicémies, glomérulonéphrites aiguës, rhumatismes articulaires aigus). En pratique, ces risques éventuels conduisent à la prescription fréquente d'antibiotiques sans que cela soit nécessaire. Cela a pour conséquence de participer au développement de résistances bactériennes. Ces tests sont mis à disposition dans les cabinets de médecins généralistes, ORL et des pédiatres par l'Assurance maladie depuis 2002 mais ils demeurent trop peu utilisés (seuls 40% des médecins généralistes en ont commandé en 2017).

Le maillage territorial des pharmacies d'officines couvre l'ensemble du territoire de manière homogène ce qui fait du pharmacien un acteur de proximité en contact quotidien avec le public. L'associer aux autres professionnels pour la réalisation de ces tests permettrait le triage des patients au sein de l'officine et le désengorgement des cabinets médicaux. De plus, c'est un moyen supplémentaire de sensibiliser le public à la surconsommation d'antibiotiques.

2 - Etapas de la mise en place des TROD angines à l'officine

Nous allons nous intéresser au processus qui a conduit à la mise en place des TROD angine à l'officine, à partir de janvier 2020.

a - Rapport de l'IGAS : « Pharmaciens d'officine : rémunération, missions, réseau »

Bien que, dès 2009, le pharmacien ait été investi d'une mission de dépistage, la réalisation de TROD angine n'était pas possible en officine.

En 2011, le **rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) : « Pharmaciens d'officine : rémunération, missions, réseau »** [105] avait pour but d'étudier l'évolution du mode de rémunération des pharmaciens d'officines. La mise en place de nouveaux services en application de la loi HPST était citée afin de contrebalancer la baisse des taux de remboursements des médicaments. La recommandation numéro 21 du rapport encourageait de « permettre la réalisation du test de diagnostic rapide aux angines en premier recours par le pharmacien ». Le rapport soulignait que l'intérêt principal était lié à la baisse des « prescriptions inutiles d'antibiotiques » qui en résulterait, mais aussi lié à la diminution du nombre de consultations médicales dans le cadre d'angines virales.

b - Convention nationale du 4 avril 2012 entre l'Assurance maladie et les pharmaciens titulaires d'officine

L'année suivante, la **convention nationale entre les trois principaux syndicats représentant les pharmaciens et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie** [106] officialisait l'évolution du métier avec une revalorisation de son rôle en santé publique.

Ce changement s'illustre par la mise en place de nouveaux modes de rémunération diversifiés : une mise en place d'honoraires de dispensation d'ordonnance et la reconnaissance de nouvelles missions pour l'officine décrites dans l'article 10 de la convention. Parmi les nouveaux axes d'actions décrits, on trouve la contribution à la prévention et au dépistage ainsi que la participation à la coordination des soins. La mise en place de TROD angine n'était pas explicitement désignée.

c - Expérimentation en officine

L'URPS (Union Régionales des Professionnels de Santé) Pharmaciens de Lorraine, en collaboration avec le réseau lorrain ANTIBIOLOR et l'ARS de Lorraine, a mené entre 2015 et 2016 sur le territoire lorrain, une expérimentation de dépistage des angines à streptocoque par les pharmaciens d'officine. [107]

Au total, 161 pharmaciens ont été formés à la réalisation du TROD angine. Parmi les 566 patients qui se sont présentés spontanément à l'officine pour un mal de gorge et ont accepté d'intégrer le protocole, 367 patients se sont vus proposer un TROD angine et 336 ont accepté (91,6%). Le test s'est révélé positif chez 28 patients (8,3%) pour lesquels le pharmacien a invité à consulter le médecin traitant et tous ont eu une prescription d'antibiotiques à l'issue de cette consultation. Pour les 208 patients chez qui le test était négatif, le pharmacien a proposé un traitement symptomatique et a rappelé qu'une consultation serait nécessaire si les symptômes persistaient ou s'aggravaient dans les 3 à 5 jours.

99% des pharmaciens ayant participé à cette expérimentation se disaient prêts à l'appliquer en pratique au sein de leur officine.

Il est à noter qu'une expérimentation similaire appelée « Test angine » a eu lieu dans la région Ile-de-France en septembre 2014. [108] Elle a reposé sur la participation de 270 officines pendant une durée de 6 mois. A l'issue de cette expérimentation, les résultats ont été très encourageants selon l'URPS pharmaciens Ile-De-France, en termes de nombre de TROD réalisés et de suivi de la prise en charge des patients.

d - Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques

Cet arrêté [109], publié le 5 août 2016 au Journal Officiel, fixait une liste de tests biologiques ne répondant pas à la définition d'examen de biologie médicale donné par l'article L.6211-3 du CSP. Ainsi trois tests devenaient praticables par les pharmaciens d'officine :

- Les tests capillaires d'évaluation de la glycémie
- Les tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A

- Les tests oro-pharyngés d'orientation diagnostique de la grippe

Cet arrêté définissait également les conditions minimales à respecter pour réaliser un TROD :

- Réalisation dans un espace de confidentialité.
 - Expliquer que le test donne une orientation sur le diagnostic.
 - Possibilité de communiquer le résultat du test au médecin traitant après accord du patient.
 - Expliquer que « si la démarche diagnostique ou thérapeutique le justifie » il est possible d'effectuer un test de biologie médicale.
- e - Arrêté du 30 janvier 2020 fixant les tests de diagnostic rapide pouvant être réalisés par les pharmaciens

Ce dernier arrêté [110] a marqué la mise en place de la réalisation des TROD des angines à streptocoque beta-hémolytique du groupe A dans les officines. Cet acte rentre alors dans le cadre des prestations prévues au 8° de l'article L. 5125-1-1 A du CSP [99] qui dit que les pharmaciens « peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes » et est précisé à l'article R. 5125-33-6 du CSP qui cite le dépistage des maladies infectieuses [111]. En raison de la pandémie de Covid-19, ce n'est qu'en 2021 que la réalisation des TROD a été possible [112].

- f - Avenant 18 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie

Le 18 septembre 2019, un avenant numéro 18 était signé et venait compléter la convention nationale de 2012 pour préciser les conditions de réalisation et de rémunération des TROD angine au sein des pharmacies d'officine (publié au Journal Officiel le 2 juillet 2021) [113].

Ainsi, la rémunération du pharmacien pour cette nouvelle mission a été fixée en contrepartie :

- De l'identification de la population pouvant réaliser le test (personne présentant un mal de gorge évocateur et présentant un score de Mac-Isaac supérieur ou égale à 2) ;
- De la prise en charge du patient dans le cadre d'un espace de confidentialité ;

- De l'explication au patient des recommandations en vigueur sur la prise en charge de l'angine ;
- De la réalisation du TROD ;
- De l'élimination des déchets d'activité de soins à risque infectieux générés par la réalisation du test ;
- De la remise d'un document écrit faisant état du résultat du test ;
- De l'orientation du patient vers le médecin traitant si le résultat est positif.

L'avenant précise que la réalisation d'un TROD angine donnerait forcément lieu à une rémunération quel que soit le résultat. Deux circuits de prise en charge différents sont envisageables :

- Dans le cas d'un patient se présentant spontanément à l'officine, la réalisation du test serait tarifée 6€ HT (Hors Taxe). En cas de test positif, le pharmacien devra orienter le patient vers une consultation de son médecin traitant. En cas de test négatif, le rôle du pharmacien est de prodiguer les conseils pour soulager les symptômes et d'orienter vers le médecin traitant en cas de prolongation et/ou d'aggravation des symptômes.
- Dans le cas d'un patient orienté à l'officine par son médecin pour réaliser le test à la pharmacie, le prescripteur a préalablement établi une ordonnance d'antibiotiques dite « conditionnelle » selon le résultat du TROD angine. Ainsi, la réalisation du test est tarifée 6€ HT si le test se révèle positif et le pharmacien se charge ensuite de réaliser la délivrance de l'ordonnance conditionnelle. Sinon, dans le cas d'un test négatif, sa réalisation est tarifée 7€ HT.

Le texte précisait que ces tarifs sont opposables au pharmacien et ne peuvent faire l'objet de facturation de dépassement à l'assuré.

Un arrêté du 29 juin 2021 a fixé les conditions de réalisation de ces TROD angine [114]. Ce texte précise notamment les exigences concernant la formation et les locaux. Il apporte également le logigramme permettant de déterminer l'éligibilité des patients ainsi que les antibiotiques pouvant être dispensés en cas de positivité du TROD.

Il est également intéressant de noter que ce texte est introduit par la motivation des signataires d'accompagner l'évolution des missions de santé publique des pharmaciens par

la diversification de leurs activités dans les domaines « du conseil, de l'accompagnement, du dépistage et de la prévention, notamment s'agissant de **lutte contre l'antibiorésistance** ».

C - Autre nouvelle mission du pharmacien : dispensation des médicaments à l'unité en officine

En septembre 2013, la Ministre de la Santé annonçait le projet de développer la dispensation à l'unité (DU) des médicaments au sein des pharmacies d'officine [115] . Il s'agissait principalement de répondre au problème de l'automédication des patients. La ministre soulève que la quantité de médicaments conservée à domicile était de l'ordre de « 1,5 kg de médicaments par français » du fait d'une quantité de médicaments conditionnée et délivrée au patient supérieure à la quantité nécessaire pour couvrir la durée du traitement.

Cette annonce avait laissé place à une vive réaction des représentants des pharmaciens. Monsieur Gilles Bonnefond, président de l'Union Syndical des Pharmaciens d'Officine, avait émis des doutes quant aux difficultés logistiques occasionnées ainsi que le risque de perte de traçabilité et des informations (risques de somnolence, contre-indications, modalités de conservation) obligatoirement fournies par le conditionnement. De plus, monsieur Patrick Errard, président de la fédération de l'industrie pharmaceutique (Leem), avait objecté que le gaspillage n'était pas le fait du conditionnement du médicament mais d'une mauvaise observance du traitement par le patient. Il jugeait que la promotion de l'éducation des patients et de la lutte contre le mésusage serait plus efficace pour lutter contre le gaspillage.

Face à ces réactions ainsi que dans le but d'évaluer les modalités de mise en œuvre de ce nouveau dispositif, le projet d'une expérimentation était voté et inscrit au titre de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 de financement de la sécurité sociale pour 2014 [116].

Cette expérimentation portait sur la classe médicamenteuse des antibiotiques. Deux arguments avaient orienté ce choix :

- Les antibiotiques représentent une part importante de l'ensemble des médicaments gardés en stock chez les patients (de l'ordre de 20 %) ;
- Comme vu précédemment, il y a un enjeu important lié au mauvais usage des antibiotiques car c'est un facteur important d'émergence de résistances bactériennes.

Trois textes réglementaires relatifs à cet article étaient par la suite publiés :

- Le décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques [117].

- L'arrêté du 15 septembre 2014 fixant la liste des médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et faisant l'objet de l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les officines de pharmacie en application de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 [118].
- L'arrêté du 3 octobre 2014 fixant la liste des régions participant à l'expérimentation de la délivrance à l'unité des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques dans des officines de pharmacie en application du précédent décret. On trouve en annexe du décret le protocole de recherche qui présente les différents objectifs et méthodologies [119] .

Cette mesure visait des objectifs touchant la santé publique et l'économie de la santé [119] :

- Faciliter l'observance des antibiothérapies et diminuer l'utilisation postérieure d'antibiotiques par les patients eux-mêmes ou par d'autres membres du foyer ;
- Diminuer le nombre d'unités non consommées à recycler ou rejetées dans l'environnement, et ainsi diminuer l'émergence des résistances bactériennes aux antibiotiques ;
- Abaisser le volume d'antibiotiques dispensés pour permettre des économies de remboursement à l'Assurance Maladie.

L'expérimentation préalable à cette mesure avait pour but d'évaluer l'impact de la dispensation à l'unité à travers différents indicateurs tels que l'acceptabilité de la mesure par les patients et les pharmaciens, les volumes d'antibiotiques dispensés, l'observance du traitement et l'organisation des pharmacies.

Ainsi durant un an, entre novembre 2014 et novembre 2015 [120], cette expérimentation a été conduite dans 4 régions (Ile-De-France, Limousin, Lorraine et Provence-Alpes-Côte-d'Azur [119]), sur la base du volontariat des officines.

Au total, 100 pharmacies ont participé à l'étude, comprenant [120] :

- 25 pharmacies « témoins » n'ayant pas modifiées leur pratique de dispensation habituelle ;
- 75 pharmacies « expérimentatrices » pratiquant la dispensation à l'unité.

L'inclusion des patients aux enquêtes s'était déroulée au cours de 3 périodes de 4 semaines consécutives.

Trois enquêtes permettaient d'évaluer l'expérimentation [119] :

- Une « fiche pharmacie » remplie au cours du premier mois du dispositif (octobre 2014) et correspondant au recueil des caractéristiques de la pharmacie participante (pharmacie « témoin » et « expérimentatrice ») ;
- Une enquête « personnel de la pharmacie » dans le but de mieux évaluer la charge de travail et les difficultés organisationnelles induites par la délivrance à l'unité ;
- Une enquête « patient ».

Elle concernait des patients de plus de 18 ans pour lesquels il avait été prescrit des antibiotiques figurant sur la liste des antibiotiques faisant objet de l'expérimentation à l'unité (présentée dans l'arrêté du 15 septembre 2014 [118]). Le mode de recrutement était identique dans une pharmacie témoin et expérimentatrice.

La pharmacie témoin avait pour rôle de proposer au patient éligible de répondre à un questionnaire sur son attitude concernant l'utilisation et la délivrance d'antibiotiques. Il n'était jamais fait mention du dispositif de « dispensation à l'unité ».

La pharmacie expérimentatrice proposait également au patient éligible de répondre à un questionnaire sur son attitude vis-à-vis de l'utilisation et de la délivrance des antibiotiques à l'unité cette fois. Ensuite, il lui était proposé la dispensation à l'unité de son traitement. Enfin, un suivi était réalisé auprès de ce patient qui était contacté par téléphone quelques jours après la fin de son traitement par un enquêteur de l'Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

Dans tous les cas, l'INSERM avait fourni des registres aux pharmacies participantes. Ceux-ci étaient complétés par les pharmacies elles-mêmes. Elles y enregistraient notamment les coordonnées des patients qui avaient accepté de participer mais également les cas de refus.

Les modalités de mise en œuvre de la dispensation par le pharmacien étaient précisées dans le décret du 15 septembre 2014 [118] :

- Obtenir le consentement écrit du patient ;
- Remettre la notice présente dans l'emballage initiale de l'antibiotique ;
- Remettre l'antibiotique dans un nouveau conditionnement comportant : le nom et le prénom du patient, le nom, le dosage et la forme pharmaceutiques de la spécialité, la posologie, les recommandations d'utilisation, le numéro d'enregistrement à

l'ordonnancier, la durée de traitement, la date limite d'utilisation, les coordonnées de l'officine.

Les modalités de facturation étaient aussi précisées dans ce décret. Le pharmacien devait établir le prix de vente du traitement selon le nombre d'unités d'antibiotiques délivrées et sur la base du prix de vente de la spécialité. A cela, s'appliquait la franchise de 50 centimes par boîte de médicament quel que soit le nombre d'unités délivrées.

L'INSERM publia les résultats de l'expérimentation dans la revue en accès libre PLOS One le 19 septembre 2017 [120].

Les résultats présentés étaient les suivants [121] :

- 80 % des patients s'étant présentés avec une ordonnance d'antibiotiques relevant de ceux concernés par l'expérimentation avaient accepté la délivrance à l'unité.
- Un déconditionnement de spécialité avait été nécessaire pour 60% des patients participants à la délivrance à l'unité. Au total, une diminution de 10% des volumes d'antibiotiques délivrés avait été observée par rapport à une vente traditionnelle.
- De plus, ce dispositif aurait eu un impact favorable sur le problème des comprimés mal recyclés. En effet, 13% des patients ayant participé à la dispensation à l'unité ont déclaré mal jeter les résidus de médicaments qu'ils leur restaient lors d'une dispensation habituelle (chiffre comparable aux déclarations des patients faisant partis du groupe témoin).
- Enfin, une amélioration du suivi de la prescription par le patient avait été déclarée lors des entretiens téléphoniques.

Les conclusions [120] présentées dans le rapport étaient donc plutôt favorables. Des bénéfices avaient été constatés en termes de diminution de nombre de comprimés à rembourser ainsi que d'un point de vue environnemental avec une diminution de comprimés non recyclés par le patient car non délivrés. Le rapport soulignait aussi une amélioration inattendue de l'observance du traitement par le patient ce qui représentait un bénéfice à la fois en termes de santé individuelle et publique.

Des limites aux résultats délivrés dans cette étude ont pourtant été mises en évidence [122]. D'une part, l'amélioration de l'observance qui a été conclue n'est basée que sur la déclaration des patients. D'autre part, il n'a pas été démontré de bénéfices environnementaux sur le long terme. Enfin, il n'a pas été présenté de résultats concernant

l'impact économique de la dispensation à l'unité sur les dépenses de médicaments ainsi que concernant l'impact sur la charge de travail des officinaux ou encore leur rémunération. Interrogé par l'Agence France Presse à l'époque de cette publication, le Ministère de la Santé avait déclaré ne pas avoir encore officialisé les résultats de l'expérimentation dans l'attente de la diffusion d'un rapport parlementaire.

Il faudra attendre 2020 pour que le sujet de la dispensation à l'unité soit de nouveau d'actualité avec la loi 2020-105 du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire et l'inscription à l'article L5123-8 du CSP [123] de la dispensation à l'unité pour certains médicaments à l'officine quand la forme pharmaceutique « le permet ». Les modalités de liste des spécialités concernées ainsi que les modalités de conditionnement, étiquetage, information et traçabilité restent à fixer par décret. La mesure devra rentrer en vigueur au plus tard pour le 1^{er} janvier 2022.

Partie 3 : Encadrement de la prescription et de la délivrance des antibiotiques

Parmi les actions à conduire pour lutter contre l'antibiorésistance, les programmes internationaux et nationaux préconisent l'encadrement de la prescription et la dispensation des antibiotiques comme un élément clé de leur bon usage. Les différents outils disponibles pour cet encadrement ont été recensés.

Chapitre 1 Classification des antibiotiques

Section I Classifications internationales

A - Liste des antimicrobiens d'importance critique ou liste CIA (Critically Important Antimicrobials)

Depuis 2005, l'OMS fournit la liste des antimicrobiens d'importance critique également appelée liste CIA (Critically Important Antimicrobials) qui répartit les antimicrobiens en trois catégories selon leur importance en médecine humaine. Bien qu'elle évoque dans son titre les antimicrobiens, cette liste se limite pour le moment aux antibiotiques et n'inclut pas de médicaments antiviraux ou antiparasitaires. Son objectif est de contribuer à la gestion des risques de résistance bactérienne en incitant à une consommation prudente des antimicrobiens, notamment ceux jugés comme d'importance critique, tant en médecine humaine qu'animale. Elle s'inscrit donc dans une démarche globale selon le modèle « One Health ». La liste CIA est régulièrement mise à jour. La 6^{ème} révision est la dernière publiée et date de novembre 2018 (figure 15). [124]

La rédaction de la liste se base sur deux critères permettant de hiérarchiser les classes d'antibiotiques selon leur importance [125] :

- Critère 1 : Classe d'antibiotique qui constitue la seule ou l'une des rares options thérapeutiques disponibles pour soigner les infections bactériennes graves chez l'homme.
- Critère 2 : Classe d'antibiotiques utilisée pour traiter des infections humaines dues :
1) à des bactéries qui peuvent être transmises à l'homme à partir de sources non humaines ou, 2) à des bactéries qui peuvent acquérir des gènes de résistance de sources non-humaine.

A partir de ces critères ont été définies trois classes d'antibiotiques:

- **Critically Important Antimicrobials (CIA)** (Antibiotiques d'importance critique) : rassemblant à la fois les critères 1 et 2.
- **Highly Important Antimicrobials** (Antibiotiques d'importance élevée) : présentant soit le critère 1, soit le critère 2.
- **Important Antimicrobials** (Antibiotiques importants) : ne présentant aucun des deux critères.

Dans le cas de la classe des antibiotiques « d'importance critique », des facteurs de priorités permettent une hiérarchisation pour cibler les stratégies selon l'urgence à agir rapidement. Ces trois facteurs sont les suivants :

- Facteur de priorité 1 (P1) : Nombre élevé de personnes dans la communauté ou dans certaines populations à haut risque (par exemple les patients hospitalisés atteints d'infections graves) touchées par des **maladies pour lesquelles les choix d'antimicrobiens sont très limités**.
- Facteur de priorité 2 (P2) : **Utilisation très fréquente de la classe d'antimicrobiens** pour une indication quelconque en médecine humaine ou dans certains groupes à haut risque (par exemple patients hospitalisés atteints d'infections graves), puisqu'une telle utilisation peut favoriser la sélection d'une résistance.
- Facteur de priorité 3 (P3) : Classe d'antimicrobiens utilisée dans le traitement d'infections humaines pour lesquelles il existe déjà de **nombreuses preuves d'une transmission de bactéries résistantes ou de gènes de résistances** à partir de sources non humaines.

		Classe d'antimicrobiens	Critères / Facteur de priorité (Oui=●)					
		ANTIMICROBIENS D'IMPORTANCE CRITIQUE	C1	C2	P1	P2	P3	
Antimicrobiens médicalement importants		<i>D'importance critique</i>						
		<i>Les plus prioritaires</i>						
		Les plus prioritaires	Céfalosporines (3 ^e , 4 ^e et 5 ^e générations)	●	●	●	●	●
			Glycopeptides	●	●	●	●	●
			Macrolides et kétolides	●	●	●	●	●
			Polymyxins	●	●	●	●	●
			Quinolones	●	●	●	●	●
		<i>Hautement prioritaires</i>						
			Aminosides	●	●		●	●
			Ansamycines	●	●	●	●	
			Carbapénèmes et autres pénèmes	●	●	●	●	
			Glycylcyclines	●	●	●		
			Lipopeptides	●	●	●		
			Monobactames	●	●	●		
			Oxazolidinones	●	●	●		
			Pénicillines (anti-Pseudomonas)	●	●		●	
			Pénicillines (aminopénicillines)	●	●		●	●
			Pénicillines (aminopénicillines avec inhibiteurs de β-lactamases)	●	●		●	●
			Dérivés d'acide phosphonique	●	●	●	●	
			Médicaments antituberculeux / autre infections mycobactériennes	●	●	●	●	
<i>Hautement importants</i>		ANTIMICROBIENS HAUTEMENT IMPORTANTS	C1	C2	P1	P2	P3	
			Phénicols		●	NA		
			Céfalosporines (1 ^e et 2 ^e générations) et céphamycines		●			
			Lincosamides		●			
			Pénicillines (amidinopénicillines)		●			
			Pénicillines (antistaphylococciques)		●			
			Pénicillines (spectre étroit)		●			
			Acides pseudomoniques		●			
			Riminoferazines	●				
			Stéroïdes antibactériens		●			
			Streptogramines		●			
			Sulfamidés, inhibiteurs de la dihydrofolate réductase et associations		●			
			Sulfones	●				
	Tétracyclines	●						
<i>Importants</i>		ANTIMICROBIENS IMPORTANTS	C1	C2	P1	P2	P3	
			Aminocyclitols			NA		
			Peptides cycliques					
			Dérivés du nitrofurane					
			Nitroimidazoles					
			Pleuromutilines					

Figure 15 : Liste OMS des antibiotiques d' importance critique pour la médecine humaine, 6e révision (novembre 2018) [124]

B - Classification AWaRe

Dans le cadre de l'actualisation de la liste des médicaments essentiels en 2017, l'OMS a proposé une classification des antibiotiques en trois groupes : « **Access** », « **Watch** » et « **Reserve** » [126] [127] .

Le groupe **Access** comporte des antibiotiques utilisés en première ou seconde intention pour le traitement de 21 pathologies les plus courantes ou les plus graves, notamment l'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique, la doxycycline et le cotrimoxazole.

Le groupe **Watch** correspond aux antibiotiques à utiliser pour des pathologies spécifiques, de façon contrôlée et inclut les céphalosporines de troisième génération, les carbapénèmes, les fluoroquinolones et les glycopeptides.

Enfin, le groupe **Reserve** comporte les antibiotiques de dernier recours comme les céphalosporines dites de 4^{ème} génération, la fosfomycine et la colistine.

L'OMS encourage l'utilisation de l'index AWaRe pour exprimer la part d'utilisation de chacun des groupes d'antibiotiques, avec un objectif d'au moins 60% d'utilisation d'antibiotiques du groupe Access.

Section II Classification française

A - Liste ANSM 2013

1 - Contexte de mise en œuvre et principes généraux

En novembre 2013, l'ANSM diffusait un rapport portant sur les antibiotiques critiques [128]. Ce document a été produit sur demande de la DGS dans le cadre du Plan National 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques. Il résulte du travail d'un groupe multidisciplinaire d'experts parmi lesquels des infectiologues, microbiologistes, pharmacologues [...] issus des secteurs de ville et hospitalier et répartis sur l'ensemble du territoire national.

Il s'agissait de répondre à trois objectifs :

- Identifier et lister les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes ;
- Lister les antibiotiques pouvant être utilisés dans les situations de dernier recours ;
- Donner une liste nationale d'antibiotiques dont la prescription et la délivrance devraient faire l'objet d'un encadrement spécifique.

La classification AWaRe n'ayant pas encore été définie, cette expertise a pris en compte la classification CIA préexistante de l'OMS. Toutefois, il était souligné dans le rapport que l'approche de l'OMS accordait trop d'importance aux infections d'origine vétérinaire, en cohérence avec la démarche globale « One Health ». Ainsi la classe pharmaceutique des pénèmes n'était pas retrouvée classée comme antibiotiques critiques (classe *CIA*). C'est pourquoi le groupe d'experts avait considéré préférable de prioriser les actions à mener en tenant compte de l'impact sur la santé humaine.

L'autre particularité de la classification française c'est qu'elle n'intégrait pas les antituberculeux. Le groupe avait en effet jugé que cette problématique devrait être traitée spécifiquement.

2 - Catégorie 1 : Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances

Le principe général est qu'il est admis que tous les antibiotiques sont susceptibles de générer des résistances bactériennes. Toutefois, il existe des critères pour déterminer les molécules induisant une forte pression de sélection.

Le premier à prendre en compte est l'impact de l'antibiotique sur le **remaniement des flores commensales de l'organisme**. Comme déjà évoqué, la sélection de bactéries résistantes peut se produire selon un mécanisme direct, au sein d'un foyer infectieux, ou bien de manière indirecte, au sein de la flore commensale. Le second cas est celui qui nécessite le plus de vigilance. En effet, la sélection bactérienne au sein d'un foyer infectieux ne touche généralement qu'une seule espèce bactérienne, ne concerne qu'un faible nombre de bactéries (de l'ordre de 10^8 à 10^{10}) et seules les personnes infectées sont à considérer. Dans le cas d'un phénomène de sélection se produisant au sein des flores commensales, c'est plusieurs centaines d'espèces de bactéries différentes qui sont concernées, le nombre de bactéries impliquées est bien plus important (potentiellement de l'ordre de 10^{14}). Les mécanismes aboutissant à ces résistances sont multiples et divers. C'est pourquoi cette première catégorie inclut des antibiotiques ayant un fort potentiel générateur de résistance sur les flores commensales.

Il a également été démontré à travers différentes études énoncées dans le rapport, que les antibiotiques ayant un **profil d'action plutôt anti-anaérobie** seraient ceux qui seraient les plus générateurs de résistance. En ce sens, l'association amoxicilline – acide clavulanique peut être scientifiquement catégorisée comme antibiotique particulièrement générateur de résistance. Le rapport a soulevé toutefois la difficulté d'encadrer la prescription et la délivrance d'un tel médicament si l'on prend en compte sa large utilisation en pratique dans

la population générale, tant en secteur de ville qu'à l'hôpital. En comparaison, les associations pipéracilline – tazobactam et tircacilline – acide clavulanique partagent le même profil d'action anti-anaérobie. Or, ces spécialités sont bien moins employées dans la pratique ce qui rend leur utilisation moins problématique. Ainsi le groupe d'experts n'a pas jugé nécessaire de les intégrer dans la liste de surveillance et d'encadrement.

Au-delà de ces deux critères principaux, d'autres ont été mentionnés dans le rapport :

- Les propriétés pharmacologiques de l'antibiotique et en particulier la **diffusion biliaire** : il est démontré que plus l'antibiotique est excrété par voie biliaire, plus l'impact sur la flore colique est important. Cette problématique concerne en particulier la ceftriaxone, potentiellement plus génératrice de résistance que la céfotaxime car excrétée par voie biliaire de manière plus importante que cette dernière.
- La **voie d'administration** : il est fortement suspecté que les céphalosporines prises par voie orale (en particulier les C3G) auraient un impact plus délétère sur les flores commensales que les céphalosporines injectables.
- La **bonne utilisation des antibiotiques** : la posologie et de la durée d'utilisation doivent respecter les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque antibiotique, de manière à garantir la dose cible pour la bactérie spécifique.

Le rapport reconnaît que les deux principaux critères de détermination d'une forte pression de sélection d'un antibiotique sont l'impact de l'antibiotique sur la flore commensale et le profil d'action anti-anaérobie de la molécule.

Ainsi la **liste des antibiotiques particulièrement générateurs de résistance** proposée était la suivante :

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

3 - Catégorie 2 : Antibiotiques de derniers recours

Il s'agit essentiellement d'antibiotiques à **usage hospitalier**.

Le plus souvent, il s'agit de molécules de **dernière ligne de traitement sans autre alternative thérapeutique** dans le cadre de pathologies graves, notamment d'infections à bactéries multirésistantes mais dont la sensibilité pour l'antibiotique « de dernier recours » est conservée et a été documentée.

Se trouvent aussi dans cette catégorie des antibiotiques ayant une action spécifique nécessitant une **surveillance particulière**. Ils ne seront généralement pas prescrits en première intention sauf dans des cas précis limitant l'utilisation des autres lignes thérapeutiques ou bien d'infections graves.

La liste 2013 des antibiotiques de derniers recours est donnée selon le type de bactéries qu'ils visent :

Vis à vis des cocci à Gram positif :

- **daptomycine**
- **linézolide**

Vis à vis des bactéries à Gram négatif :

- **colistine injectable**
- **tigécycline**
- **pénèmes**
- **fosfomycine injectable**
- **phénicolés**
- **témocilline** (*en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale*)

Le rapport soulignait l'enjeu d'assurer la disponibilité de marché de ces spécialités.

4 - Catégorie 3 : Antibiotiques dont la prescription et la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques

Cette dernière catégorie intègre à la fois des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances issus de la catégorie 1 et des antibiotiques de derniers recours de la catégorie 2.

- **association amoxicilline-acide clavulanique**
- **céphalosporines** : plus grande préoccupation pour les spécialités advoie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporogénérations ; préoccupation pour la ceftriaxone
- **fluoroquinolones**
- **daptomycine**
- **linézolide**
- **colistine injectable**
- **tigécycline**
- **pénèmes**
- **fosfomycine injectable**
- phénicolés
- *témocilline (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale)*

B - Révision 2015 de la liste ANSM

En 2015, l'ANSM a publié une **réactualisation** du premier rapport d'expertise [129]. Ce travail s'est basé sur les nouvelles AMM accordées à des antibiotiques ainsi que sur l'évolution de l'épidémiologie et des données relatives aux ventes et aux consommations d'antibiotiques. La principale modification qui a été faite est le **retrait de la catégorie 3** « Antibiotiques dont la prescription et la dispensation doivent être contrôlées par des mesures spécifiques ». Le motif de cette suppression était que l'ANSM ne peut intervenir, selon son champ de compétence, sur les aspects de Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) relatives à l'encadrement des antibiotiques. Ces modalités sont décidées par le Ministère chargé de la Santé qui tient compte des avis donnés par le rapport de l'ANSM. L'avis issu du rapport est basé sur une approche scientifique et ne tient pas compte des éléments de faisabilité, de moyens et de délais. Ainsi pour éviter toute confusion sur son rôle, l'ANSM a préféré supprimer cette catégorie lors de la révision.

1 - Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

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

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

Les modifications apportées :

- Ajout de la catégorie « autre céphalosporines » ;
- Déplacement de la témocilline : suppression de la catégorie 2 pour une mention en catégorie 1, avec pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie.

2 - Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

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

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- fosfomycine injectable
- phénicolés
- témocilline*

*potentiellement particulièrement générateur de résistances bactériennes

- tigécycline

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

- fosfomycine injectable

**Particulièrement générateurs de résistances bactériennes

Les modifications apportées :

- Ajouts de : tédizolide, glycopeptides ;
- Précision pour glycopeptides et pénèmes : ** particulièrement générateurs de résistances bactériennes ;
- Déplacement de la témocilline : suppression de la catégorie 2 pour une mention en catégorie 1.

Chapitre 2 Encadrement réglementaire des antibiotiques en France

Section I Règles de prescription et de délivrance des antibiotiques

A - Régime des médicaments à prescription obligatoire

D'après l'article R. 5132-1 du Code de la Santé Publique (CSP) [130], certains médicaments peuvent contenir une ou plusieurs **substances vénéneuses** les rendant soumis à prescription obligatoire avec un encadrement des conditions de prescription, détention et délivrance. Ces médicaments sont classés par arrêté parmi les listes I ou II, ou comme stupéfiants.

Selon l'article L. 5132-6 du CSP [131], « les listes I et II comprennent :

- Les médicaments susceptibles de présenter **directement ou indirectement un danger pour la santé** ;
- Les médicaments à usage humain contenant des substances dont **l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale** ;
- Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects. »

Les antibiotiques appartiennent tous à la catégorie de la liste I qui comprend « les substances ou préparations, et les médicaments et produits présentant les **risques les plus élevés** pour la santé ». Il s'agit donc du mode d'encadrement réglementaire du médicament le plus complet afin d'en éviter son mésusage et les conséquences qu'il implique sur la santé.

1 - Dispositions communes

Des dispositions communes de réglementation s'appliquent pour tous les médicaments de prescription médicale obligatoire, qu'il s'agisse de médicaments de liste I ou II, ou de stupéfiants.

a - Prescription

Seuls certains professionnels de santé sont habilités à prescrire ces médicaments.

Tout d'abord les **médecins** qui selon leur code de déontologie et notamment l'article R. 4127-8 du CSP [132] sont « libres » de leurs prescriptions « dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science ». Ils ont donc la **possibilité de prescrire tous les antibiotiques et la responsabilité de le faire en accord avec les données scientifiques**. Toutefois, le droit de prescription peut être limité pour certains médicaments dont la prescription est réservée à certains spécialistes ou à des praticiens hospitaliers. Ceux-ci sont alors classés comme « médicaments à prescription restreinte ».

Les **chirurgiens-dentistes**, d'après l'article L4141-2 du CSP [133], « peuvent prescrire tous les [...] produits [...] nécessaires à l'exercice de l'art dentaire ». Ils ont donc la **possibilité de prescrire des antibiotiques tant que l'infection est en lien avec leur domaine de compétence**.

Les **sages-femmes** ont également la possibilité de prescrire des médicaments. Ce droit est limité à une « **liste des classes thérapeutiques ou médicaments autorisés** aux sages-femmes pour leur usage professionnel ou leur prescription auprès des femmes fixé par arrêté » [134]. Concernant les antibiotiques, leur droit de prescription est limité aux :

- Antibiotiques par voie orale utilisés dans le traitement curatif de première ligne des cystites et bactériuries asymptomatiques chez la femme enceinte selon les recommandations officielles en vigueur.
- Antibiotiques par voie orale ou parentérale en prévention d'infections materno-fœtales chez la femme enceinte, selon les recommandations officielles en vigueur.

La rédaction des ordonnances de prescription de ces médicaments est réglementée. Les mentions figurant dans le tableau 9 doivent être indiquées de manière lisible.

Tableau 9 : Mentions obligatoires devant être indiquées sur une ordonnance de médicament

[135]

Domaine	Mentions obligatoires
Prescripteur	<ul style="list-style-type: none"> - Noms et prénoms, qualité, et le cas échéant, le titre, ou la spécialité du prescripteur, son identifiant lorsqu'il existe ; - Adresse professionnelle en précisant la mention « France », coordonnées téléphoniques précédées de l'indicatif international « +33 », adresse électronique - Signature et date à laquelle l'ordonnance a été rédigée - Pour les médicaments à prescription hospitalière ou pour les médicaments à prescription initiale hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé
Ordonnance	<ul style="list-style-type: none"> - Dénomination du médicament ou principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune (DCI), posologie et mode d'emploi - Durée de traitement ou nombre d'unités de conditionnement - Le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription
Malade	<ul style="list-style-type: none"> - Noms et prénoms, sexe, date de naissance et, si nécessaire, taille et poids

b - Délivrance

La délivrance de médicaments relevant des listes I et II et de médicaments classés comme stupéfiants [136] est réalisée par les pharmaciens sur présentation d'une ordonnance ou sur commande à usage professionnel pouvant provenir, comme vu précédemment, d'un médecin, d'un chirurgien-dentiste, d'une sage-femme (ou d'un vétérinaire pour la médecine vétérinaire, hors du champ de ce travail).

La **trace de l'exécution** d'une ordonnance de médicament [137] doit être enregistrée immédiatement par tout système approprié qui doit permettre, le cas échéant, une édition

immédiate à la demande de toute autorité de contrôle. De plus, ce système ne doit permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Ces enregistrements sont **associés à un numéro d'ordre** différent et mentionnent [138] :

- 1° Le nom et l'adresse du prescripteur ou de l'auteur de la commande et, selon le cas :
 - a) Le nom et l'adresse du malade ;
 - b) Le nom et l'adresse du détenteur du ou des animaux ;
 - c) La mention : "Usage professionnel" ;
- 2° La date de délivrance ;
- 3° La dénomination ou la formule du médicament ou de la préparation ;
- 4° Les quantités délivrées ;
- 5° Pour un médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription hospitalière ou dans celle des médicaments à prescription initiale hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé et le nom du prescripteur ayant effectué la prescription ou la prescription initiale ;
- 6° Pour un médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes, la spécialité du prescripteur.

Ces enregistrements doivent être conservés pendant une durée de dix ans et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle pendant la durée prescrite.

Une fois l'ordonnance exécutée, les mentions suivantes y sont apposées : le timbre de l'officine, le ou les numéros d'enregistrement, la date d'exécution, les quantités délivrées [139].

c - Détention

Les médicaments mentionnés qui sont soumis à prescription médicale obligatoire doivent être détenus dans un endroit où les personnes étrangères à l'établissement n'ont pas librement accès [140] .

2 - Dispositions spécifiques aux médicaments de classe I et II

a - Prescription

Pour les médicaments de classe I et II, la prescription ne peut être d'une durée de traitement supérieure à **douze mois** (sauf dans le cas de « certains médicaments, substances psychotropes ou susceptibles d'être utilisées pour leur effet psychoactif » où cette durée peut être **réduite**) [141].

b - Délivrance

Les pharmaciens ne sont autorisés à effectuer la première délivrance de ces médicaments que sur présentation d'une ordonnance datant de **moins de trois mois**.

En ce qui concerne le renouvellement de délivrance :

- Dans le cas d'un médicament de liste I, celui-ci est **possible uniquement sur mention écrite** par le prescripteur qui indique le nombre de renouvellement ou la durée de traitement ;
- Dans le cas d'un médicament de liste II, celui-ci **peut être renouvelée si le prescripteur ne l'a pas expressément interdit**.

Dans tous les cas, le ou les renouvellements doivent être réalisé(s) dans le respect de la limite légale du délai de traitement [142].

Le tableau 10 ci-dessous synthétise les différences d'encadrement qui existent entre médicaments de liste I et II.

Tableau 10 : Synthèse comparative des modalités d'encadrement entre médicaments de liste I et II

CATEGORIE	PRESCRIPTION	DELIVRANCE	RENOUVELLEMENT
Liste I	Prescription médicale obligatoire <u>Durée maximum de l'ordonnance :</u> 12 mois (sauf cas particuliers)	<u>Délai de 1^{ère} délivrance :</u> 3 mois Par fraction de 28 jours sauf certains médicaments de pathologies chroniques et contraceptifs (3 mois)	Non renouvelable sauf mention contraire du prescripteur « à renouveler <i>n fois</i> »
Liste II	Prescription médicale obligatoire <u>Durée maximum de l'ordonnance :</u> 12 mois	<u>Délai de 1^{ère} délivrance :</u> 3 mois Par fraction de 28 jours	Renouvelable sauf mention expresse du prescripteur « à ne pas renouveler »

B - Réglementation des médicaments à prescription restreinte

En complément de l'encadrement précédent, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament peut le classer dans une ou plusieurs catégories de médicaments soumis à une prescription médicale restreinte [143] :

- Médicament réservé à l'usage hospitalier ;
- Médicament à prescription hospitalière ;
- Médicament à prescription initiale hospitalière ;
- Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes ;
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Les antibiotiques les plus récents auxquels nous nous intéresserons par la suite sont concernés par les catégories de médicament « **Réservé à l'usage hospitalier** » ou « **Soumis à prescription hospitalière** » dont nous allons détailler les modalités.

C - Médicament réservé à l'usage hospitalier

Selon l'article R5121-82 du CSP [144], il s'agit d'un médicament qui présente des « contraintes techniques d'utilisation » ou qui pour des « raisons de sécurité d'utilisation » nécessite « que le traitement s'effectue sous hospitalisation ou dans un environnement hospitalier » .

Cela implique des restrictions au niveau de [145] :

- La **prescription** du médicament qui est réservée :
 - à un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme [...] exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi que dans un groupement de coopération sanitaire autorisé [...] à assurer les missions d'un établissement de santé ;
 - à un médecin [...] dans le cadre strict de l'activité qu'il exerce dans une installation de chirurgie esthétique autorisée ;
 - dans les établissements publics de santé, à toute autre personne habilitée à prescrire, agissant sous la responsabilité d'un responsable de pôle [...] ;
- La **dispensation** du médicament qui est réservée aux **pharmacies à usage intérieur** de ces établissements ;
- **L'administration** du médicament qui ne peut être effectuée que **dans le cadre d'une hospitalisation ou d'une prise en charge au sein de ces établissements** ou au domicile du patient dans le cadre d'une activité d'hospitalisation à domicile ou de dialyse à domicile.

D - Médicament à prescription hospitalière

D'après l'article R5121-84 du CSP [146], la prescription restreinte au milieu hospitalier d'un médicament est justifiée :

- Soit parce le diagnostic et le suivi des maladies qu'il traite nécessite d'être effectués dans des établissements disposant de moyens adaptés à ces fins,

- Soit à cause de ses caractéristiques pharmacologiques, de son degré d'innovation ou pour tout autre motif de santé publique qui le nécessite également.

En conséquence, la prescription du médicament est réservée [147] :

- A un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme [...] exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi que dans un groupement de coopération sanitaire autorisé [...] à assurer les missions d'un établissement de santé, ou [le cas échéant] dans un établissement de transfusion sanguine [...], dans un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie ou dans un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic ;
- A un médecin dans le cadre strict de l'activité qu'il exerce dans une installation de chirurgie esthétique dûment autorisée ;
- Dans les établissements publics de santé, à toute autre personne habilitée à prescrire agissant sous la responsabilité d'un responsable de pôle [...]

Cette restriction est alors mentionnée dans l'AMM du médicament. Celle-ci peut également prévoir « que, pendant tout ou partie du traitement, il doit être administré au cours d'actes de soins ou de diagnostic effectués, sans hospitalisation, dans un établissement de santé ou un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités » [148].

Le tableau 11 ci-dessous synthétise les modalités d'encadrement des médicaments réservés à l'usage hospitalier et à prescription hospitalière.

Tableau 11 : Synthèse comparative des modalités d'encadrement entre médicament réservés à l'usage hospitalier et médicaments à prescription hospitalière [149]

Médicament de prescription restreinte	Prescription initiale	Renouvellement de prescription	Dispensation	Administration
Réservé à l'usage hospitalier	Médecin hospitalier	Médecin hospitalier	Pharmacie à usage intérieur	Réservé aux seuls malades hospitalisés
Prescription hospitalière			Officine <u>ou</u> Pharmacie hospitalière* ou Officine <u>et</u> Pharmacie hospitalière	Ville ou Hôpital
* si inscrit sur la liste de rétrocession				

En conclusion, plusieurs classifications des antibiotiques ont été élaborées au cours des quinze dernières années : classification CIA et AWaRe au niveau international et liste des antibiotiques critiques en France. Elles constituent des guides pour contrôler la prescription et l'utilisation des antibiotiques. De plus, en France les antibiotiques sont catégorisés comme médicament de liste I et, comme nous venons de le voir, cela représente l'encadrement le plus important des médicaments en France. Un échelon supérieur d'encadrement peut s'appliquer avec la possibilité de restreindre la prescription et l'utilisation de ces produits au domaine hospitalier.

Chapitre 3 Encadrement des nouveaux antibiotiques commercialisés en France depuis 2013

A l'heure actuelle, le nombre de nouveaux antibiotiques commercialisés sur le marché demeure faible. Or, la mise à disposition pour les professionnels de santé de nouvelles molécules innovantes est un enjeu important face à la menace d'un manque de solutions thérapeutiques en lien avec l'émergence des résistances bactériennes.

Dans cette partie, nous allons recenser et décrire les nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013 sur le marché français. Cela permettra de faire un état des lieux sur l'intérêt de ces nouveaux médicaments ainsi que l'encadrement mis en place autour de leur utilisation.

Section I Présentation des nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013

A - Méthodologie d'élaboration du tableau de présentation des nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013

Pour présenter les caractéristiques des nouveaux antibiotiques commercialisés, les bases de données suivantes ont été consultées :

- la Base de Données Publique des médicaments [150] ;
- le Répertoire des médicaments de l'ANSM [151] .

Dans ce tableau 12, les antibiotiques sont désignés à la fois selon leur **nom commercial** et leur **Dénomination Commune Internationale (DCI)** ainsi que par leur position dans la **classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC)**.

- La **classification ATC** [152] est un système de classification promu par l'OMS. Elle organise les substances actives selon cinq niveaux hiérarchiques :
 - Niveau 1 : Organe ou système d'action du médicament. Ce niveau comprend 14 principaux groupes au total.
 - Niveau 2 : Sous-groupe thérapeutique.
 - Niveau 3 : Sous-groupe pharmacologique.
 - Niveau 4 : Groupe chimique.
 - Niveau 5 : Substance chimique.

A titre d'exemple, le code ATC de l'Amoxicilline est J01CA04 :

- **J** : Anti-infectieux d'action systémique
- **J01** : Antibiotiques d'action systémique
- **J01C** : Bêtalactamines, pénicillines
- **J01CA** : Pénicillines à spectre étendu
- **J01CA04** : Amoxicilline

Identifier le classement ATC permet d'observer l'orientation des classes pharmacologiques des nouveaux antibiotiques qui sont mis sur le marché.

Les informations concernant les codes ATC sont disponibles depuis la page ATC/DDD Index du site de l'OMS : https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Les antibiotiques ont été classés selon leur **date de commercialisation** et la **date d'obtention de leur AMM**. Leurs **conditions de dispensation** (médicament de réserve hospitalière, prescription hospitalière obligatoire) ont également été renseignées. Il est à noter, comme vu précédemment, que les antibiotiques sont des médicaments de liste I.

La ou les **indications thérapeutiques** de chacun d'eux ont également été reportées tel qu'on les retrouve au paragraphe 4.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour identifier d'éventuelles conditions complémentaires concernant la prescription.

Enfin, les **avis donnés par la commission de la transparence de la HAS** sont présentés avec un suivi chronologique en commençant par les avis rendus dans le cadre de la demande initiale de prise en charge et leur évolution dans le temps, notamment dans le cas d'extension d'indication thérapeutique.

Rappelons que l'avis de la commission de la transparence porte sur [54] [153] :

- Le **Service Médical Rendu (SMR)** qui permet d'apprécier le bien-fondé de la prise en charge et de l'agrément à l'usage des collectivités. Il existe plusieurs niveaux de SMR : important, modéré ou faible (mais justifiant un remboursement) et insuffisant. Dans le cas d'un médicament jugé comme présentant un niveau de SMR insuffisant, il sera recommandé de ne pas le soumettre au remboursement. L'évaluation du niveau de SMR est fondée sur des données médicales tel que la gravité de la pathologie traitée par le médicament, son efficacité, ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique, son intérêt pour la santé publique....
- L'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** est un des critères d'évaluation intervenant dans la fixation du prix de vente du médicament. L'ASMR apprécie les bénéfices apportés par le médicament en comparaison à ceux apportés par les médicaments déjà disponibles. Il existe cinq niveaux d'ASMR côté de I (majeure) à V (inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique »). Le niveau V correspond à un médicament présentant une absence de progrès par rapport à ce qui est déjà disponible sur le marché.

Les avis de la HAS sont disponibles depuis le site de la Base de Données Publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

B - Tableau synthétique des nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013

Tableau 12 : Antibiotiques commercialisés sur le marché français depuis 2013

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP**		Avis de la HAS
	Obtention d' AMM	Commercialisation		Indication(s) thérapeutique(s)		
ZINFORO® Ceftaroline J01DI02	23/08/2012	19/02/2013	Prescription hospitalière	<p>Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM).</p> <p>Pneumonies communautaires (PC).</p>	<p><u>Janvier 2013 – Demande d’inscription</u></p> <p>SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisant dans le traitement des PC - Important dans le traitement des ICPTM <p>ASMR mineure (IV) dans la prise en charge des ICPTM</p> <p><u>Avril 2017 – Extension d’indication</u></p> <p>SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Important dans le traitement des ICPTM chez l’enfant à partir de l’âge de 2 mois. - Insuffisant dans le traitement des PC chez l’enfant à partir de l’âge de 2 mois. <p>ASMR mineure (IV) dans la prise en charge des ICPTM chez l’enfant à partir de l’âge de 2 mois comme chez l’adulte.</p> <p><u>Septembre 2020 - Extension d’indication</u></p> <p>SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Important dans le traitement des ICPTM chez l’enfant de la naissance jusqu’à l’âge de 2 mois. <p>ASMR mineure (IV) dans la prise en charge des ICPTM chez l’enfant de moins de 2 mois comme chez l’adulte et chez l’enfant à partir de l’âge de 2 mois.</p>	

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP**	Avis de la HAS
	Obtention d' AMM	Commercialisation		Indication(s) thérapeutique(s)	
MABELIO® <i>Ceftobiprole</i> J01DI01	03/04/2014	26/05/2015	Prescription hospitalière	<p>Pneumonies nosocomiales (PN), à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).</p> <p>Pneumonies communautaires .</p>	<p><u>Mai 2014 – Demande d'inscription</u></p> <p>SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modéré dans le traitement chez l'adulte, des PN à l'exclusion des PAVM - Insuffisant dans le traitement chez l'adulte des PC <p>ASMR absente (V) par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des PN à l'exclusion des PAVM.</p>
NEGABAN® <i>Temocilline</i> J01CA17	23/12/2014	19/06/2015	Prescription hospitalière	<ul style="list-style-type: none"> - Infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) ; - Infections des voies respiratoires basses ; - Bactériémies ; - Infections des plaies <p>où des bacilles à Gram négatif sensibles sont fortement suspectées ou confirmées.</p>	<p><u>Avril 2015 – Demande d'inscription</u></p> <p>SMR important dans les indications de l'AMM.</p> <p>ASMR absente (V) par rapport aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge des « infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites), les infections des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.</p> <p><i>L'intérêt de NEGABAN réside dans le fait qu'elle pourrait, dans certaines infections documentées, être utilisée comme alternative aux antibiotiques à spectre large.</i></p>

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP** Indication(s) thérapeutique(s)	Avis de la HAS
	Obtention d'AMM	Commercialisation			
SIVEXTRO® <i>Tédizolide</i> J01XX11	23/03/2015	18/01/2016	Prescription hospitalière	Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.	<u>Octobre 2015 – Demande d'inscription</u> SMR important dans le traitement des IBAPTM <u>uniquement</u> chez les patients adultes ayant des infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. ASMR absente (V) par rapport au linézolide dans la prise en charge des IBAPTM chez les adultes.
XYDALBA® <i>Dalbavancine</i> J01XA04	19/02/2015	24/05/2017	<i>Réservé à l'usage hospitalier</i>	Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte.	<u>Décembre 2016 – Demande d'inscription</u> SMR important dans le traitement des IBAPTM <u>uniquement</u> chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. ASMR absente (V) par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte. Compte tenu des données cliniques, de la longue demi-vie du produit et des incertitudes sur son impact sur la tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et les résistances, la prescription de XYBALDA doit être faite avec l'aide d'un référent antibiotique.

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP** Indication(s) thérapeutique(s)	Avis de la HAS
	Obtention d'AMM	Commercialisation			
ZERBAXA® Ceftolozane-Tazobactam J01DI54	18/09/2015	03/08/2016	Prescription hospitalière	<p>Infections intra-abdominales compliquées</p> <p>Pyélonéphrites aiguës</p> <p>Infections urinaires compliquées</p> <p>Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.</p>	<p><u>Juillet 2016 – Demande d’inscription</u> SMR important dans les indications de l’AMM. ASMR absente (V) dans la prise en charge Compte tenu de son activité in vitro sur <i>Pseudomas aeruginosa</i> et sur les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (particulièrement <i>Escherichia coli</i>), mais de la documentation insuffisante de l’efficacité clinique dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.</p> <p><u>Janvier 2020 – Réévaluation à la demande de la Commission et extension d’indication</u> SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Important dans les indications de l’AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d’infections à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n’est pas envisageable en cas de résistance. - Insuffisant dans les autres situations cliniques. <p>ASMR modérée (III) dans la prise en charge des infections à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n’est pas envisageable en cas de résistance.</p>

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP**	Avis de la HAS
	Obtention d'AMM	Commercialisation		Indication(s) thérapeutique(s)	
ZAVICEFTA® Ceftazidime- Avibactam J01DD52	24/06/2016	16/01/2017	Prescription hospitalière	<p>Chez les patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections intra-abdominales compliquées - Infections des voies urinaires compliquées dont les pyélonéphrites - Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des Infections listées ci-dessus.</p> <p>Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, pour qui les options thérapeutiques sont limitées.</p> <p><u>Mention(s) supplémentaire(s) :</u> Il est recommandé que ZAVICEFTA® soit utilisé [...], uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses</p>	<p><u>Novembre 2016 – Demande d'inscription SMR important</u> dans les indications de l'AMM.</p> <p>ASMR mineure (IV) dans la prise en charge des infections causées par les EBLSE ou par <i>P. aeruginosa</i> avec une résistance documentée ou à risque de résistance aux C3G, en alternative à un traitement par carbapénème.</p> <p><u>Janvier 2020 - Réévaluation à la demande de la Commission</u></p> <p>SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance. - Insuffisant dans les autres situations cliniques. <p>ASMR modérée (III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p>

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP**	Avis de la HAS
	Obtention d' AMM	Commercialisation		Indication(s) thérapeutique(s)	
VABOREM® <i>Meropeneme-Vaborbactam</i> J01DH52	20/11/2018	28/07/2020	Prescription hospitalière	<p>Chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - infections des voies urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites ; - infections intra-abdominales compliquées ; - pneumonies nosocomiales, y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. <p>Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.</p> <p>VABOREM® est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.</p> <p><u>Mention(s) supplémentaire(s) :</u> VABOREM® ne devrait être utilisé [...] qu'après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.</p>	<p><u>Janvier 2020 – Demande d'inscription</u></p> <p>SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Important dans les indications de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC. - Insuffisant dans les autres situations cliniques. <p>ASMR modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p> <p>Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.</p>

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP**	Avis de la HAS
	Obtention d'AMM	Commercialisation		Indication(s) thérapeutique(s)	
RECARBRIO ® <i>Imipénème-cilastatine-relebactam</i> J01DH56	13/02/2020	08/12/2020	Prescription hospitalière	<p>Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez les adultes.</p> <p>Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à une PN ou une PAVM chez les adultes.</p> <p>Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez les adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.</p> <p><u>Mention(s) supplémentaire(s) :</u></p> <p>Il est recommandé que RECARBRIO® soit utilisé [...] uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.</p>	<p>Septembre 2020 – Demande d'inscription</p> <p>SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC. - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations. <p>ASMR modérée (III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association imipénème/cilastatine/relebactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.</p> <p>Compte tenu des caractéristiques du produit et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement.</p>

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP**	Avis de la HAS
	Obtention d'AMM	Commercialisation		Indication(s) thérapeutique(s)	
FETCROJA® Cefiderocol J01DI04	23/04/2020	19/12/2020	Réservé à l'usage hospitalier	<p>Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.</p> <p><u>Mention(s) supplémentaire(s) :</u></p> <p>Il est recommandé d'utiliser FETCROJA® [...] uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.</p>	<p>Janvier 2021 – Demande d'inscription</p> <p>SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Important uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable. - Insuffisant dans les autres situations, dont les infections à <i>Acinetobacter baumannii</i> ou <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, dans l'attente de données complémentaires. <p>ASMR mineure (IV) dans la prise en charge des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases) lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.</p>

Spécialité <i>DCI</i> Code ATC	Dates		Conditions de dispensation et de délivrance*	Contenu du RCP**	Avis de la HAS
	Obtention d' AMM	Commercialisation		Indication(s) thérapeutique(s)	
QUOFENIX® <i>Délafloraxine</i> J01MA23	16/12/2019	28/06/2021	Prescription hospitalière	- Infection bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous - Pneumonies communautaires lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.	<u>Décembre 2020 – Demande d’inscription</u> SMR : <ul style="list-style-type: none"> • Important uniquement dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM, sensibles à la délafloraxine et uniquement en deuxième intention c’est-à-dire lorsque les antibiotiques habituellement recommandés en première intention dans le traitement de ces infections sont jugés inappropriés notamment pour des raisons de résistance, de tolérance, d’allergie, ou de mode d’administration. • Insuffisant : dans les autres situations. ASMR absente (V) dans la prise en charge des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous sévères, microbiologiquement documentées, plurimicrobiennes comportant du SARM et en deuxième intention.

Il existe d’autres antibiotiques qui ont reçu une AMM européenne, délivré par l’European Medicines Agency (EMA) mais qui ne sont pas commercialisés en France pour le moment.

Par exemple :

- **XERAVA®** (*évaracycline*, code J01AA) [154] a reçu une AMM européenne le 20/09/2018 pour l’indication du traitement des infections intra-abdominales compliquées chez l’adulte. Cet antibiotique est actuellement en cours d’examen par la HAS.

- **XENLETA®** (lefamulin, code J01XX) [155] a reçu une AMM européenne le 20/07/2020 pour l'indication du traitement de la pneumonie communautaire chez l'adulte en l'absence d'alternative thérapeutique.

C - Analyse des caractéristiques des nouveaux antibiotiques

- **Présence d'un libellé spécifique aux AMM d'antibiotiques :**

Le libellé standardisé : « *Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens* » est systématiquement présent dans toutes les AMM d'antibiotiques. Cette disposition est prévue selon une recommandation européenne de 2011 [156] . Il signifie que des décisions européennes concernant l'indication d'un antibiotique et figurant dans son AMM peuvent ne pas être en adéquation avec les spécificités nationales, notamment en termes d'épidémiologie et de pratique médicale. Ce libellé vise à encourager l'usage responsable de l'antibiotique en redirigeant directement les prescripteurs vers les recommandations médicales stratégiques élaborées, comme vu précédemment pour le cas de la France, par la HAS et l'ANSM [68] .

Nous noterons également la présence d'un libellé complémentaire « uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses » présent dans le RCP de la plupart des antibiotiques les plus récemment commercialisés (FETCROJA®, VABOREM®, RECARBRIO®, ZAVICEFTA®).

- **Délai de commercialisation :**

Le délai moyen entre la date d'obtention d'AMM et la date de commercialisation est de **352 jours**. Le délai minimum était de 178 jours pour NEGABAN® et le délai maximum était de 825 jours pour XYDALBA®.

- **Orientation du marché des nouveaux antibiotiques :**

En analysant les codes ATC parmi les nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013, nous observons que la majorité d'entre eux appartiennent à la classe « autres céphalosporines et pénicillines » (classe J01DI) : ZINFORO ®, MABELIO ®, ZERBAXA® et FETCROJA®.

On trouve ensuite deux carbapénèmes (classe J01DH) : VABOREM® et RECARBRIO®, une pénicilline à spectre étendu (J01CA) : NEGABAN®, une C3G (J01DD) : ZAVICEFTA®, un glycopeptide (J01XA) : XYDALBA® et un antibiotique classé parmi les autres antibactériens (J01XX11) : SIVEXTRO®.

- **Indications thérapeutiques :**

L'indication la plus présente dans les AMM des nouveaux antibiotiques commercialisés depuis 2013 est le traitement des **pneumonies** (« Pneumonies nosocomiales, à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécaniques », « Pneumonies communautaires »). Elle concerne ZINFORO®, MABELIO®, NEGABAN®, ZERBAXA®, ZAVICEFTA®, VABOREM® et RECABRIO®.

Les autres indications les plus présentes sont :

- Le traitement des infections de la peau et des tissus mous : ZINFORO®, SIVEXTRO®, XYBALDA® et NEGABAN®.
- Le traitement d'infections (urinaires, intra-abdominales, respiratoires basses), associées ou non à une bactériémie, et causée par une bactérie à gram négatif : NEGABAN®, ZAVICEFTA®, VABOREM®, RECABRIO® et FETCROJA®.

- **Restrictions à la prescription**

Deux antibiotiques sont classés comme médicaments réservés à l'usage hospitalier :

- XYDALBA® (Dalbavancine) :

Cette disposition se justifie d'abord par la place de XYDALBA® dans la stratégie thérapeutique. Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections de gravité sévère **nécessitant une hospitalisation** et une **antibiothérapie par voie intraveineuse**. L'une des caractéristiques de cet antibiotique est la longue demi-vie du produit (environ 15 jours) qui le rend attrayant par rapport aux autres glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) ou aux autres traitements dans les IBAPTM car il permettrait une simplification du traitement (en une ou deux injections) et une possibilité de séjour hospitalier écourté. Cependant, l'impact de cette caractéristique en termes de tolérance (persistance prolongée du produit en cas d'effet indésirable) et de résistance n'a pas encore été mesuré. C'est pourquoi « **l'utilisation de la dalbavancine dans cette situation devrait se concevoir dans des circonstances spéciales**, notamment lorsque les alternatives sont jugées inappropriées » [157].

L'administration du XYDALBA® par voie intraveineuse induit des **contraintes liées à l'utilisation** de ce produit qui doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie.

De plus, il existe des **contraintes de sécurité d'utilisation** du XYBALDA® qui justifient une surveillance du patient au moment de l'injection. En effet, l'administration doit se dérouler sur

une période de 30 minutes afin de minimiser les risques de réaction liés à la perfusion. Le syndrome de l'homme rouge (« Red man syndrome ») est un des effets secondaires spécifiquement rencontré lors de l'administration d'antibiotiques de la classe des glycopeptides et se caractérise par l'apparition de rougeurs sur la partie supérieure du corps. Cet effet tend à disparaître en diminuant ou en arrêtant l'injection. [158]

XYDALBA® fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) qui identifie deux catégories de risques liées à son utilisation [159] :

- risques **identifiés** importants : émergence de résistance, colite pseudomembraneuse, réaction d'hypersensibilité ;
- risques **potentiels** importants : troubles hépatiques, toxicité oto-vestibulaire, néphrotoxicité, effets hématologiques, utilisation de XYBALDA en dehors des indications approuvées (hors AMM).

Le PGR soumet le laboratoire titulaire de l'AMM à réaliser un rapport annuel de surveillance de l'émergence de résistances bactériennes à la dalbavancine qu'il devra rendre aux autorités.

- FETCROJA® (Cefiderocol) :

La place du FETCROJA dans la stratégie thérapeutique concerne des infections sévères à bactéries aérobies à Gram négatif nécessitant une **hospitalisation** et une **antibiothérapie par voie intraveineuse** se déroulant sur trois heures pour chaque administration [160]. Il est indiqué en dernier recours pour soigner des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multi-résistantes lorsque les autres options thérapeutiques ne sont pas envisageables.

La Commission de la HAS a recommandé de maintenir une surveillance supplémentaire sur cet antibiotique [161]. En effet, une incertitude persiste sur l'intérêt clinique du céfidérocol du fait d'un surcroît de mortalité observé dans l'étude CREDIBLE-CR. Cette observation demeure pour le moment inexplicquée et concerne en particulier les pneumopathies et les bactériémies dues à *Acinobacter baumannii*. De plus, il y a un manque de preuve de l'efficacité clinique pour les infections à *Stenotrophomonas maltophilia*. C'est pourquoi le laboratoire a sollicité l'inscription de FETCROJA® sur la liste des médicaments remboursable dans une indication restreinte de son AMM (« traitement des patients atteints d'infections compliquées à bactéries aérobies à Gram négatif sensibles au céfidérocol et résistantes aux carbapénèmes, soit en dernier recours soit en alternative aux traitements de

dernière ligne (notamment entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type métallo- β -lactamases) ») et ne sollicite pas de remboursement dans les infections dues aux bactéries *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia* en attendant des données complémentaires. Selon la teneur de ces données, la Commission pourra réviser son avis ultérieurement.

- **Médicaments sous surveillance renforcée [162] :**

Depuis le 25 avril 2013, l'EMA a mis en place une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée, mise à jour mensuellement. Cette liste s'inscrit dans le cadre des dispositions communautaires qui ont été prises en 2012 concernant la sécurité des médicaments. L'inscription à cette liste concerne des médicaments dont la mise sur le marché est récente. Cela implique qu'ils sont surveillés de manière plus particulièrement étroite par les autorités compétentes que les médicaments présents commercialisés de longue date du fait d'un « moindre recul d'expérience » et/ou d'un « manque de données sur leur utilisation à long terme ».

Cette disposition apparaît en haut du RCP et de la notice des médicaments concernés sous la forme d'un triangle noir inversé. La présence de ce symbole vise à attirer l'attention des professionnels de santé et des patients sur l'importance de déclarer systématiquement les éventuels effets indésirables qui pourraient survenir lors de l'utilisation du médicament concerné.

L'ensemble des antibiotiques qui sont présentés dans ce travail sont concernés par ce dispositif de surveillance renforcée.

- **Synthèse des avis rendu par la HAS pour les nouveaux antibiotiques :**

La majorité des avis rendus par la HAS évaluent ces nouveaux antibiotiques comme rendant un SMR important sous certaines conditions qui leur donnent un intérêt d'utilisation comme alternative thérapeutique. C'est le cas par exemple du SIVEXTRO® pour lequel l'avis rendu est un « SMR important dans le traitement des IBAPTM uniquement chez les patients adultes ayant des infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. ». Des avis semblables ont été rendus pour XYDALBA®, ZERBAXA®, ZAVICEFTA®, VABOREM®, RECABRIO® et FETCROJA®.

Parmi l'ensemble des nouveaux antibiotiques, seul NEGABAN® a été évalué avec un SMR important pour toutes les indications de l'AMM. Le rapport de la HAS précise qu'il présente

un intérêt comme alternative aux antibiotiques à spectre large dans le cas d'infections documentées.

ZINFORO® a quant à lui un SMR important dans une seule des deux indications de l'AMM : traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous. Cet avis a ensuite été étendu aux enfants de moins de deux mois.

Enfin MABELIO® présente un SMR modéré uniquement pour l'une de ses indications : traitement des pneumonies nosocomiales, à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

En ce qui concerne l'ASMR, trois types d'avis différents ont été rendus pour ces nouveaux traitements :

- Une absence d'ASMR (V) pour MABELIO®, NEGABAN®, SIVEXTRO®, XYDALBA® et QUOFENIX®. Ces cinq antibiotiques ont en commun de présenter un manque de documentations disponibles sur leur efficacité clinique ce qui ne permet pas à la commission de conclure à une amélioration par rapport aux thérapeutiques actuellement utilisées.
- Une ASMR modérée (III) pour ZERBAXA®, ZAVICEFTA®, VABOREM® et RECARBRIO®. Ce sont des antibiotiques qui, d'une part, présentent une expérience acquise dans les indications qui les concernent. Les données à propos de leur activité et de leur efficacité clinique sont pour la majeure partie documentées. De plus, il s'agit pour chacun d'eux, d'un antibiotiques actifs sur certaines enterobactéries productrices de carbapénémases (ZAVICEFTA® par exemple) ou sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines dans le cas de ZERBAXA®. Donc ces nouveaux traitements répondent à un enjeu de santé publique important en termes de solution en cas d'impasse thérapeutique. Cela implique la nécessité de limiter leur utilisation pour préserver leur efficacité
- Une ASMR mineure (IV) pour ZINFORO® pour lesquels les données d'activité et d'efficacité clinique ainsi que de tolérance ont été documentées. Dans le cas du FETCROJA®, ce dernier a démontré une activité in vitro et une efficacité clinique, notamment dans des situations d'impasse thérapeutique. De plus, il représente un des rares antibiotiques actifs sur entérobactéries et *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes). Toutefois, comme vu précédemment, un surcroit de mortalité inexpliqué a été observé dans le cadre d'une étude clinique. Des données

complémentaires concernant l'efficacité du médicament dans les cas d'infection à *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia* sont attendues par la Commission.

Enfin, nous remarquons également que des « Recommandations particulières » apparaissent dans les avis rendus par la commission de la HAS pour ZERBAXA®, ZAVICEFTA®, VABOREM®, RECARBRIO®, FETCROJA® et QUOFENIX®. Celles-ci précisent que « compte tenu des caractéristiques du produit [tolérance et risque d'émergence de résistance] et de la nécessité de restreindre exclusivement son utilisation en dernier recours afin de le préserver, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un **réfèrent antibiotique**, avec réévaluation systématique au bout de 48h après le début du traitement. » Cette mention complète les recommandations du RCP de demande d'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de maladies infectieuses comme nous l'avons vu précédemment.

En conclusion de cette dernière partie, nous avons pu constater que la prescription et l'utilisation des médicaments antibiotiques est largement encadrée. Les classifications, internationales et françaises, qui identifient les antibiotiques critiques à préserver, sont un outil d'accompagnement pour les régulateurs et les professionnels. De plus, les antibiotiques sont catégorisés dans la liste I des médicaments présentant ainsi la réglementation la plus complète et stricte concernant leur prescription et leur délivrance en France. Certaines molécules peuvent également être concernées par des dispositions supplémentaires de prescription restreinte. Cet encadrement complète la politique et l'organisation nationale déployées ces dernières années en matière de prévention de l'antibiorésistance. Enfin, nous observons une volonté de préserver l'efficacité des nouveaux antibiotiques arrivant sur le marché, étant à ce jour relativement peu nombreux et sans réel mécanisme d'action innovant, à travers des autorisation d'indication restreinte et une surveillance renforcée au cours de leur utilisation.

Conclusion

Dans son avant-propos rédigé pour le rapport : « *Antibiotiques et résistance bactérienne : une infection virale respiratoire évitée, c'est un antibiotique préservé !* » paru en novembre 2020, le ministre de la Santé Olivier Veran, déclarait que la pandémie de COVID-19 était « riche d'enseignement » et servait d'illustration aux **conséquences d'une pandémie mondiale**. Le comparatif avec la crise sanitaire que nous traversons est parfaitement valable car la menace de l'émergence et de la dissémination des bactéries multi-résistantes pourrait aboutir à des conséquences équivalentes tant elle constituerait un fardeau à la fois sanitaire (les prévisions désignent la résistance aux anti-infectieux comme la première cause de mortalité en 2050) et économique.

La réponse à cette éventualité passe dans un premier temps par la **prévention de l'antibiorésistance**. Comme nous l'avons vu, les actions de sensibilisation et de mobilisation sont dirigées autour de deux axes de conduite : **diminuer le risque d'infections** par les bactéries et **diminuer la consommation et le mésusage des antibiotiques**, avec le développement de programmes d'actions en France, et au-delà, concernant notamment l'encadrement de l'utilisation des antibiotiques. Si les pharmaciens ont un rôle de plus en plus important à jouer, à la fois dans la prévention des infections et le bon usage des antibiotiques, ce défi s'adresse à un large panel d'acteurs concernés : décideurs politiques, communauté scientifique, industriels, professionnels de santé et usagers... De plus, cet effort conjoint s'articule désormais selon le modèle « **One Health** » (« **Une seule santé** »), témoin de la prise de conscience de l'interconnexion qui existe entre l'homme, les animaux et l'environnement et d'une orientation des actions vers une notion de **globalité** pour agir à tous les niveaux de risque. En France, les données les plus récentes (rapportant les chiffres de l'année 2019) dessinent des résultats encourageants au regard de ce qui a été porté par les différents plans nationaux jusqu'à la dernière feuille de route interministérielle de novembre 2016. Ainsi, la lente diminution de la consommation d'antibiotiques amorcée depuis 2015 se poursuit. Une tendance équivalente est observée en ce qui concerne l'émergence des résistances bactériennes. La situation sanitaire actuelle a permis de mettre en perspective l'importance et l'efficacité des **mesures de prévention et de contrôle de la transmission des agents infectieux**, par l'adoption des gestes barrières par exemple.

En parallèle, il s'agit de **développer des traitements innovants**. Or, à l'heure actuelle, aucune nouvelle classe thérapeutique n'est apparue sur le marché. Les nouvelles spécialités commercialisées sont pour la majorité des associations d'antibiotiques déjà existants avec

des inhibiteurs de Bêta-lactamases. Au-delà de l'encadrement développer pour préserver l'efficacité des antibiotiques actuels, il semble donc indispensable de mener un travail d'actions auprès des industriels pour les encourager à déployer de nouvelles alternatives. A ce titre, et motivées par la réponse qu'il a fallu apporter à la pandémie de COVID-19, de nouvelles stratégies européennes ont été élaborées, à l'image du lancement du programme EU4Health (2021-2027) qui représente le plus important programme de santé européen, jamais réalisé en termes monétaires (5,1 milliards d'euros). Ces investissements sont gages d'espoir car ils témoignent de l'accélération que prend la lutte contre l'antibiorésistance.

Bibliographie

1. Académie nationale de Pharmacie. Le Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie – Antibiorésistance. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Antibior%C3%A9sistance> (page consultée le 07/07/2021)
2. Cardot Martin E, Dumitrescu O, Lesprit P. La résistance aux antibiotiques. Planet Vie [Internet]; publié le 6 décembre 2019. Disponible à l'URL : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques> (page consultée le 01/08/2021)
3. Institut Pasteur. Résistance aux antibiotiques. [Internet]; dernière mise à jour le 31 mai 2021. Disponible à l'URL : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques> (consultée le 01/08/2021)
4. Santé Publique France (SPF). Résistance aux antibiotiques – La problématique. [Internet]; dernière mise à jour le 12 mai 2021. Disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques> (page consulté le 01/08/2021)
5. Centre d'Appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins Ile-de-France. Les BHRé, Bactéries Hautement Résistantes émergentes. [Internet]; dernière mise à jour le 30 janvier 2020. Disponible à l'URL : <http://www.cpias-ile-de-france.fr/appui/bhre.php#:~:text=Les%20Bact%C3%A9ries%20Hautement%20R%C3%A9sistantes%20aux,probl%C3%A8me%20majeur%20de%20sant%C3%A9%20publique> (page consultée le 07/07/2021)
6. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Résistance aux antibiotiques – Un phénomène massif et préoccupant. [Internet]; dernière mise à jour le 22 mars 2018. Disponible à l'URL : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques> (page consultée le 07/07/2021)

7. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'approche multisectorielle de l'OMS «Un monde, une santé» [Internet]; publié le 21 septembre 2017. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/one-health> (page consultée le 07/07/2021)
8. Office fédéral de la santé publique. Antibiorésistance – Comment l'antibiorésistance se propage-t-elle ? [Internet]; dernière mise à jour le 27 août 2019. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/antibiotikaresistenzen/wie-breiten-sich-antibiotikaresistenzen-aus-.html> (page consultée le 07/07/2021)
9. CPias Réseau national de prévention des infections associés aux soins. Lexique – Contamination croisée. [Internet]; dernière mise à jour le 23 novembre 2017. Disponible à l'URL : http://www.cpias.fr/Usagers/Usagers_lexique.html (page consultée le 07/07/2021)
10. Danner M-C, Soubelet H. La pollution antibiotique des eaux de surface : occurrence et effets. Juin 2019. Fondation pour la recherche sur la biodiversité. Disponible à l'URL : <https://www.fondationbiodiversite.fr/la-pollution-antibiotique-sur-les-eaux-de-surface-occurrence-et-effets/> (page consultée le 07/07/2021)
11. Santé Publique France et ses partenaires, ANSM, Anses, Assurance Maladie, INSERM Univ. Limoges, CHU Limoges, RESINFIT, U1092, Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf), DGAL, ministère de l'Agriculture et de l'alimentation, Commissariat général au développement durable, Ministère des Solidarités et de la Santé, Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. Novembre 2019. Disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-une-menace-mondiale-des-consequences-individuelles> (page consultée le 06/08/2021)
12. Réseau de prévention des infections associés aux soins (REPIAS). Prévention et contrôle de l'infection en établissements médico-sociaux et en soin de ville (PRIMO). Grand Public – Antibiorésistance. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://antibioresistance.fr/grand-public> (page consultée le 06/08/2021)

13. Ministère des Solidarités et de la Santé. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? [Internet] ; dernière mise à jour le 10/06/2021. Disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave> (page consultée le 06/08/2021)
14. Ministère des Solidarités et de la Santé. Une menace sanitaire et économique. [Communiqué de Presse] ; dernière mise à jour le 25/09/2019. Disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/une-menace-sanitaire-et-economique> (page consultée le 07/07/2021)
15. OMS. Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale. [Communiqué de Presse] ; publié le 30 avril 2014. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news/item/30-04-2014-who-s-first-global-report-on-antibiotic-resistance-reveals-serious-worldwide-threat-to-public-health> (page consultée le 07/07/2021)
16. Carlet J, Le Coz P. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Juin 2015. Disponible à l'URL : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf (page consultée le 01/08/2021).
17. OMS. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. [Internet] ; publié le 1 janvier 2016. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241509763> (page consultée le 07/07/2021)
18. OMS. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. [Communiqué de Presse] ; publié le 27 février 2017. <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (page consultée le 07/07/2021)
19. OMS. Le manque de nouveaux antibiotiques met en péril les efforts mondiaux visant à lutter contre les infections résistantes. [Communiqué de Presse] ; publié le 17 janvier 2020. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics>

antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections (page consultée le 07/07/2021)

20. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Mai 2016. Disponible à l'URL : <https://amr-review.org/> (page consultée le 07/07/2021)
21. Brun-Buisson C. Quelle communication sur l'antibiorésistance - Colloque du 16 novembre 2017 - Présentation du rapport O'Neill et des données relatives à l'usage des antibiotiques en France. Ministère des Solidarités et de la Santé. [Internet] ; publié le 17 novembre 2017. Disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/evenements/article/quelle-communication-sur-l-antibioresistance-colloque-du-16-novembre-2017> (page consultée le 07/07/2021)
22. La Banque Mondiale. D'ici 2050, la résistance aux antimicrobiens pourrait avoir un impact économique comparable à la crise financière de 2008. [Communiqué de Presse] ; publié le 19 septembre 2016. Disponible à l'URL : <https://www.banquemondiale.org/fr/news/press-release/2016/09/18/by-2050-drug-resistant-infections-could-cause-global-economic-damage-on-par-with-2008-financial-crisis> (page consultée le 15/08/2021)
23. OMS. Semaine mondiale pour un bon usage des antimicrobiens 2020. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/events/detail/2020/11/18/default-calendar/world-antimicrobial-awareness-week-2020> (page consultée le 26/08/2021)
24. Cavalié P, Coignard B. Synthèse de données de surveillance - Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2018. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes. Santé Publique France. Novembre 2019. Disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-de-2009-a-2018.-synthese-des-indicateurs-mis-en-ligne-sur-geodes> (page consultée le 08/07/2021)
25. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) - About the network. [Internet].

Disponible à l'URL : <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net-about> (page consultée le 15/07/2021)

26. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) - About the network. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about> (page consultée le 08/07/2021)
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2019. Novembre 2020. Disponible à l'URL : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2019> (page consultée le 26/08/2021)
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Novembre 2020. Disponible à l'URL : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019> (page consultée le 26/08/2021)
29. Université de médecine de la Sorbonne. Résistances aux Bêta-lactamines – Chapitre 7 – Escherichia coli. [Internet]. Disponible à l'URL : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/resistlacta/POLY.Chp.7.html> (page consultée le 16/08/2021)
30. Université de médecine de la Sorbonne. Résistances aux Bêta-lactamines – Chapitre 9 – Klebsiella pneumoniae. [Internet]. Disponible à l'URL : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/resistlacta/POLY.Chp.9.html?fbclid=IwAR1urv9sid7YZwoiUR15QB9FDTvea2MHugm1ZHgD3YmO1Z3yStjYxPXx9QA> (page consultée le 16/08/2021)
31. European Commission. Antimicrobial resistance - EU Action on Antimicrobial Resistance. [Internet]. Disponible à l'URL : https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-on-antimicrobial-resistance_en (page consultée le 08/07/2021)
32. Commission Européenne. Plan d'action européen fondé sur le principe «Une seule santé» pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Juin 2017. Disponible à l'URL :

<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/mobilisation-europeenne-et-internationale/article/la-mobilisation-europeenne-et-internationale-dans-la-lutte-contre-la-resistance> (page consultée le 08/07/2021)

33. European Centre for Disease Prevention and Control. Journée européenne d'information sur les antibiotiques – A propos - Rôle de l'ECDC . [Internet]. Disponible à l'URL : <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/fr/propos/role-de-lecdc> (page consultée le 16/08/2021)
34. European Commission. Progress report 2017 EU AMR Action Plan - Last update: Q2 2021. Disponible à l'URL : <https://ec.europa.eu/newsroom/sante/newsletter-archives/33948> (page consultée le 15/08/2021).
35. Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Horizon Europe. [Internet]; dernière mise à jour le 02/12/2019. Disponible à l'URL : <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid71866/horizon-2020-le-programme-de-l-union-europeenne-pour-la-recherche-et-l-innovation.html> (page consultée le 16/08/2021).
36. Service Communautaire d'Information sur la Recherche et le Développement (CORDIS). Résumé du rapport final - NAREB (Nanothérapie pour les agents pathogènes bactériens émergents résistants aux antibiotiques). Commission Européenne. [Internet]; dernière mise à jour le 7 juin 2019. Disponible à l'adresse : <https://cordis.europa.eu/project/id/604237/reporting/fr> (page consultée le 08/07/2021)
37. Santé Publique France et ses partenaires, ANSM, Anses, Assurance Maladie, Haute Autorité de Santé (HAS), INSERM Univ. Limoges, CHU Limoges, RESINFIT, U1092, Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf), DGAL, ministère de l'Agriculture et de l'alimentation, Commissariat général au développement durable, Ministère des Solidarités et de la Santé, Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Rapport « Antibiotiques et résistance bactérienne : une infection virale respiratoire évitée, c'est un antibiotique préservé » [Internet]; novembre 2020. Disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/rapport->

synthese/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-une-infection-virale-respiratoire-evitee-c-est-un-antibiotique-preserve (page consultée le 16/08/2021)

38. Mission Primo. Surveillance de la résistance bactérienne en soins de ville et en EHPAD. Résultats 2019. Mai 2021. Santé publique France. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/enquetes-etudes/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-reseau-primo> (page consultée le 16/08/2021)
39. Mission Spares. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Résultats 2019. Mai 2021. Santé Publique France. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/enquetes-etudes/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares-resultats-2019> (page consultée le 08/07/2021)
40. SPF. Dossier thématique Résistance aux antibiotiques – Données. [Internet] ; dernière mise à jour le 12 mai 2021. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/donnees/#tabs> (page consultée le 08/07/2021)
41. Ministère de la Santé. Prévention en santé - Les antibiotiques : des médicaments essentiels à préserver - Des politiques publiques pour préserver l'efficacité des antibiotiques - Lutte et prévention en France. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france#La-feuille-de-route-interministerielle-de-maitrise-de-l-antibioresistance> (page consultée le 16/08/2021)
42. Ministère de la santé. Comité interministériel pour la santé. Feuille de route pour la maîtrise de l'antibiorésistance. Novembre 2016. Disponible à partir de l'URL :

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
(page consultée le 15/07/2021)

43. Ministère des Solidarités et de la Santé. La stratégie nationale de santé 2018-2022. [Internet]; publié le 20 décembre 2017. Disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022> (page consultée le 15/07/2021)
44. Article L1411-1-1 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 19 janvier 2018. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036515270/2018-01-19 (page consultée le 15/07/2021).
45. Décret n°2017-1866 du 29 décembre 2017 portant définition de la stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036341354> (page consultée le 15/07/2021)
46. Ministère des Solidarités et de la Santé. Qu'est-ce que le PROPIAS ? [Internet]; dernière mise à jour le 09 avril 2021. Disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins/article/qu-est-ce-que-le-propias> (page consultée le 15/07/2021).
47. Ministère des Solidarités et de la Santé. INSTRUCTION N°DGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS/2015/ 202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=39781> (page consultée le 21/08/2021)
48. Ministère de la Santé. Rapport Annuel – Bilan des actions menées en santé humaine en 2020 dans le cadre de la feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance. Disponible à partir de l'URL : <https://www.preventioninfection.fr/document/bilan-des-actions-menees-en-sante-humaine->

en-2020-dans-le-cadre-de-la-feuille-de-route-interministerielle-pour-la-maitrise-de-lantibioresistance/ (page consultée le 15/07/2021)

49. SPF. Sante Publique France : Qui sommes-nous ? [Internet] ; dernière mise à jour le 03/05/2021. Disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/sante-publique-france-qui-sommes-nous> (page consultée le 18/05/2021)
50. SPF. Une organisation au service des programmes. [Internet] ; dernière mise à jour le 09/07/2021. Disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/notre-organisation/une-organisation-au-service-des-programmes> (page consultée le 18/05/2021)
51. SPF. Dossier thématique Résistance aux antibiotiques – Notre action. [Internet] ; dernière mise à jour le 12 mai 2021. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/donnees/#tabs> (page consultée le 18/08/2021)
52. Haute Autorité de Santé (HAS). La HAS en bref. [Internet] ; mise en ligne le 29/10/2020. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref#toc_1_3_1 (page consultée le 18/08/2021)
53. HAS. Missions de la HAS. [Internet] ; mis en ligne le 23 avril 2018. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has (page consultée le 15/07/2021)
54. HAS. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). [Internet] ; mis en ligne le 16 avril 2013. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr (page consulté le 15/07/2021)
55. HAS. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé – Recommandation de bonne pratique. [Internet] ; mise en ligne le 29/05/2008. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/c_665169/fr/strategie-d

antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante
(page consultée le 18/08/2021)

56. HAS. Manuel de certification des établissements de santé pour la qualité des soins. Octobre 2020. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/manuel_certification_es_qualite_soins.pdf
(page consultée le 18/08/2021)
57. HAS. Campagnes nationales, expérimentations et développements des indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS). [Internet] ; mise en ligne le 20/07/2021. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/c_970481/fr/campagnes-nationales-experimentations-et-developpements-des-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-iqss (page consultée le 18/08/2021)
58. HAS. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours - Recommandation de bonne pratique. [Internet] ; mise en ligne le 24/02/2014. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours (page consultée le 18/08/2021)
59. HAS. Mieux prescrire les antibiotiques pour les infections respiratoires hautes et les infections urinaires. [Internet] ; mise en ligne le 18/11/2016. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2723930/fr/mieux-prescrire-les-antibiotiques-pour-les-infections-respiratoires-hautes-et-les-infections-urinaires (page consultée le 18/08/2021)
60. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Notre organisation – Nos instances. [Internet] Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-instances/p> (page consultée le 18/08/2021)
61. ANSM. Notre organisation – Nos directions et nos services. [Internet] Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-directions-et-nos-services>
(page consultée le 18/08/2021)
62. ANSM. Notre périmètre. [Internet] Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p> (page consultée le 18/08/2021)

63. ANSM. Nos missions – Faciliter l'accès à l'innovation. [Internet] Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p> (page consultée le 18/08/2021)
64. ANSM. Nos missions – Assurer la sécurité des produits de santé. [Internet] Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p> (page consultée le 18/08/2021)
65. ANSM. Nos missions – Informer et échanger avec notre environnement [Internet] Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/informer-echanger-avec-notre-environnement/p> (page consultée le 18/08/2021)
66. ANSM. Dossiers – Antibiotiques – Plan national d'alerte sur les antibiotiques – Contribution de l'ANSM. [Internet] Disponible à l'URL : [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Antibiotiques/Plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-Contribution-de-l-ANSM/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Antibiotiques/Plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-Contribution-de-l-ANSM/(offset)/1) (page consultée le 18/08/2021)
67. ANSM. Les antibiotiques considérés comme « critiques » : premières réflexions sur leur caractérisation [Internet] Disponible à l'URL : <https://archiveansm.integra.fr/afssaps/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information> (page consultée le 18/08/2021)
68. ANSM. Dossiers – Antibiotiques – Bien utiliser les antibiotiques. [Internet] Disponible à l'URL : [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0) (page consultée le 18/08/2021)
69. ANSM. Rapport « Etat des lieux des tests oropharyngés rapides des angines à streptocoque Bêta-hémolytique du groupe a ». Décembre 2019. Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/actualites/tests-rapides-de-depistage-des-angines-a-streptocoque-trod-informations-pratiques-a-destination-des-pharmaciens-1>
70. ANSM. Garantir la disponibilité des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire tout en préservant l'environnement : une priorité gouvernementale. [Internet] ; dernière mise à

jour le 31/03/2021. Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/actualites/garantir-la-disponibilite-des-antibiotiques-en-medecine-humaine-et-veterinaire-tout-en-preservant-lenvironnement-une-priorite-gouvernementale> (page consultée le 18/08/2021)

71. Article L1431-1 du Code de la santé publique. Dernière version en vigueur du 19/01/2018. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036515441/2018-01-19/ (page consultée le 18/08/2021)
72. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS no 2015-212 du 19 juin 2015 relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=39807> (page consultée le 18/08/2021)
73. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. INSTRUCTION N° DGS/Mission antibiorésistance/DGOS/PF2/DGCS/SPA/2020/79 du 15 mai 2020 relative à la mise en œuvre de la prévention de l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé. Disponible à l'URL : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_du_15_mai_2020_.pdf (page consultée le 18/08/2021)
74. CPias Réseau national de Prévention des infections associés aux soins (CPias). Qui sommes-nous ? [Internet]. Disponible à l'URL : <http://www.cpias.fr/quisommesnous.html> (page consultée le 18/08/2021)
75. Article R1413-83 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 11/05/2017. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034686946 (page consultée le 18/08/2021)
76. Arrêté du 7 mars 2017 relatif aux déclarations des infections associées aux soins et fixant le cahier des charges des centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000034165461/> (page consultée le 18/08/2021)

77. Article R1413-86 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 06/02/2017. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033992063 (page consultée le 18/08/2021)
78. SPF. Des réseaux de surveillance nationaux. [Internet]; dernière mise à jour le 26/11/2020. Disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/articles/des-reseaux-de-surveillance-nationaux> (page consultée le 18/08/2021)
79. SPF. Appel à projet pour les missions nationales de surveillance et de prévention des infections associées aux soins – Mandature 2018-2023. [Internet]; dernière mise à jour le 20/05/2019. Disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/appel-a-projet-pour-les-missions-nationales-de-surveillance-et-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins-mandature-2018-2023> (page consultée le 18/08/2021)
80. CPias Pays de la Loire. Surveillance et Prévention de la Résistance aux antibiotiques et des Infections associés aux soins en soins de ville et secteur médico-social (PRIMO). [Internet]. Disponible à l'URL : <https://www.cpias-pdl.com/accompagnement/missions-nationales-2/> (page consultée le 18/08/2021)
81. CPias Grand Est. SPARES Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissement de Santé. Disponible à l'URL : <http://www.cpias-grand-est.fr/index.php/secteur-sanitaire/missions-nationales/spares/> (page consultée le 18/08/2021)
82. CPias Grand Est. Flyer de présentation « Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Établissement de Santé ». Disponible à l'URL : https://www.preventioninfection.fr/wp-content/uploads/2019/06/2019_Flyer-1-SPARES_Spares.pdf (page consultée le 18/08/2021)

83. Article R6111-10 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 27/02/2021. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043188422/2021-02-27/ (page consultée le 21/08/2021)
84. Pulcini C. Stratégie nationale Antibiorésistance - Les actualités en santé humaine. Juin 2020. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/uploads/2019/12/webinaireantibioresistance160620vdef.pdf> (page consultée le 21/08/2021)
85. Article R6111-7 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 17/11/2010. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023099753/ (page consultée le 21/08/2021)
86. Ministère des Solidarités et de la Santé. Circulaire DGOS/PF2 n°2011-416 du 18 novembre 2011 en vue de l'application du décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les évènements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. Disponible à l'URL : https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-12/ste_20110012_0100_0075.pdf (page consultée le 21/08/2021)
87. Agence Régionale de Santé Hauts-de-France. Création d'équipes mobiles d'hygiène au bénéfice des EHPAD des Hauts de France. [Internet] ; mise en ligne le 18/06/2021. Disponible à l'URL : <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/creation-dequipes-mobiles-dhygiene-au-benefice-des-ehpad-des-hauts-de-france> (page consultée le 21/08/2021)
88. Arrêté du 22 décembre 2020 modifiant l'arrêté du 12 juin 2018 modifié relatif au service sanitaire pour les étudiants en santé. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042731332> (page consultée le 07/09/2021)
89. HAS. Développement professionnel continu (DPC). [Internet] ; mise en ligne le 17/06/2019. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3019317/fr/demarche-et-methodes-de-dpc (page consultée le 21/08/2021)

90. Arrêté du 31 juillet 2019 définissant les orientations pluriannuelles prioritaires de développement professionnel continu pour les années 2020 à 2022. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038858372/> (page consultée le 21/08/2021)
91. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Dernière version en vigueur le 27/07/2019. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000031912641/> (page consultée le 21/08/2021)
92. Article L. 5132-10 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 28/01/2016. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920567/2021-06-18 (page consultée le 21/08/2021)
93. L'Assurance maladie. Médecin – Textes de référence – Convention 2016. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://www.ameli.fr/gironde/medecin/textes-reference/convention-medicale-2016> (page consultée le 21/08/2021).
94. Arrêté du 22 septembre 2011 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes. Dernière version en vigueur le 01/12/2013. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000024803740/> (page consultée le 21/08/2021)
95. Convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'Assurance maladie signée le 25 août 2016. Disponible à l'URL : <https://www.ameli.fr/gironde/medecin/textes-reference/convention-medicale-2016/convention-et-avenants> (page consultée le 21/08/2021)
96. Avenant n°6 à la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016. Disponible à l'URL : <https://www.ameli.fr/gironde/medecin/textes-reference/convention-medicale-2016/convention-et-avenants> (page consultée le 21/08/2021)

97. L'Assurance maladie. La Rosp du médecin traitant de l'enfant. [Internet] ; mise en ligne le 29/12/2020. Disponible à l'URL : <https://www.ameli.fr/gironde/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/medecin-traitant-enfant> (page consultée le 21/08/2021)
98. Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Revue « Tous pharmaciens » - Numéro 4 - Dossier « Antibiotiques : favoriser le bon usage pour éviter les résistances ». Décembre 2017. Disponible à l'URL : [http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/La-revue-Tous-Pharmaciens/\(offset\)/10](http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/La-revue-Tous-Pharmaciens/(offset)/10) (page consultée le 21/08/2021)
99. Article L. 5125-1-1 A du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/01/2020. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/ (page consultée le 21/08/2021)
100. Article L. 1411-11 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 28/01/2016. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000031930722/> (page consultée le 21/08/2021)
101. LOI n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038821260/> (page consultée le 21/08/2021)
102. Ordre National des Pharmaciens. Vaccination à l'officine. [Internet] Disponible à l'URL : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine> (page consultée le 21/08/2021)
103. Ordre National des Pharmaciens. Dispensation sous protocole : les modalités se précisent. [Internet] ; mise en ligne le 21/01/2021. Disponible à l'URL : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Dispensation-sous-protocole-les-modalites-se-precisent> (page consultée le 21/08/2021)

104. Ministère des Solidarités et de la Santé. Faciliter l'accès pour tous aux Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) pour l'angine. [Internet] ; dernière mise à jour le 11/06/2016. Disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/priorite-prevention-les-mesures-phares-detaillees/article/faciliter-l-acces-pour-tous-aux-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod> (page consultée le 21/08/2021)
105. Bras P-L, Kiour A, Maquart B, Morin A. Pharmacie d'officine : rémunération, missions, réseau. Juin 2011. Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS). Disponible à l'URL : <https://www.vie-publique.fr/rapport/31862-pharmacies-dofficine-remuneration-missions-reseau> (page consultée le 21/08/2021)
106. L'Assurance maladie. Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. Mai 2012. Disponible à l'URL : <https://www.ameli.fr/gironde/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/convention-nationale> (page consultée le 21/08/2021)
107. Agence Régionale de Santé Grand Est. Bilan de l'expérimentation de dépistage de l'angine en officine. [Internet] ; mise en ligne le 26/01/2017. Disponible à l'URL : <https://www.grand-est.ars.sante.fr/bilan-de-l'experimentation-de-depistage-de-langine-en-officine> (page consultée le 21/08/2021)
108. Union régionale des professionnels de santé (URPS) Pharmaciens Ile de France. Résultats expérimentation test angine. [Internet] ; mise en ligne le 09/07/2015. Disponible à l'URL : <http://www.urps-pharmaciens-idf.fr/index.php/accueil/194-resultats-experimentation-test-angine> (page consultée le 21/08/2021)
109. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques. Dernière version en vigueur le 06/08/2016. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032967712/> (page consultée le 21/08/2021)

110. Arrêté du 30 janvier 2020 fixant les tests de diagnostic rapide pouvant être réalisés par les pharmaciens. Dernière version en vigueur le 03/02/2020. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041514880/> (page consultée le 21/08/2021)
111. Article R. 5125-33-6 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 06/10/2018. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037468363 (page consultée le 21/08/2021)
112. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le ministère des Solidarités et de la Santé annonce la prise en charge des tests rapides angine réalisés en pharmacie d'officine. Communiqué de presse 15 juin 2021. Disponible à l'URL (page consultée le 21/08/2021)
113. Avis relatif à l'avenant n° 18 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043742863> (page consultée le 22/08/2021)
114. Arrêté du 29 juin 2021 fixant les conditions de réalisation des tests rapides oropharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A par les pharmaciens d'officine. Dernière version en vigueur le 01/07/2021. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043715927> (page consultée le 22/08/2021)
115. L'Express. Vente de médicaments à l'unité: les professionnels mitigés. Mise en ligne le 26/09/2013. Disponible à l'URL : https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/vente-de-medicaments-a-l-unite-les-professionnels-mitiges_1285735.html (page consultée le 22/08/2021)
116. Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014.. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000028375935/ (page consultée le 22/08/2021)

117. Décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques. Dernière version en vigueur le 17/09/2014. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000029460754> (page consultée le 22/08/2021)
118. Arrêté du 15 septembre 2014 fixant la liste des médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et faisant l'objet de l'expérimentation de la délivrance à l'unité par les officines de pharmacie en application de l'article 46 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. Dernière version en vigueur le 17/09/2014. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000029460791> (page consultée le 22/08/2021)
119. Arrêté du 3 octobre 2014 fixant la liste des régions participant à l'expérimentation de la délivrance à l'unité des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques dans des officines de pharmacie en application du décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et portant publication du protocole de recherche non interventionnelle de l'expérimentation. Dernière version en vigueur le 10/10/2014. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029555654/> (page consultée le 22/08/2021)
120. Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. Septembre 2017. PLOS ONE Disponible à l'URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0184420#references> (page consultée le 21/07/2021).
121. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Les bénéfices de la vente d'antibiotiques à l'unité. Mise en ligne le 03/10/2017. Disponible à l'URL : <https://presse.inserm.fr/les-benefices-de-la-vente-dantibiotiques-a-lunite/29613/> (page consultée le 22/08/2021)

122. Matsas P. Médicament à l'unité : une mise en œuvre en 2022 ? Novembre 2019. Le Moniteur des Pharmaciens. Disponible à l'URL : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/191128-medicaments-a-l-unite-une-mise-en-oeuvre-en-2022.html> (page consultée le 22/08/2021)
123. Article L5123-8 du Code de la Santé Publique. Version en vigueur le 01/01/2022. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041583132/ (page consultée le 22/08/2021)
124. OMS. Liste OMS des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine (liste CIA). Novembre 2018. Disponible à l'URL : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325035>. (page consultée le 24/08/2021)
125. World Health Organization (WHO). Critically important antimicrobials for human medicine : 6th revision. Mars 2019. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528> (page consultée le 24/08/2021)
126. WHO. AWaRe. Disponible à l'URL : <https://adoptaware.org/> (page consultée le 24/08/2021)
127. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, Magrini N; 21st WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. Lancet Infect Dis. 2018 Jan;18(1):18-20.
128. ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013. Disponible à l'URL : <https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/> (page consultée le 24/08/2021)
129. ANSM. Liste des antibiotiques critiques – Actualisation 2015. Février 2016. Disponible à l'URL : <https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/> (page consultée le 24/08/2021)

130. Article R5132-1 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/05/2012. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915529/2004-08-08 (page consultée le 24/08/2021)
131. Article L5132-6 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/06/2021. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006690133/2000-06-22 (page consultée le 24/08/2021)
132. Article R4127-8 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 09/05/2012. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025843565 (page consultée le 24/08/2021)
133. Article L4141-2 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 22/12/2006. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006688896 (page consultée le 24/08/2021)
134. Arrêté du 12 octobre 2011 modifié fixant la liste des médicaments que peuvent prescrire les sage-femmes et portant abrogation de dispositions réglementaires. Dernière version en vigueur le 16/08/2016. Disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000024686131> (page consultée le 24/08/2021)
135. Article R5132-3 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 15/02/2020. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915531 (page consultée le 24/08/2021)
136. Article R5132-6 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 14/08/2019. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915538 (page consultée le 24/08/2021)

137. Article R5132-9 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 07/02/2007. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915542 (page consultée le 24/08/2021)
138. Article R5132-10 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 28/01/2008. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915545 (page consultée le 24/08/2021)
139. Article R5132-13 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 08/08/2004. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915552 (page consultée le 24/08/2021)
140. Article R5132-20 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 08/08/2004. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915564 (page consultée le 24/08/2021)
141. Article R5132-21 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/05/2012. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915565 (page consultée le 24/08/2021)
142. Article R5132-22 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 08/08/2004. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915566/ (page consultée le 24/08/2021)
143. Article R5121-77 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/07/2021. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761993 (page consultée le 24/08/2021)

144. Article R5121-82 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/03/2017. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034102393 (page consultée le 24/08/2021)
145. Article R5121-83 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/03/2021. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034102382 (page consultée le 24/08/2021)
146. Article R5121-84 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 08/04/2004. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914827 (page consultée le 24/08/2021)
147. Article R5121-85 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/07/2021. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761976 (page consultée le 24/08/2021)
148. Article R5121-86 du Code de la Santé Publique. Dernière version en vigueur le 01/07/2021. Disponible à l'URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761966 (page consultée le 24/08/2021)
149. Meddispar. Médicaments à prescription restreinte. Ordre national des pharmaciens. [Internet]. Disponible à l'URL : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/> (page consultée le 14/09/2021)
150. Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de Données Publique des médicaments. Disponible à l'URL : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (page consultée le 24/08/2021)
151. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Disponible à l'URL : <http://agence-prd.ansm.sante.fr> (page consultée le 24/08/2021)

152. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC – Structure and principles. Disponible à l'URL : https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ (page consultée le 24/08/2021)
153. HAS. Comprendre l'évaluation des médicaments. [Internet] ; dernière mise à jour le 30/06/2021. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments (page consultée le 24/08/2021).
154. European Medicines Agency (EMA). Xerava. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xerava> (page consulté le 24/08/2021)
155. EMA. Xenleta. [Internet]. Disponible à l'URL : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenleta> (page consulté le 24/08/2021)
156. EMA. Note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Décembre 2011. Disponible à l'URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-2_en.pdf (page consultée le 24/08/2021)
157. HAS. Avis de la Commission de la Transparence – XYDALBA®. Décembre 2016. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2735208/fr/xydalba-dalbavancine-antibiotique-de-la-classe-des-glycopeptides (page consultée le 24/08/2021)
158. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de XYDALBA®. Disponible à l'URL : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191205146326/anx_146326_fr.pdf (page consultée le 24/08/2021)
159. EMA. Summary of the risk management plan (RMP) for Xydalba (dalbavacin). Disponible à l'URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xydalba-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (page consultée le 24/08/2021)

160. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de FETCROJA®. Disponible à l'URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_fr.pdf (page consultée le 24/08/2021)
161. HAS. Avis de la Commission de la Transparence – FETCROJA®. Janvier 2021. Disponible à l'URL : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18908_FETCROJA_PIC_INS_AvisDef_CT18908.pdf (page consultée le 24/08/2021)
162. ANSM. Médicaments sous surveillance renforcée. Dernière mise à jour le 25/05/2021. Disponible à l'URL : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/medicaments-sous-surveillance-renforcee> (page consultée le 25/08/2021)
163. European Commission. Antimicrobial resistance – Research, Projects and Studies. [Internet]. Disponible à l'URL : https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/research-projects-studies_en (page consultée le 26/08/2021)

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

POIVEY Eugénie

Prévention de l'antibiorésistance en pharmacie d'officine : rôle du pharmacien et encadrement de la prescription et de la dispensation des antibiotiques

L'antibiorésistance représente l'un des plus grand enjeux de santé publique de notre époque car elle est désignée comme la future principale cause de mortalité à l'horizon 2050. Dans ce travail, il s'agit tout d'abord de réaliser un état des lieux afin d'appréhender l'importance de ce phénomène tant en santé humaine et animale qu'à travers l'environnement. Depuis plusieurs années, une prise de conscience collective a conduit à l'élaboration de différents plans d'actions aux échelles mondiales, européennes et nationales. En France, il s'est vendu près de 772 tonnes d'antibiotiques en 2019 plaçant le pays 4^e plus gros consommateur européen d'antibiotiques en médecine de ville. En ce qui concerne les résistances bactériennes, les données de surveillance les plus récentes constatent une stabilisation de leur prévalence voir une diminution, témoignant des efforts entrepris dans ce sens. En effet, l'action en France s'articule à travers un important encadrement qui débute par l'inscription de la prévention de l'antibiorésistance dans la stratégie nationale de santé et l'élaboration d'une feuille de route nationale. Les rôles des différentes institutions nationales mais aussi celui des acteurs régionaux et territoriaux sont recensés dans ce travail. L'importance du défi à relever, en terme de bon usage des antibiotiques ainsi que de prévention des infections, a été intégré aux pratiques des professionnels de santé. A ce titre, le rôle d'acteur de santé publique du pharmacien d'officine s'est renforcé ces dernières années, notamment par l'attribution de nouvelles missions telles que la réalisation de tests rapides de dépistage diagnostique pour l'angine ou la participation aux campagnes de vaccination. Enfin, ce travail montre l'encadrement apporté autour de la prescription, la dispensation et l'utilisation des antibiotiques. Une analyse de onze spécialités les plus récemment commercialisées en France permet de constater la vigilance apportée autour de leur usage. Toutefois, un manque d'apparition de nouveaux produits innovants sur le marché est constaté et montre les efforts à entreprendre dans le domaine de la recherche-développement et la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques existants.

Mots clés : antibiorésistance, prévention, encadrement, bon usage des antibiotiques, santé publique