



HAL
open science

Impact de la pandémie Covid-19 sur la consommation d'antibiotiques en France en 2020, en ville et à l'hôpital

Gaëlle Agier

► **To cite this version:**

Gaëlle Agier. Impact de la pandémie Covid-19 sur la consommation d'antibiotiques en France en 2020, en ville et à l'hôpital. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04213344

HAL Id: dumas-04213344

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04213344>

Submitted on 21 Sep 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Gaëlle AGIER

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2023

*Impact de la pandémie Covid-19 sur la consommation
d'antibiotiques en France en 2020, en ville et à l'hôpital*

Présidente : **Dr Christine BOBIN-DUBIGEON**, Maître de Conférences des Universités en pharmacologie – Praticien Biologiste, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directrice : **Dr Dominique NAVAS-HOUSSAIS**, Maître de Conférences des Universités en pharmacie clinique – Praticien Hospitalier, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membre du jury : **Dr Latifa RBAH-VIDAL**, Maître de Conférences des Universités en pharmacologie et pharmacocinétique, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Remerciements

Aux membres de mon jury de thèse,

Au **Docteur Dominique Navas-Houssais**, merci d'avoir accepté de diriger la fin de ma thèse, merci pour vos relectures et vos conseils. Vous avez été présente une grande partie de nos études, et vous avez réussi à travers vos enseignements à développer mon intérêt pour la santé publique.

Au **Docteur Christine Bobin-Dubigeon**, merci d'avoir pris de votre temps afin de présider mon jury. Merci pour vos enseignements, à travers lesquels vous avez su nous transmettre vos connaissances avec passion.

Au **Docteur Latifa Rbah-Vidal**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, et pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet.

Au **Docteur Nathalie Caroff**, merci d'avoir été là dès le début de ma thèse, et de m'avoir accompagnée jusqu'à ce jour, au-delà de votre engagement universitaire. De mes échanges avec vous durant mes études, je garde le souvenir d'un professeur bienveillant.

A l'ensemble de mes collègues durant ces années, et plus particulièrement

A **Anne Rondeau** et à son équipe, **Anne-Laure, Isabelle, Margault** et **Séverine**, merci d'avoir été celles qui m'ont fait découvrir et aimer le beau métier de pharmacien d'officine, c'est grâce à vous notamment que j'ai pu choisir ce parcours.

A **Florence Lecerf**, vous m'avez donné la chance de découvrir la pharmacie d'officine durant 2 saisons estivales, et vous m'avez surtout réitéré votre confiance en me permettant de devenir votre adjointe. Votre approche du métier, mettant le patient et l'humain au centre de notre travail, est à mes yeux une des valeurs essentielles de notre belle profession.

A ma famille,

A **mon père et à ma mère**, merci de m'avoir supportée durant toutes ces années d'études. Et notamment lors des difficiles périodes de PACES ou de révisions, pas toujours facile à vivre ni pour vous ni pour moi, merci d'avoir été là. Et à **mon frère Loïc**, avoir un grand frère m'aura sans doute rendu plus compétitive, volontaire à toujours faire mieux, et à ne pas abandonner.

A **mes grands-mères et à mes grands-pères**, qui d'ici ou de là-haut, ont toujours gardé un œil attentif et protecteur sur leurs petits-enfants. Je sais que vous êtes fières de mon parcours, et je n'oublie pas que c'est grâce à votre soutien que j'en suis arrivée là.

A mes amis,

A **Caroline**, l'une de mes plus belles rencontres de ces années pharma. A ma binôme de soirée en 2^{ème} année, à celle avec qui j'ai partagé tant de moments de joie et de galères durant ces 6 ans d'études, à l'amie que j'ai gagnée pour la vie. Merci de m'avoir soutenu durant toutes les étapes de l'écriture de cette thèse, dans les bons moments mais surtout dans les nombreux coups de blues. Tes encouragements, tes conseils et tes mots m'auront été précieux. Ces quelques lignes ne seront pas suffisantes pour te remercier assez. Mais je sais que je peux compter sur toi et sur notre amitié, et j'espère pouvoir te rendre rapidement la pareille durant l'écriture de tes thèses !

A **Alexandrina, Axelle, Marjolaine, Mélanie**, à vous mes amies d'enfance, et celles que j'ai eu le bonheur de rencontrer par la suite. Et particulièrement à **Laura**, à ces 25 ans d'amitié, merci d'avoir été mon pilier à chaque étape de ma vie. Merci à vous 5 de m'avoir soutenue depuis le début de mes études, sans jamais cesser de croire en moi, surtout quand moi-même je n'y croyais plus. Je vous sais à jamais dans ma vie (et dans la peau !). Je vous souhaite de devenir ces mamies dont nous parlons souvent, réunies, râleuses, mais heureuses de la vie qu'il nous aura été donné de vivre.

A mes amies de la fac de sciences de Nantes, **Aline et Valentine**. Cette année restera finalement un beau souvenir, nécessaire pour avancer par la suite dans mes études. Une seule année de fac aura réussi à créer de beaux liens et une belle amitié, qui j'en suis sûre perdurera longtemps. Merci notamment à toi Valentine, pour tes nombreux vocaux de soutien durant ces années d'études et de thèse, on a finalement grandi ensemble dans la réalisation de nos projets respectifs.

A mes amies de lycée **Camille, Lisa**, et surtout **Fanny**, ma marraine pharma ! Des bancs de la PACES à aujourd'hui, vous êtes la preuve que les amitiés de lycée peuvent, j'en suis sûre, perdurer toute une vie.

A **Jade**, ma binôme, le premier visage accueillant et chaleureux croisé lors de cette fameuse journée d'accueil au jardin des plantes. Et dire que si je ne m'étais pas trompé de groupe (ça commençait bien !), nous ne nous serions peut-être jamais retrouvées binômes. Merci d'avoir été aussi maladroite que moi en TP, d'avoir été si patiente et d'avoir estompé mes lacunes afin de nous mener à la réussite. Merci d'avoir su être mon repère en soirée, et d'être une amie sincère sur qui je pourrai toujours compter. Je suis fière du parcours que tu as choisi. Je souhaite de tout cœur qu'il te mène à une vie remplie de réussite et de bonheur.

A toutes ces belles personnes rencontrées durant mes études. A **Nawal**, merci pour tous ces cafés, des séances de révisions à la rédaction de ma thèse, et surtout merci pour ces journées et ces sorties à découvrir la vie nantaise. A **Jeanne**, la reine des poèmes et des jeux de mots, merci pour ces années qui auraient été un peu plus monotones sans toi. A **Elise**, merci pour ton soutien émotionnel ces dernières années, et pour tous ces souvenirs de soirées et de voyages, simples et sincères. A **Camille**, ma parisienne adorée, toujours présente pour discuter, se plaindre, rigoler, bref tout ce dont on a souvent besoin ! A **Clothilde, Estelle, Maud, Kévin, Louise, Pauline, Yanis**, et toutes les autres personnes que j'ai pu rencontrer durant ces 6 ans d'études, avec qui j'ai pu partager ces beaux souvenirs... merci.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	7
Liste des figures	9
Liste des annexes	11
Introduction	12
Partie 1 – Antibiotiques, antibiorésistance et Covid-19	14
A. Les antibiotiques	14
1. <i>Histoire des antibiotiques</i>	14
2. <i>Mécanismes d'action</i>	16
B. L'antibiorésistance	17
1. <i>Définition</i>	17
2. <i>Epidémiologie</i>	17
3. <i>Mécanismes de l'antibiorésistance</i>	18
4. <i>Conséquences de l'antibiorésistance</i>	21
a. <i>Impact sur la santé publique</i>	21
b. <i>Le concept One Health</i>	21
c. <i>Impact économique</i>	23
d. <i>Mesures de protection des antibiotiques</i>	23
C. La pandémie de Covid-19	25
1. <i>Le virus SARS-COV-2</i>	25
a. <i>La famille des coronavirus</i>	25
b. <i>Aspects virologiques</i>	26
2. <i>La Covid-19</i>	27
a. <i>Les symptômes</i>	27
b. <i>La transmission</i>	28
c. <i>Le dépistage</i>	29
d. <i>Une évolution non contrôlée de la pandémie</i>	30
1. <i>Situation dans le monde</i>	30
2. <i>Situation en France</i>	32
3. <i>Implication du pharmacien dans la pandémie</i>	34
Partie 2 – Impact de la pandémie sur la consommation d'antibiotiques en France en 2020	36
A. La consommation d'antibiotiques en France avant la pandémie	36
B. Consommation d'antibiotiques en ville en 2020	38
1. <i>Méthode d'analyse</i>	38

2.	<i>Résultats nationaux</i>	39
a.	Consommation sur l'année 2020	39
b.	Consommation d'antibiotiques par périodes de restriction	42
3.	<i>Résultats en fonction de l'âge</i>	43
a.	Doses définies journalières / 1 000 hab / jour	43
b.	Nombre de prescriptions / 1 000 hab / jour	44
4.	<i>Résultats en fonction de la famille d'antibiotiques</i>	45
C.	Consommation d'antibiotiques en établissements de santé en 2020	49
1.	<i>Méthode d'analyse</i>	49
2.	<i>Résultats généraux</i>	50
3.	<i>Résultats en fonction de la famille d'antibiotiques</i>	53
4.	<i>Consommation en fonction des classifications internationales de surveillance</i>	54
a.	Classification AWaRe de l'OMS	54
b.	Classification de l'ECDC	56
D.	La consommation d'antibiotiques au CHU de Nantes	58
Partie 3 –	La consommation d'antibiotiques en 2020 : causes et conséquences	60
A.	Les causes impactant la consommation d'antibiotiques	60
1.	<i>Restrictions de déplacement et de rassemblement</i>	60
a.	Confinements	60
b.	Désorganisation des soins	63
2.	<i>Les mesures barrières</i>	66
a.	Masques de protection	66
b.	Hygiène des mains	70
B.	Conséquences de la pandémie depuis 2021	73
1.	<i>Augmentation de la consommation d'antibiotiques sur l'année 2021</i>	73
a.	Consommation en secteur ville	73
b.	Consommation en établissements de santé	74
2.	<i>Ruptures d'approvisionnement de certains antibiotiques</i>	75
3.	<i>Recrudescence de certaines infections invasives</i>	76
a.	A streptocoque A	76
b.	A méningocoque	79
Conclusion		80
Bibliographie		82
Annexes		96

Liste des abréviations

ACE2 : Angiotensin Converting Enzyme 2

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

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

ARN : Acide Ribonucléique

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

AWaRe : Access, Watch, Reserve

BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes

BLSE : β -Lactamase à Spectre Elargi

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} génération

C4G : Céphalosporines de 4^{ème} génération

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CPias : Centres d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins

DDJ : Dose Définie Journalière

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

ECDC : European Centre for Disease prevention and Control

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations

FDA : Food and Drug Administration

FFP2 : Filtering FacePiece de niveau 2

HAS : Haute Autorité de Santé

HCoV : Human Coronavirus

IISGA : Infections Invasives à Streptocoque du Groupe A

IIM : Infections Invasives à Méningocoque

JH : journée d'hospitalisation

MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

MERS-COV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

MLS : Macrolides, Lincosamides, Streptogramines

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OMSA : Organisation Mondiale de la Santé Animale

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCR : Polymerase Chain Reaction

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline

SARS-COV : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-COV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SGA : Streptocoque β -Hémolytique du Groupe A

SNDS : Système National des Données de Santé

SPARES : Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissement de Santé

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

VOCs : Variants of Concern

Liste des figures

Figure 1 : Histoire des antibiotiques et de l'antibiorésistance	15
Figure 2 : Cibles des antibiotiques	16
Figure 3 : Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques	19
Figure 4 : Impacts humains, vétérinaires et environnementaux sur l'antibiorésistance	22
Figure 5 : Liste actualisée en 2015 des antibiotiques critiques selon l'ANSM	23
Figure 6 : Structure du SARV-COV-2	26
Figure 7 : Modes de transmission du SARS-COV-2	29
Figure 8 : Chronologie de la propagation de la Covid-19 à travers le monde	31
Figure 9 : Chronologie de la pandémie de Covid-19 en France	33
Figure 10 : Vaccinations par les professionnels de santé hors établissements de santé et centres de vaccination	35
Figure 11 : Consommation d'antibiotiques en France et en Europe entre 2012 et 2021	36
Figure 12 : Consommation d'antibiotiques en France entre 2012 et 2019 en ville et en établissements de santé	37
Figure 13 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en secteur ville en France entre 2009 et 2020	41
Figure 14 : Nombre de prescriptions d'antibiotiques à usage systémique en secteur ville en France entre 2009 et 2020	41
Figure 15 : Comparaison des variations mensuelles de la consommation d'antibiotiques à usage systémique en ville en France de 2017 à 2020	42
Figure 16 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en secteur ville en fonction de l'âge en 2009, 2019 et 2020	44
Figure 17 : Evolution du nombre de prescriptions en fonction de l'âge en 2009, 2019 et 2020	45
Figure 18 : Evolution de la consommation par famille d'antibiotiques en secteur ville en 2009, 2019 et 2020	47
Figure 19 : Evolution du nombre de prescriptions par famille d'antibiotiques en 2019, 2019 et 2020	47
Figure 20 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en établissements de santé entre 2012 et 2020	50
Figure 21 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé entre 2019 et 2020 en fonction des services cliniques	51

Figure 22 : Evolution du nombre de journées d'hospitalisation entre 2019 et 2020 en fonction des services au sein des établissements de santé participants	52
Figure 23 : Consommation d'antibiotiques entre 2018 et 2020 par familles d'antibiotiques, tous établissements de santé	53
Figure 24 : Evolution de la consommation des antibiotiques en établissements de santé selon la classification AWaRe entre 2018 et 2020	55
Figure 25 : Part de la consommation des antibiotiques en établissements de santé selon la classification AWaRe entre 2018 et 2020	55
Figure 26 : Consommation d'antibiotiques entre 2012 et 2020 en établissements de santé en France en fonction de l'indicateur de l'ECDC	56
Figure 27 : Consommation d'antibiotiques selon l'indicateur de l'ECDC entre 2018 et 2020 en fonction du secteur d'activité clinique	57
Figure 28 : Consommation globale d'antibiotiques au CHU de Nantes entre 2013 et 2021...	59
Figure 29 : Chronologie des restrictions sociales en France en 2020.....	62
Figure 30 : Evolution du taux de recours à des professionnels de santé en secteur ville en 2020 par rapport à 2019	65
Figure 31 : La transmission aéroportée	67
Figure 32 : Affiche de prévention indiquant l'obligation du port du masque dans certains lieux	68
Figure 33 : Efficacité du port du masque chirurgical en cas d'infection	69
Figure 34 : Affiche de prévention expliquant la technique de lavage des mains	72
Figure 35 : Consommation d'antibiotiques et nombre de prescriptions en ville entre 2009 et 2021	73
Figure 36 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé entre 2012 et 2021	75
Figure 37 : Nombre de cas de scarlatine chez SOS médecin et aux urgences entre 2018 et 2023	78

Liste des annexes

Annexe 1 : Consommation et prescriptions d'antibiotiques à usage systémique en ville en France entre 2009 et 2021	96
Annexe 2 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en ville exprimée en DDJ / 1000 hab / j selon les tranches d'âge de la population entre 2009 et 2020	96
Annexe 3 : Prescriptions d'antibiotiques à usage systémique en ville pour 1 000 hab / j par tranches d'âge de la population entre 2009 et 2020	97
Annexe 4 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en ville exprimée en DDJ / 1000 hab / j par famille d'antibiotiques entre 2009 et 2020	97
Annexe 5 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé en France entre 2012 et 2021	98
Annexe 6 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé par secteurs cliniques exprimée en DDJ / 1 000 JH en 2019 et 2020	98
Annexe 7 : Nombre de journées d'hospitalisation entre 2019 et 2020 par secteurs cliniques au sein des établissements de santé participants	98
Annexe 8 : Consommation d'antibiotiques entre 2012 et 2020 exprimée en DDJ / 1 000 JH par familles d'antibiotiques, tous établissements de santé	99
Annexe 9 : Consommation des antibiotiques de la classification AWaRe exprimée en nombre de DDJ/1000 JH entre 2018 et 2020	100
Annexe 10 : Consommation d'antibiotiques entre 2012 et 2020 en fonction de l'indicateur de l'ECDC	100
Annexe 11 : Consommation des antibiotiques de l'indicateur de l'ECDC exprimée en DDJ / 1 000 JH en fonction du service clinique entre 2018 et 2020	101
Annexe 12 : Consommation globale d'antibiotiques au CHU de Nantes entre 2013 et 2021	102

Introduction

En janvier 2020, le monde est à l'aube d'une pandémie mondiale : celle-ci connut ses débuts en Chine, avant de se propager inexorablement à l'ensemble du globe. Cette nouvelle maladie infectieuse, la Coronavirus Disease 2019, ou Covid-19, et le virus qui en est responsable, le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2), sont à peine identifiés par les autorités sanitaires compétentes. C'est pourtant bien ce nouveau virus qui sera dès lors responsable d'une situation sanitaire instable à l'échelle mondiale, touchant tous pays, fragilisant systèmes économiques, organisations sociales, et systèmes de santé. Les conséquences mondiales de cette nouvelle pathologie infectieuse respiratoire sont alors inédites au XXI^e siècle.

La pandémie de Covid-19 n'est cependant pas la première à toucher l'humanité. Depuis l'antiquité, de nombreuses pandémies se sont succédé, aussi meurtrières et incontrôlables les unes que les autres. Parmi les plus célèbres, on peut, entre autres, citer la peste, responsable de plusieurs pandémies au cours des siècles, notamment la peste noire durant le Moyen-âge. Rien qu'en Europe, elle fut à l'origine de la mort de 25 à 50 % de la population (1). La variole, elle aussi responsable de nombreuses épidémies à travers les continents, a été la première à bénéficier d'une vaccination efficace. Cela mena l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à la proclamer éradiquée mondialement le 8 mai 1980 (2). Actuellement, elle reste la seule maladie infectieuse à bénéficier de ce statut, après avoir sévit pendant des millénaires. Plus récemment, les différentes pandémies de grippe au cours du XX^e et XXI^e siècle, ont été dues, tout comme la Covid-19, à des virus respiratoires très pathogènes. La plus connue fut la grippe espagnole de 1918, responsable d'environ 50 millions de morts (1).

Mais bien avant cette pandémie virale, depuis de nombreuses années, l'émergence grandissante de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques était déjà préoccupante en France et dans le monde. La recherche et le développement de nouveaux traitements, mais surtout une meilleure utilisation de ceux-ci, sont des problématiques et des priorités mondiales de santé publique. Dans cette optique, la surveillance de la consommation des antibiotiques est primordiale.

La pandémie de Covid-19 est venue perturber l'épidémiologie et la prise en charge des maladies infectieuses transmissibles dans leur globalité. C'est pourquoi au cours de cette thèse, nous avons souhaité faire un point sur l'impact de la pandémie de Covid-19 sur la consommation des antibiotiques en France. Dans une première partie, nous nous intéresserons aux antibiotiques et à l'antibiorésistance dans leurs généralités, ainsi qu'à la survenue de la Covid-19. Ensuite, une deuxième partie sera consacrée à l'analyse concrète de la consommation d'antibiotiques au cours de l'année 2020, en ville et en établissements de santé, et à l'impact de la pandémie sur celle-ci. Enfin, la dernière partie sera l'occasion de discuter des différents facteurs ayant pu influencer sur la consommation d'antibiotiques en 2020, et des événements récents mettant en lumière les conséquences de cette pandémie exceptionnelle dans le domaine infectieux.

Partie 1 – Antibiotiques, antibiorésistance et Covid-19

A. Les antibiotiques

1. Histoire des antibiotiques

Les antibiotiques sont une classe médicamenteuse récente dans l'histoire de la médecine. Bien qu'utilisés de manière empirique sous différentes formes depuis des millénaires, leur véritable découverte est le fruit de recherches au tournant du XIXe et du XXe siècle. Si le premier anti-infectieux est attribué à Paul Ehrlich pour sa découverte du salvarsan en 1909 dans le traitement de la syphilis (*Treponema pallidum*) (3), la découverte des antibiotiques est néanmoins connue du grand public par les travaux d'Alexander Fleming sur la pénicilline (*Penicillium notatum*) en 1928 (Figure 1). Sa purification et son industrialisation ont été permises grâce aux travaux de Ernst Chain, Howard Florey et leur équipe en 1940, permettant une utilisation à grande échelle (4). Ils devinrent d'autant plus célèbres en recevant le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1945 pour leurs découvertes (5). Les premiers sulfamides antibiotiques virent quant à eux le jour grâce aux travaux de Gerhard Domagk au début des années 1930 (6). La découverte de ces premiers antibiotiques, notamment de la pénicilline, a permis de sauver de nombreux soldats durant la seconde guerre mondiale (7).

S'en suit alors l'âge d'or des antibiotiques jusque dans les années 1970 : la plupart des familles d'antibiotiques encore utilisées à ce jour ont été découvertes durant ces décennies. Les pénicillines furent largement développées, dont l'amoxicilline mise sur le marché en 1964 (3) et aujourd'hui encore très souvent prescrite. Mais c'est le cas aussi d'autres β -lactamines telles que les céphalosporines, ou bien les macrolides, et les aminosides. Ces nouvelles molécules ont permis dès lors de sauver des vies face à des infections bactériennes autrefois incurables.

Cependant, après plusieurs décennies prospères, la découverte de nouvelles familles d'antibiotiques se fait plus rare, tandis que les résistances augmentent (Figure 1). En 1976, la thienamycine, molécule chef de file des carbapénèmes, est découverte, et l'imipénème est le premier médicament de cette famille disponible en 1985 (8). On peut également citer le

linézolide, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 2000, premier représentant commercialisé de la famille des oxazolidinones (9), ou encore la daptomycine, approuvée par la FDA en 2003 et seule représentante de la famille des lipopeptides antibiotiques (10). Ces antibiotiques sont considérés comme des antibiotiques critiques de derniers recours, afin de limiter l'apparition de résistances à ces derniers et de préserver leur efficacité.

A ces quelques découvertes s'ajoutent l'apparition de nouvelles molécules issues de familles déjà existantes, ou d'associations avec de nouveaux inhibiteurs de β -lactamases qui ont une activité sur des bactéries résistantes aux autres antibiotiques (11).



Figure 1 : Histoire des antibiotiques et de l'antibiorésistance (12)

2. Mécanismes d'action

Les antibiotiques sont des médicaments capables d'agir contre une infection bactérienne. D'origine naturelle, synthétique ou semi-synthétique, ils permettent de bloquer le développement bactérien (antibiotiques bactériostatiques), ou de tuer directement les bactéries (antibiotiques bactéricides) (13). Par définition, les antibiotiques sont efficaces seulement contre les bactéries, et ne sont en aucun cas actifs contre les infections virales.

Les antibiotiques n'agissent pas tous de la même façon, ils ont différentes cibles bactériennes. Chaque famille d'antibiotiques est classée en fonction de sa cible (Figure 2). Ils agissent par :

- Inhibition de la **synthèse de la paroi bactérienne**
- Inhibition de la **synthèse protéique**
- Inhibition de la **synthèse de l'ADN** (Acide Désoxyribonucléique) et des enzymes associées
- Dépolarisation de la **membrane bactérienne**

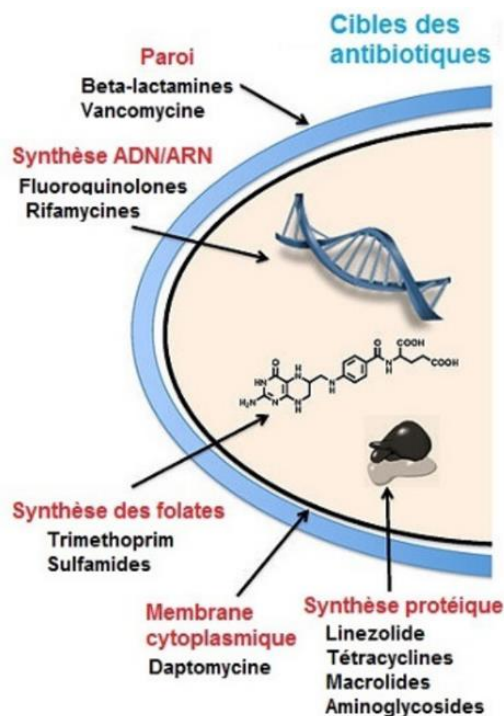


Figure 2 : Cibles des antibiotiques (14)

B. L'antibiorésistance

1. Définition

La résistance des bactéries aux antibiotiques, ou antibiorésistance, définit la capacité d'une bactérie à échapper à l'action d'un ou plusieurs antibiotiques. Cette résistance peut être naturelle ou acquise (15).

Les souches bactériennes sont naturellement insensibles à l'action de certaines familles d'antibiotiques. Par exemple, les glycopeptides tels que la vancomycine, sont efficaces uniquement contre les bactéries à Gram positif¹ (16).

Dans d'autres cas, les souches bactériennes développent des résistances à des antibiotiques auxquels elles étaient auparavant sensibles, on parle de résistance acquise. C'est ce type de résistance qui pose le plus de problèmes dans la prise en charge thérapeutique des infections.

2. Epidémiologie

Les exemples d'antibiorésistance sont de plus en plus nombreux depuis la découverte des antibiotiques. Un des plus connus est la résistance acquise de *Staphylococcus aureus*, également appelé staphylocoque doré, à la méticilline (17). Ces souches appelées SARM (*Staphylococcus aureus* Résistants à la Méticilline) sont résistantes à presque toutes les β -lactamines et souvent à d'autres antibiotiques, tels que les fluoroquinolones ou les aminosides (18). Or, le staphylocoque doré, fréquemment retrouvé chez l'Homme au niveau de la peau ou des muqueuses nasales, est un des pathogènes responsables d'infections associées aux soins (19). Les SARM représentent aujourd'hui environ 15% des souches de *S. aureus* isolées dans les hôpitaux (20).

¹ Les bactéries dites à Gram positif diffèrent des bactéries à Gram négatif du fait de leur coloration acquise lors de la technique de coloration de Gram, due à la composition de leur paroi riche en peptidoglycanes et l'absence de membrane externe.

Un autre exemple : *Escherichia coli* est une bactérie commensale du tube digestif. Mais c'est également le principal agent pathogène des infections urinaires (21). Près de 90 % des souches produisent une β -lactamase et sont résistantes à l'amoxicilline (22), qui ne peut donc pas être utilisée en traitement empirique de ce type d'infections courantes. Plus inquiétant, 5 à 10 % des souches produisent une β -Lactamase à Spectre Elargi (BLSE) rendant aussi inefficaces les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) utilisées dans la prise en charge des pyélonéphrites à *E. coli* (23).

Des cas plus rares mais bien plus graves font état de Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe). Il s'agit d'entérobactéries productrices de carbapénèmases, telles que *Klebsiella pneumoniae*, mais aussi d'*Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides. Ces bactéries sont certes encore peu fréquentes en France, mais sont de plus en plus inquiétantes au niveau mondial. Comme leurs noms l'indiquent, ce sont des Bactéries Multi-Résistantes (BMR), notamment aux antibiotiques de derniers recours que sont les carbapénèmes et les glycopeptides. On peut arriver à terme à des situations où ces bactéries ne répondent plus à aucun antibiotique. On parle alors de bactéries pan-résistantes, conduisant à une impasse thérapeutique potentiellement mortelle (24).

3. Mécanismes de l'antibiorésistance

Il existe plusieurs mécanismes d'adaptation pour expliquer l'apparition de résistances aux antibiotiques chez les bactéries (25) (Figure 3):

- **Inactivation** de l'antibiotique
- **Modification de la cible** de l'antibiotique chez la bactérie
- **Mécanismes d'efflux actif** de l'antibiotique
- **Imperméabilité** de l'antibiotique à travers la membrane bactérienne

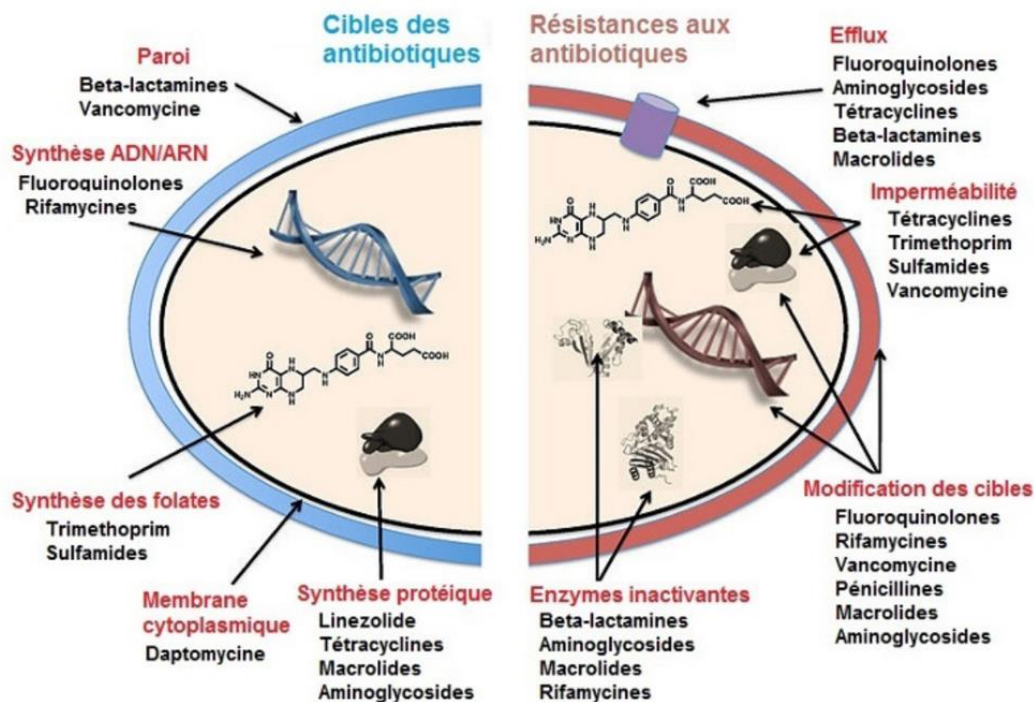


Figure 3 : Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques (14)

Ces modifications s'acquièrent soit par mutation génétique de la bactérie elle-même, soit par transfert horizontal de gènes et donc de matériel génétique d'une autre bactérie par l'intermédiaire de plasmides (25).

Inactivation de l'antibiotique :

Cette inactivation peut se faire soit par dégradation de l'antibiotique, soit par modification de la structure chimique de l'antibiotique. L'exemple le plus connu est celui des β -lactamases telles que les pénicillinases, les céphalosporinases et les carbapénémases. Ces enzymes vont venir hydrolyser le noyau β -lactame des antibiotiques de cette famille, et ainsi empêcher leur liaison à la cible bactérienne (25,26). Pour contrer ce phénomène, la recherche pharmaceutique a mis au point des inhibiteurs de β -lactamases, tels que l'acide clavulanique ou le tazobactam. Ils vont permettre d'agir comme substrats suicides des β -lactamases, et donc empêcher l'hydrolyse des pénicillines (27).

Modification de la cible de l'antibiotique chez la bactérie :

Les antibiotiques peuvent agir sur de nombreuses cibles des bactéries. Ces dernières vont se défendre en modifiant un aspect de ces cibles, ou même en les protégeant (25,26). En modifiant la structure de sa cible, ou en diminuant son nombre, la bactérie empêche la liaison de l'antibiotique à celle-ci.

Ce mécanisme de mutation et de modification de cible peut concerner aussi bien la structure des composants de la paroi bactérienne, des ribosomes, des ADN-gyrases, des topoisomérases IV, ou des enzymes impliquées dans le métabolisme des folates (25).

Mécanismes d'efflux actif de l'antibiotique :

Ce mécanisme va permettre l'exportation active des antibiotiques en dehors de la bactérie par la présence de pompes d'efflux à la surface de la membrane bactérienne. Ces pompes ont pour rôle de détoxifier la bactérie des toxiques de l'environnement, et d'éliminer des déchets métaboliques. Mais dans le cas de l'exportation active des antibiotiques, cela provoque surtout une exposition insuffisante de la bactérie à l'antibiotique, et donc une efficacité insuffisante (25,26,28).

Imperméabilité de l'antibiotique à travers la membrane bactérienne :

C'est le principal mécanisme de résistance naturelle (25). La bactérie va pouvoir limiter l'accès aux antibiotiques en modifiant la sélectivité des porines à la surface de sa membrane, les porines permettant le passage de molécules hydrophiles, ou en diminuant le nombre de ces porines (25,26).

Un autre mécanisme vise à diminuer le transport des antibiotiques dans la membrane bactérienne : la synthèse d'un biofilm. Un biofilm est une agglomération de cellules bactériennes, maintenues ensemble par une matrice polymérique qui les protège du système immunitaire et des traitements antibiotiques (29).

Ces mécanismes de résistance aux antibiotiques sont à l'origine de la sélection de bactéries résistantes : à la suite d'un traitement d'une infection bactérienne par un antibiotique, les bactéries sensibles à cet antibiotique vont être détruites, mais les bactéries résistantes vont survivre et pouvoir se multiplier et se propager.

4. Conséquences de l'antibiorésistance

a. Impact sur la santé publique

La conséquence principale de l'antibiorésistance, c'est de ne plus pouvoir traiter certaines infections bactériennes par des antibiotiques auparavant efficaces contre celles-ci. A défaut d'un traitement rapide et efficace, l'infection peut alors progresser et mettre en danger le patient. L'antibiorésistance serait actuellement responsable d'environ 139 000 hospitalisations et 5 500 décès en France (30), 33 000 décès en Europe (31) et 1,27 millions dans le monde (32). Il est estimé que d'ici 2050, 10 millions de personnes pourraient mourir chaque année dans le monde à cause de l'antibiorésistance, et devenir la première cause de mortalité mondiale devant les cancers (33).

La surconsommation d'antibiotiques, humaine et animale, que ce soit par un usage non justifié ou par une mauvaise utilisation des antibiotiques en fonction de leur spectre et de l'agent pathogène ciblé, est responsable en grande partie de la problématique actuelle de l'antibiorésistance (30).

b. Le concept One Health

La consommation d'antibiotiques et l'antibiorésistance en médecine humaine ne sont pas les seules menaces pour la santé publique. Intégrer les composantes humaines, animales et environnementales de la santé, c'est le concept de « One Health » ou « Une seule santé » : l'objectif est de promouvoir des politiques et des programmes prenant en compte ces trois éléments fondamentaux, chacun influant les autres (Figure 4) (34).

L'utilisation massive d'antibiotiques en médecine vétérinaire, à des fins sanitaires et agro-alimentaires, provoque également des antibiorésistances. Des bactéries résistantes peuvent être transmises des animaux vers les Hommes, des Hommes vers les animaux, et se retrouver dans l'environnement. L'agriculture et la production alimentaire peuvent être impactées. De plus, l'émergence de certaines zoonoses conduit à des risques sanitaires qu'il faut pouvoir prendre en charge (14,35).

L'OMS, la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations, ou Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture) et l'OMSA (Organisation Mondiale de la Santé Animale) coordonnent à l'échelle mondiale la mise en place de ce concept « One Health » (34), aidés par les agences et les autorités nationales, telles que Santé Publique France, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) ou l'HAS (Haute Autorité de Santé) en France (36).

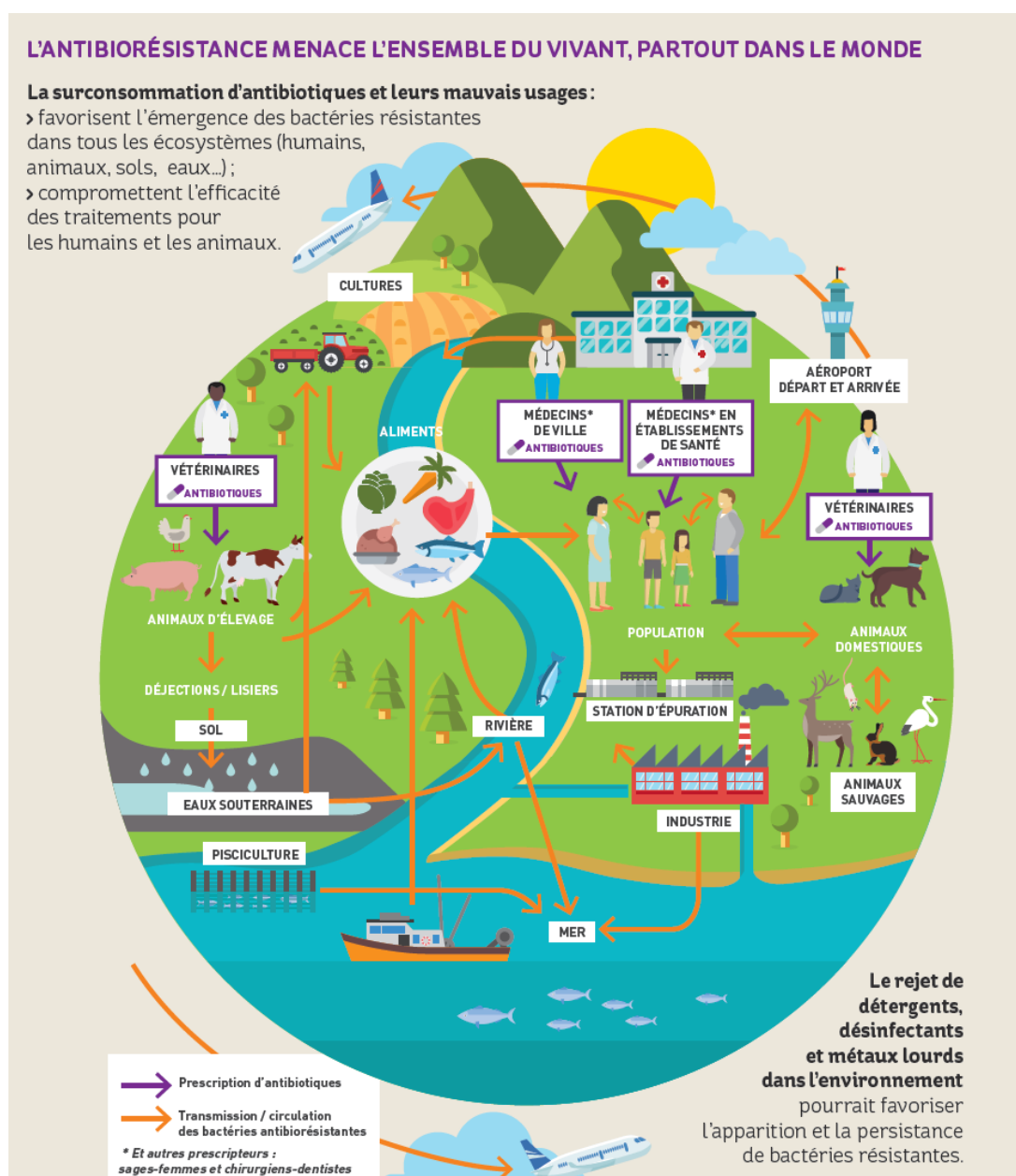


Figure 4 : Impacts humains, vétérinaires et environnementaux sur l'antibiorésistance (37)

c. Impact économique

Au-delà de la prise en charge des infections bactériennes sur un plan purement médical, l'antibiorésistance a un coût pour les collectivités. L'antibiorésistance coûterait déjà à l'Union Européenne 1,5 milliard d'euros en soins et perte d'activité (38). Selon les projections d'ici 2050, l'antibiorésistance pourrait coûter 100 000 milliards de dollars à l'échelle mondiale (33). On parle alors d'un impact sur le produit intérieur brut des pays, la pauvreté, le commerce, les coûts de la santé et l'élevage (39).

d. Mesures de protection des antibiotiques

Afin de gérer au mieux l'usage des antibiotiques, l'ANSM a publié une liste en 2013, actualisée en 2015, des antibiotiques considérés comme critiques (Figure 5). Ces antibiotiques sont générateurs de résistances bactériennes ou sont à utiliser en dernier recours afin de conserver des traitements efficaces contre les bactéries les plus résistantes (40).

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

Figure 5 : Liste actualisée en 2015 des antibiotiques critiques selon l'ANSM (40)

L'OMS a également mis en place un index de classification en 3 groupes : Access, Watch et Reserve (AWaRe). Cette classification de l'OMS a pour objectif de classer certains antibiotiques en fonction de leur place et de leur efficacité dans la prise en charge des infections bactériennes les plus courantes, et des risques de développement de résistances bactériennes de ces antibiotiques (41). Ainsi, les antibiotiques classés dans le groupe « Access » sont les antibiotiques indispensables, ceux de premières et secondes intentions, offrant une bonne réponse thérapeutique, tout en minimisant le risque de résistances bactériennes. Ce groupe est donc le groupe essentiel qu'il convient d'utiliser en priorité lorsque cela est possible. Les antibiotiques du groupe « Watch » sont à utiliser avec précaution, ils sont également de premières et secondes intentions, mais sur un nombre plus restreint d'infections. Enfin le groupe « Reserve » n'est à utiliser qu'en dernière intention, pour des patients dans un état critique dû à des BMR. Ce groupe d'antibiotiques est à surveiller de très près pour limiter l'apparition de résistances qui les rendraient inefficaces.

L'arrivée des antibiotiques a permis une meilleure prise en charge de nombreuses infections. Mais utilisés à mauvais escient, ils sont responsables d'une augmentation de l'antibiorésistance et d'une diminution de leur efficacité. Il est donc important de ne les prescrire qu'en cas d'infections bactériennes, en fonction du spectre d'action de chacun, des pathogènes identifiés, et de la localisation du foyer infectieux. Après des décennies de surconsommation de ces médicaments « miracles », les difficultés grandissantes à traiter certaines infections bactériennes et le spectre d'un retour en arrière nous imposent de réduire et de surveiller notre consommation d'antibiotiques.

C. La pandémie de Covid-19

En 2020, la rapidité et l'intensité de propagation de la pandémie de Covid-19 dans le monde ont troublé de manière inédite l'épidémiologie d'autres pathologies. Nous allons donc rappeler quelques généralités sur ce virus, responsable d'une telle situation en 2020, et de son impact sur les facteurs de santé habituels.

1. *Le virus SARS-COV-2*

a. La famille des coronavirus

Parmi les 7 coronavirus responsables d'infections humaines, on retrouve 2 virus également à l'origine de pneumopathies graves et meurtrières. Le SARS-COV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) a été responsable de la première épidémie entre 2002 et 2004. Il a émergé en Chine, et de nombreux cas ont vite été répertoriés en Asie puis dans le monde (42). Le MERS-COV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) a quant à lui été détecté pour la première fois en Arabie Saoudite avant d'être retrouvé dans plusieurs pays du Moyen-Orient en 2012, ainsi que de façon sporadique dans le monde (43). Les 4 autres coronavirus identifiés chez l'Homme (Human Coronavirus HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1) sont eux responsables la plupart du temps d'infections moins sévères des voies respiratoires supérieures. On les retrouve chaque année un peu partout dans le monde, avec une activité beaucoup plus importante en période hivernale (44).

L'origine du SARS-COV-2 et sa transmission à l'Homme restent à ce jour non formellement identifiées, même si le rôle du marché de Wuhan en Chine est admis (45). Les coronavirus humains identifiés jusque-là sont tous à l'origine des zoonoses. La plupart ont eu pour réservoir les chauves-souris, la transmission du virus à l'Homme se faisant par un hôte animal intermédiaire. Par ailleurs, le génome du SARS-COV-2 se rapproche plus de ceux des virus infectant les chauves-souris que de ceux du SARS-COV ou du MERS-COV (44,46).

b. Aspects virologiques

Le SARS-COV-2 est un coronavirus de la famille des *Coronaviridae*, du genre *Betacoronavirus*. Tout comme les autres coronavirus, il s'agit d'un virus enveloppé à ARN (Acide Ribonucléique) (Figure 6), entouré de protéines Spike (protéines S), à l'origine de leur nom du fait de l'aspect de couronne que cela leur donne (44). Les protéines de la nucléocapside (protéines N), de membrane (protéines M) et d'enveloppe (protéines E) sont les autres protéines structurales de ce virus.

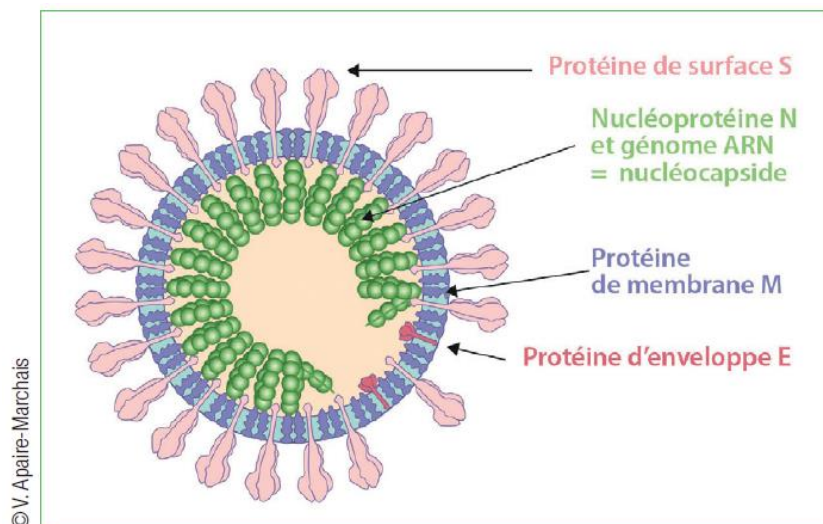


Figure 6 : Structure du SARV-COV-2 (44)

Bien que l'étude de la réplication virale du SARS-COV-2 soit plus complexe, la protéine S tient un rôle central dans les mécanismes infectieux et immunitaires mis en place. En effet, c'est par liaison de la sous-unité 1 de la protéine S aux récepteurs ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) que le SARS-COV-2 infecte le patient. Les récepteurs ACE2 sont notamment situés à la surface des cellules de l'arbre respiratoire (47). Lors d'une infection à la Covid-19, la réponse immunitaire s'organise entre autres contre cette protéine S (48). Les différents vaccins homologués en France à ce jour viennent stimuler cette réponse immunitaire et la production d'anticorps dirigés contre l'antigène protéine S (49).

Comme tous les virus, le SARS-COV-2 est soumis à de nombreuses et fréquentes mutations de son génome, à l'origine de l'émergence de nouveaux variants du virus. Ces mutations concernent notamment la protéine S, et donc influent sur la réponse immunitaire, l'efficacité des vaccins et la sensibilité des tests de diagnostic (50,51). Ces nouveaux variants préoccupants sont nommés Variants of Concern (VOCs) et sont suivis par l'OMS (52). Les risques sont multiples : augmentation de la transmission et de la virulence, diminution de la réponse immunitaire, échappement à la détection, moindre réponse aux traitements et aux vaccins (53).

Le premier variant détecté en France fut le variant Alpha dès fin 2020, suivi des variants Bêta et Gamma début 2021. Le variant Delta fut majoritaire durant le 2^{ème} semestre 2021. Enfin le dernier variant apparu fin 2021 et actuellement encore en circulation est le variant Omicron (54).

2. *La Covid-19*

a. Les symptômes

La Covid-19 est une maladie infectieuse respiratoire virale due au virus SARS-COV-2. La période d'incubation entre l'infection par le virus et les premiers symptômes de la maladie est d'environ 5 jours, mais peut varier de 1 à 14 jours (55).

L'intensité des symptômes est très variable, la maladie pouvant être asymptomatique, bénigne ou être confondue avec un rhume ou une grippe, ou évoluer vers un syndrome respiratoire plus grave et potentiellement mortel (56). Les symptômes d'une infection légère à modérée les plus courants peuvent être variés et non spécifiques : fièvre, toux, asthénie, céphalées, courbatures, gêne respiratoire, congestion nasale, diarrhées, nausées, vomissements... mais certains symptômes sont plus pathognomoniques, notamment l'agueusie (perte du goût) et l'anosmie (perte de l'odorat) (57,58), même si ces deux symptômes caractéristiques au début de la pandémie le sont moins lors des infections plus récentes par le variant Omicron (59). Dans les formes les plus graves, la pneumonie peut

s'aggraver et mener à une hospitalisation, une mise sous oxygène, une admission en réanimation, voire au décès.

Comme lors de toutes infections virales, le système immunitaire réagit afin d'éliminer l'agent pathogène. Mais lors de formes graves de Covid-19, un dérèglement de la réponse immunitaire peut conduire une réaction pro-inflammatoire, que l'on appelle l'orage cytokinique (60). Le patient peut alors développer un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), nécessitant une ventilation mécanique, et responsable d'environ 30 % des décès chez les patients admis en réanimation (61). De nombreuses autres complications peuvent survenir, notamment des atteintes thrombotiques et cardiovasculaires (62).

Certains facteurs intrinsèques peuvent augmenter le risque de complications : l'âge supérieur à 60 ans, certaines pathologies chroniques, notamment cardiovasculaires, pulmonaires et le diabète, l'obésité, certaines troubles neurocognitifs, l'immunosuppression, les cancers et le tabagisme sont une liste non exhaustive de facteurs de risque de développer une infection grave (58).

b. La transmission

Bien que cela puisse varier selon le variant impliqué, la Covid-19 peut être contagieuse en moyenne de 2 jours avant l'apparition des premiers symptômes, et jusqu'à 10 jours après (63).

Le mode de transmission et de contamination principal est respiratoire (Figure 7). En effet, les particules virales vont être expulsées lorsque la personne contaminante va parler, tousser ou éternuer, et cela par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires et d'aérosols (64). Les gouttelettes ont tendance à rester dans un périmètre proche de leur source d'émission (inférieur à 2 mètres) et sont donc responsables de transmission en cas de contact rapproché. Ce mode de transmission semble majoritaire (65). Les aérosols, particules plus petites que les gouttelettes, qui peuvent être contaminants en cas de contact rapproché, peuvent également parcourir de plus grandes distances et contaminer une pièce entière. Ils peuvent être, dans

une moindre mesure, cause de contamination en cas de mauvaise ventilation d'un lieu clos (65).

D'autres modes de contamination plus minoritaires peuvent être possibles, tels que la transmission par manuportage d'une personne contaminée à une autre, ou la transmission indirecte par contact avec une surface contaminée (64,65).

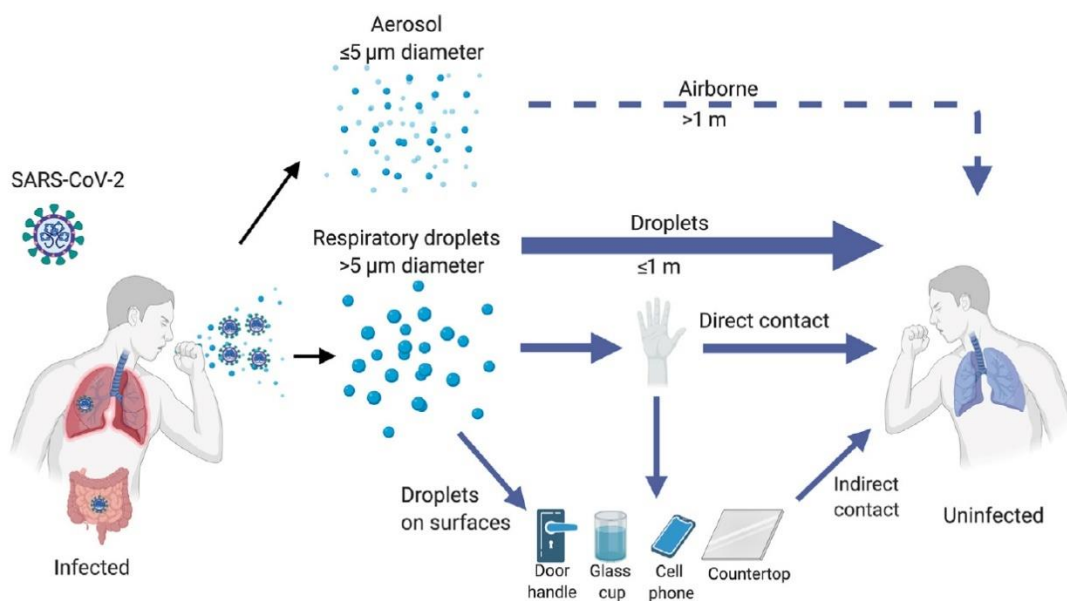


Figure 7 : Modes de transmission du SARS-COV-2 (66)

c. Le dépistage

Actuellement, 2 méthodes d'analyse sont utilisées en France pour permettre le dépistage et le diagnostic de l'infection au virus SARS-COV-2 : la PCR (Polymerase Chain Reaction) et la détection d'antigènes par méthode immunochromatographique. La technique de prélèvement peut cependant varier.

La PCR est réalisée en laboratoire de biologie médicale. Le prélèvement est majoritairement nasopharyngé, mais dans certains cas, un prélèvement salivaire peut être réalisé, notamment chez les jeunes enfants chez qui il est plus difficile de réaliser un prélèvement

nasopharyngé (67). La PCR est une technique consistant à mettre directement en évidence une partie du génome viral. Le SARS-COV-2 étant un virus à ARN (44), une première étape de transcription inverse est nécessaire pour obtenir de l'ADN complémentaire. Une région du génome est ensuite ciblée et amplifiée avant de mettre en évidence la présence de matériel génétique du SARS-COV-2 (68).

La méthode antigénique est quant à elle utilisée pour 2 types de tests : les tests antigéniques dont le prélèvement nasopharyngé est réalisé par des personnels qualifiés, et les autotests à auto-prélèvement nasal, réalisables par le grand public (69). Le test détecte directement les protéines structurales du virus (68).

d. Une évolution non contrôlée de la pandémie

1. Situation dans le monde

La propagation de cette nouvelle maladie à travers le monde fut très rapide (Figure 8). Cela a nécessairement influé sur les mesures prises par chaque pays et les conséquences que cela a pu avoir.

Le 31 décembre 2019, à la suite d'un communiqué de presse de la commission municipale de la santé de Wuhan, l'OMS prenait acte de l'existence d'un cluster de pneumonies virales dans la ville de Wuhan en Chine (70). Ces infections ont rapidement été attribuées à un nouveau coronavirus et le 9 janvier 2020, l'OMS lança l'alerte (71). Le premier décès à Wuhan fut annoncé le 11 janvier 2020 par les autorités chinoises (72).

La Thaïlande a confirmé le premier cas d'infection en dehors de la Chine le 13 janvier 2020, chez une personne en provenance de Wuhan (73). Au fil des jours et des semaines, de nombreux pays ont connu le même sort. La propagation de ce nouveau virus un peu partout dans le monde a amené le directeur général de l'OMS à qualifier cet événement « d'urgence de santé publique de portée internationale » le 30 janvier 2020. Cependant, l'organisation ne recommandait alors pas encore de prise de mesures dans la limitation des échanges internationaux (74). Néanmoins elle préconisait déjà l'application des gestes barrières de base

en cas de symptômes évocateurs (75). Le premier cas mortel hors de Chine a quant à lui été annoncé par le gouvernement philippin, le 1^{er} février 2020 (76).

Afin de limiter la montée en puissance des cas d'infections, des mesures ont été prises localement dans le monde. Aux Etats-Unis, le 17 janvier 2020, les centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) ont annoncé mettre en place dans 3 aéroports du pays des contrôles à l'arrivée des passagers en provenance de Wuhan, afin de dépister d'éventuels malades (77). Le gouvernement chinois a décidé quant à lui de la mise en place d'un confinement strict à Wuhan et ses environs le 23 janvier 2020, dans l'espoir de contenir la propagation du virus (78).

Si dans un premier temps, la plupart des cas dans le monde se sont avérés être des personnes ayant été en relation avec la ville de Wuhan, le nombre de personnes infectées et le nombre de décès ont évolué très rapidement. En quelques semaines, ce sont des milliers de personnes à travers le monde qui se sont avérées infectées par le SARS-COV-2 (79). Le 11 mars 2020, au vu du nombre exponentiel de pays touchés par des cas de Covid-19, l'OMS a qualifié cette nouvelle maladie de pandémie (80). Le 13 mars 2020, l'Europe fut déclarée comme nouvel épicode de la pandémie (81). L'Espagne et l'Italie ont particulièrement été touchés et ont été l'image de la propagation non contrôlée de ce virus. Au cours du mois de mars 2020, l'Italie a vu son nombre de cas positifs exploser et passer de 1 577 personnes infectées le 1^{er} mars à 105 792 personnes infectées le 31 mars. Le nombre de décès a évolué de 52 le 3 mars à 12 428 le 31 mars, faisant alors de l'Italie le pays le plus touché en terme de mortalité (82).

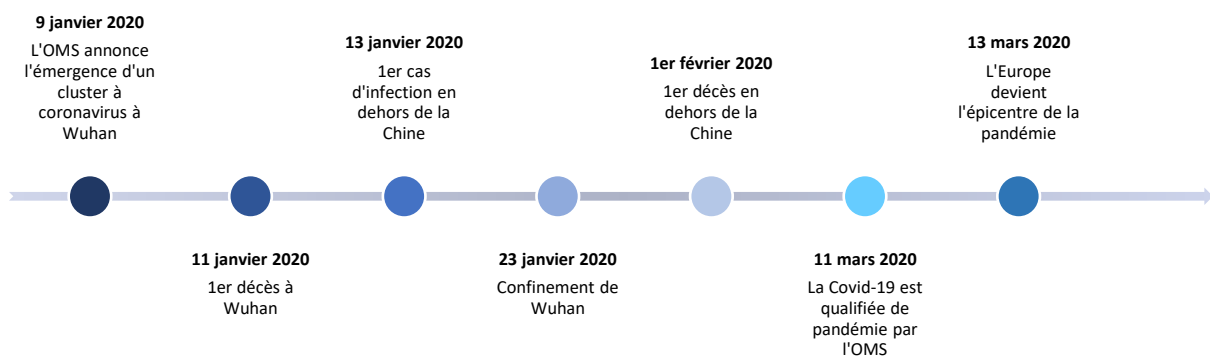


Figure 8 : Chronologie de la propagation de la Covid-19 à travers le monde

2. Situation en France

En France, les 3 premiers cas de contamination, en provenance de Chine, ont officiellement été annoncés le 24 janvier 2020 par la ministre de la santé de l'époque, Agnès Buzyn (83). Cependant, il est possible que le virus ait circulé en France dès la fin de l'année 2019 (84,85).

Le président de la république Emmanuel Macron a annoncé le 16 mars 2020 la mise en place d'un confinement de la population, en vigueur dès le lendemain à 12h, et pour une durée minimale de 15 jours (86). Au total, ce premier confinement a duré presque 2 mois avec une levée progressive de celui-ci le 11 mai 2020 (87). Ce premier confinement fut mis en place afin de contenir la première vague épidémique subie par la France au printemps 2020. On a observé durant cette période 91 000 hospitalisations de patients positifs à la Covid-19 en Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) (88), dont environ 20 000 sont décédés (89).

Malgré ces mesures strictes de confinement, le virus s'est installé en France. Plusieurs vagues épidémiques se sont suivies (Figure 9) : une 2^{ème} vague a débuté à la fin de l'été 2020 et s'est poursuivie jusqu'en début d'année 2021. Durant cette période, 175 000 personnes ont été hospitalisées en MCO en étant positives à la Covid-19 (90), et on a enregistré environ 25 000 décès à l'hôpital (89). Cette nouvelle vague a aussi été responsable de la mise en place d'un 2^{ème} confinement entre le 30 octobre et le 15 décembre 2020 (91,92). Une 3^{ème} vague épidémique n'a pas tardé à venir malgré le confinement, les restrictions et le couvre-feu qui ont suivi. Le premier semestre 2021, la France a enregistré alors 40 000 décès (89) parmi les 155 000 hospitalisations (93). La 4^{ème} vague à partir de juillet 2021 fut beaucoup moins importante, et a vu son nombre d'hospitalisations s'élever à 38 400 (93) au cours de l'été 2021, dont 4 000 décès (89). D'autres vagues épidémiques se sont succédé tout au long de 2022, notamment avec l'émergence du variant Omicron fin 2021 (54), actuellement seul variant en circulation sur le territoire français (94).

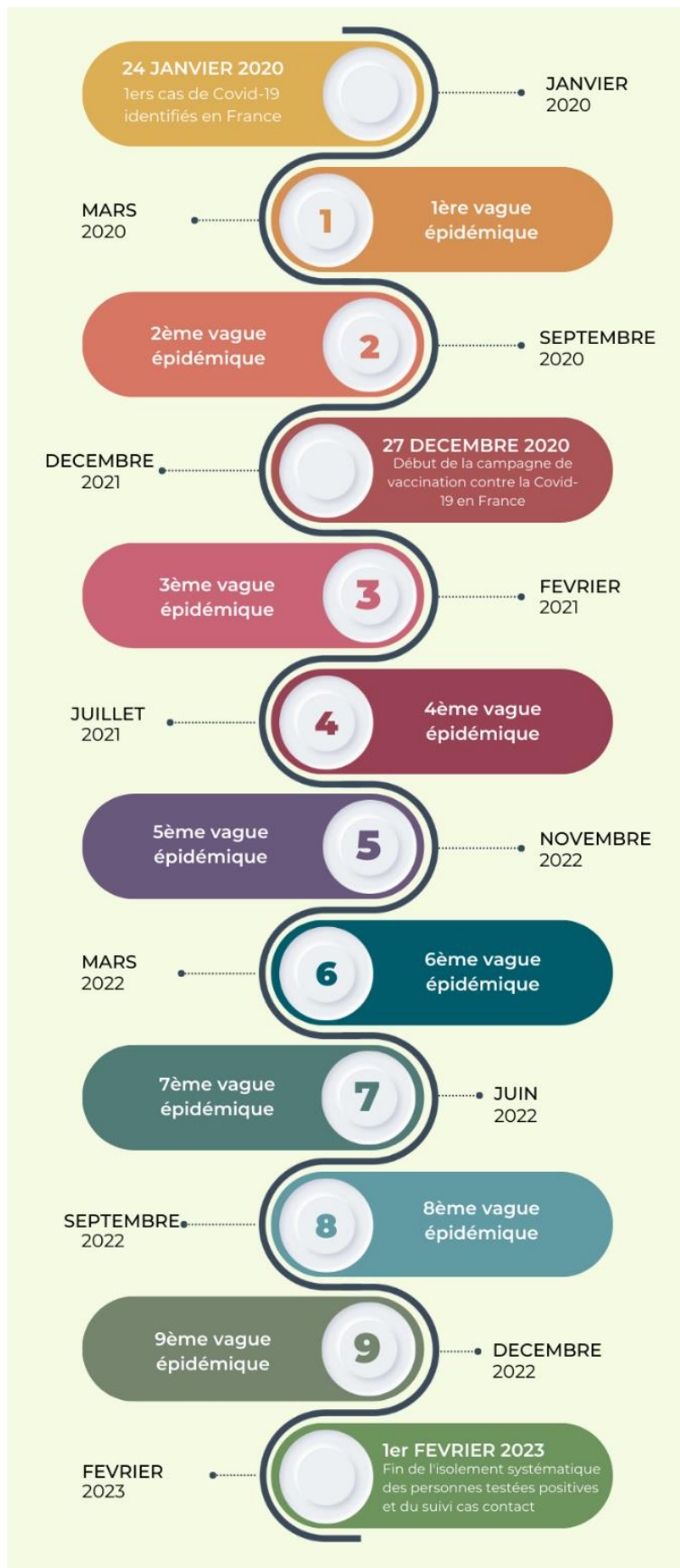


Figure 9 : Chronologie de la pandémie de Covid-19 en France

3. Implication du pharmacien dans la pandémie

Depuis le début de la pandémie, le pharmacien d'officine et ses équipes tiennent un rôle primordial dans la prévention, le dépistage et l'accompagnement des infections à la Covid-19. Le maillage officinal français, la facilité d'accès sans rendez-vous à une pharmacie, et la proximité des équipes officinales envers leurs patients sont autant d'atouts majeurs dans l'établissement d'une stratégie de lutte contre cette pandémie.

Tout d'abord, les officines ont été impliquées dans la mise à disposition régulée des stocks de masques de protection, aux professionnels prioritaires dans un premier temps, puis aux patients à très haut risque de forme grave de Covid-19, aux personnes positives à la Covid-19 et aux personnes cas contact (95).

Les pharmacies ont également été autorisées à produire des solutions hydroalcooliques afin de pallier aux tensions d'approvisionnement (95).

Mais surtout, la réalisation des tests de dépistage antigéniques (96) et la mise en place de la vaccination contre la Covid-19 ont été considérablement renforcées par l'implication des pharmacies, ce qui a permis de souligner l'importance des pharmacies d'officine dans ces plans d'action de santé publique. Une campagne de vaccination nationale s'est en effet mise en place dès le 27 décembre 2020 (97). Elle fut initialement priorisée pour les personnes les plus à risques, puis ouverte progressivement en fonction de l'âge, des comorbidités et des professions exercées (98). Deux ans plus tard, au 1^{er} janvier 2023, c'est 78,7 % de la population française éligible qui disposait d'un schéma initial complet de vaccination, dont 81,4 % des personnes éligibles ayant également reçu une dose de rappel (99). Les pharmaciens étaient déjà autorisés à vacciner dans certaines conditions depuis 2019 contre la grippe saisonnière (100), mais l'élargissement de cette compétence à la vaccination contre la Covid-19 a été cruciale dans la stratégie de vaccination de masse de la population française. En effet, d'après les données de l'Assurance Maladie, les pharmaciens sont les premiers effecteurs de la vaccination contre la Covid-19 depuis juillet 2021 en secteur de ville, hors centres de vaccination (Figure 10) (101). Cela a confirmé la compétence des pharmaciens en matière de vaccination, désormais autorisés à administrer 15 vaccins inactivés : contre la grippe saisonnière, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les papillomavirus

humains, les infections à pneumocoques, les virus de l'hépatite A et B, les méningocoques de type A, B, C, Y et W, et le virus de la rage (102).

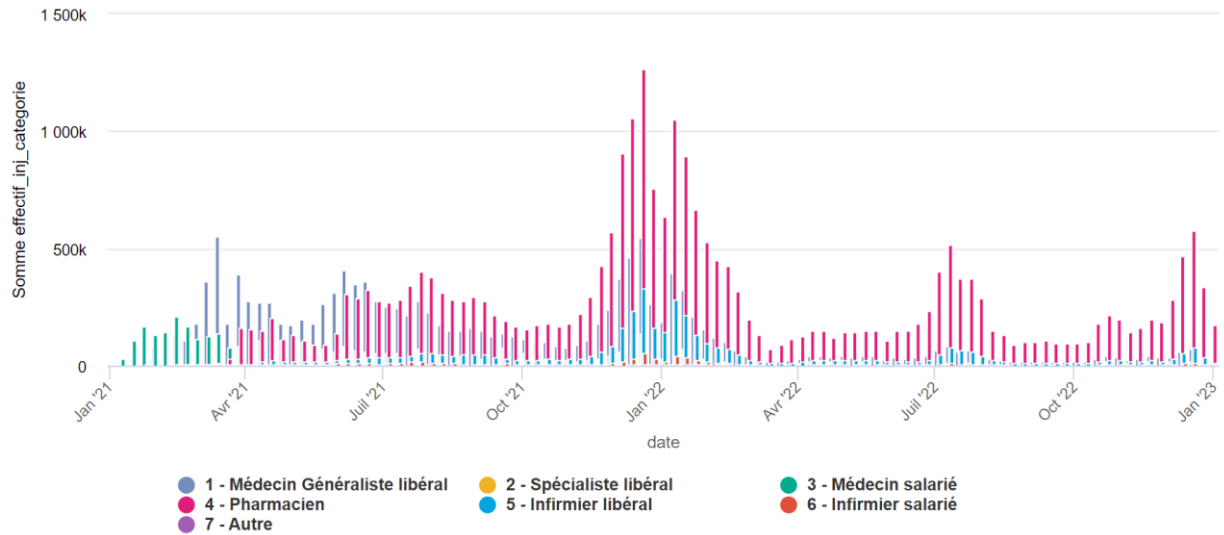


Figure 10 : Vaccinations par les professionnels de santé hors établissements de santé et centres de vaccination (101)

Partie 2 – Impact de la pandémie sur la consommation d’antibiotiques en France en 2020

A. La consommation d’antibiotiques en France avant la pandémie

Comme vu précédemment, la consommation d’antibiotiques est corrélée à l’augmentation de l’antibiorésistance. Il est donc nécessaire de s’intéresser à cette consommation au cours du temps, afin de mesurer les effets des efforts fournis pour utiliser les antibiotiques à bon escient, et ainsi maîtriser d’avantage l’évolution des résistances bactériennes.

La France fait figure de mauvaise élève en termes de consommation d’antibiotiques. Depuis le début des années 2000, elle fait partie des plus grands consommateurs d’antibiotiques en Europe. D’après les données disponibles sur le site de l’European Centre for Disease prevention and Control (ECDC), la consommation française d’antibiotiques est systématiquement supérieure à la moyenne européenne (Figure 11) (103).

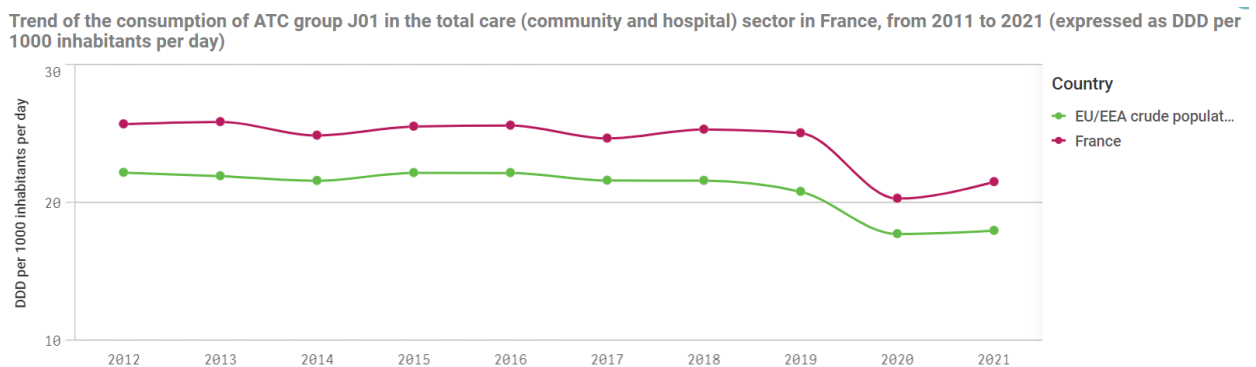


Figure 11 : Consommation d’antibiotiques en France et en Europe entre 2012 et 2021 (103)

En 2019, la France était le 4^e pays le plus consommateur d’antibiotiques en Europe, derrière la Grèce, Chypre et la Roumanie. En 2020 et 2021, elle se situait en 5^e position (103).

Pourtant, on observe une baisse moyenne de la consommation d’antibiotiques en France depuis une dizaine d’années, en ville comme à l’hôpital, mais cela ne suffit pas à rattraper la moyenne européenne (Figure 12).

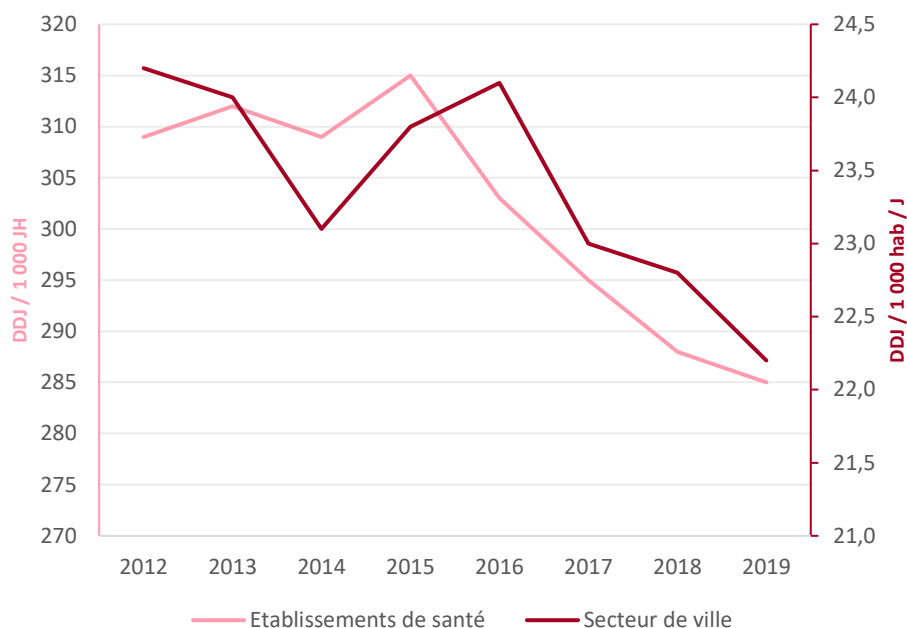


Figure 12 : Consommation d’antibiotiques en France entre 2012 et 2019 en ville et en établissements de santé (20,104)

La France a pourtant mis en place depuis de nombreuses années des plans et campagnes de sensibilisation à la surconsommation d’antibiotiques et de lutte contre l’antibiorésistance. Depuis 2001, 3 plans nationaux pour le bon usage des antibiotiques ont vu le jour, ainsi que des plans de prévention des infections associées aux soins (105). En 2022, le gouvernement a dévoilé sa stratégie 2022-2025 de prévention des infections et de l’antibiorésistance en santé humaine. Il se donne pour objectif de diminuer la consommation d’antibiotiques en ville en France de 25 % par rapport aux résultats de l’année 2019 (106). Les objectifs de cette stratégie nationale sont la prévention et le contrôle des infections bactériennes, et la promotion du bon usage des antibiotiques.

Au niveau mondial, l’OMS a également lancé en 2016 un plan d’action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens (107), ainsi qu’une liste de pathogènes prioritaires, pour lesquels la recherche doit activement avancer afin de disposer de nouveaux traitements du fait de leur multirésistance (108).

B. Consommation d'antibiotiques en ville en 2020

1. Méthode d'analyse

Intéressons-nous maintenant à la consommation d'antibiotiques en France en 2020, en période de pandémie. Celle-ci s'est vue significativement impactée par la pandémie de Covid-19 et ne suit aucune des tendances attendues.

La consommation d'antibiotiques en ville était suivie depuis 2009 en France par l'ANSM à partir des données de ventes des industries pharmaceutiques (109). Depuis 2019, Santé publique France, qui est l'agence nationale de santé publique, suit cette consommation en **doses définies journalières (DDJ)** et en **nombre de prescriptions** d'antibiotiques, hospitalières et de ville, délivrées en officine. Ces données sont disponibles sur le portail Géodes de Santé Publique France (104), et font également l'objet d'une synthèse annuelle publiée par Santé Publique France.

Ces indicateurs épidémiologiques sont produits grâce aux données du Système National des Données de Santé (SNDS) de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). La base de données repose donc sur les remboursements d'antibiotiques à usage systémique opérés par l'Assurance Maladie. Etant donné le taux de couverture de remboursement de l'Assurance Maladie en France, ces données sont considérées comme une bonne représentation de la délivrance officinale d'antibiotiques sur une année, et donc de la consommation. Les données rétrospectives 2009 à 2018 ont également été analysées par l'agence de santé publique.

Ces indicateurs présentent l'avantage d'être analysables globalement, mais également par familles d'antibiotiques, par tranches d'âge de la population, et par départements et régions.

La consommation est exprimée en DDJ / 1000 habitants / jour. Le calcul du nombre de DDJ suit une norme de l'OMS : une DDJ correspond à la posologie quotidienne de référence dans l'indication principale d'un antibiotique donné, pour un adulte de 70 kg (104,109,110). Il ne s'agit pas forcément de la posologie indiquée dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné, ni même de la posologie quotidienne réellement prescrite au patient. De plus, les délivrances pédiatriques sont soumises au même calcul de DDJ que les adultes,

qui sont alors plus élevées que si l'on prenait une posologie quotidienne de référence adaptée à la population pédiatrique. Le nombre de DDJ pédiatriques est donc sous-estimé et ne permet pas une comparaison directe de la consommation pédiatrique et adulte. On peut tout de même comparer l'évolution d'une année sur l'autre pour chaque tranche d'âge.

Concernant le nombre de prescriptions délivrées, il est également exprimé pour 1 000 habitants par jour. Santé Publique France prend en compte le nombre d'antibiotiques prescrits pour un patient, que ce soit sur une même ordonnance ou non. Par exemple, si une ordonnance d'un patient comprend 2 lignes d'antibiotiques, 2 prescriptions seront comptabilisées (104,109).

Les graphiques, représentant l'évolution de la consommation d'antibiotiques et le nombre de prescriptions, ont été réalisés à partir des données relevées pour chaque année sur Géodes. Les représenter sous forme de courbes permet de se rendre compte de la cassure observée en 2020 et de l'impact de différents facteurs présentés par la suite.

2. Résultats nationaux

a. Consommation sur l'année 2020

Les résultats publiés le 18 novembre 2021 par Santé Publique France sont sans équivoque : les indicateurs de la consommation d'antibiotiques en ville en France ont significativement diminué en 2020, comparativement à ce qui était attendu. 92 % des antibiotiques consommés en France étant délivrés en pharmacie d'officine de ville, une baisse de cette consommation est significative dans la surveillance globale (111).

Comme déjà mentionnée, la consommation d'antibiotiques en ville était à la baisse depuis une dizaine d'années. En effet, le nombre de prescriptions a diminué de 18,1 % entre 2009 et 2019. Elle était de 2,31 prescriptions / 1 000 hab / jour en 2019, *versus* 2,82 prescriptions / 1 000 hab / jour en 2009 (112) (Figure 13).

La consommation exprimée en nombre de DDJ est quant à elle passée de 23,3 DDJ / 1 000 hab / jour en 2009 à 22,2 DDJ / 1 000 hab / jour en 2019, soit une diminution de 4,7 %. (112) (Figure 14).

Cette tendance à la diminution de la consommation des antibiotiques en ville sur la décennie n'était pas constante d'une année sur l'autre, ni même systématique. Surtout, elle est à mettre en perspective en fonction de la famille d'antibiotiques et de la tranche d'âge de la population analysée. Cela sera revu plus en détail dans la suite de l'analyse.

L'agence de santé publique estime toutefois une diminution annuelle moyenne de 0,5 % du nombre de DDJ et de 2 % des prescriptions durant cette période pré-Covid-19 (113). La diminution enregistrée en 2020 a été bien plus marquée et généralisée.

Selon les données recueillies sur Géodes (Annexe 1), la consommation nationale d'antibiotiques en 2020 s'élevait à 18,1 DDJ / 1 000 hab / jour, ainsi qu'à 1,82 prescriptions / 1 000 hab / jour (Figures 13 et 14). Dans son rapport annuel de surveillance de la consommation d'antibiotiques en ville, Santé Publique France fait état d'une baisse de la consommation d'antibiotiques de 17 % en nombre de DDJ et de 18 % en nombre de prescriptions, comparativement aux données qui étaient attendues en 2020 si la pandémie n'avait pas eu lieu et si la baisse de consommation d'antibiotiques avait suivi sa moyenne de la dernière décennie.

Comparée aux données de 2019 sans projection, la baisse brute de la consommation en 2020 exprimée en nombre de DDJ s'élève à 18,5 % (Figure 13), tandis que le nombre de prescriptions a diminué de 21,2 % (Figure 14).

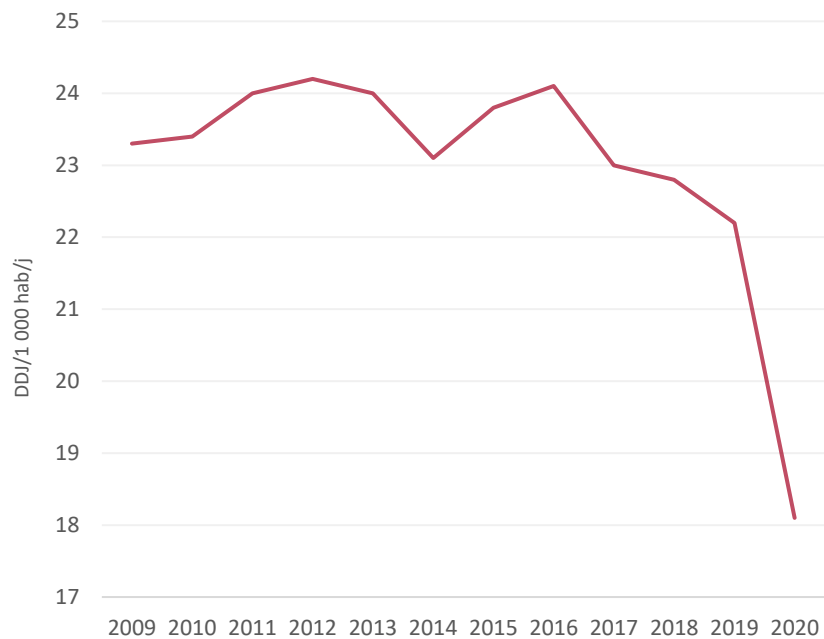


Figure 13 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en secteur ville en France entre 2009 et 2020 (104)

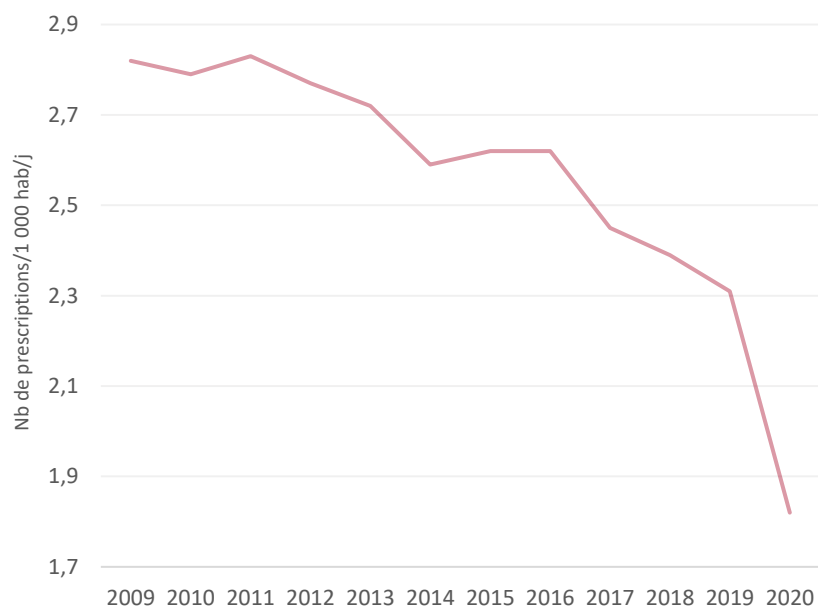


Figure 14 : Nombre de prescriptions d'antibiotiques à usage systémique en secteur ville en France entre 2009 et 2020 (104)

b. Consommation d'antibiotiques par périodes de restriction

Cependant il est important d'analyser plus en détail ces données nationales de l'année 2020.

Tout d'abord, en restant sur une analyse de la consommation générale d'antibiotiques, quel est l'impact des mesures imposées par la pandémie au cours de l'année, c'est-à-dire des deux confinements qui ont eu lieu en France, d'abord entre le 17 mars et le 10 mai 2020, puis du 29 octobre au 15 décembre 2020 ? Comme le montre la Figure 15 issue du rapport annuel de Santé Publique France, jusqu'en mars 2020, soit avant le début des mesures restrictives en France, la courbe de consommation des antibiotiques suivait une évolution attendue comparée aux 3 années précédentes. On constate l'effondrement de la courbe lors du 1^{er} confinement. Celle-ci est repartie à la hausse par la suite, notamment sur la période estivale qui fut une période de baisse des restrictions sanitaires collectives, mais en restant tout de même en deçà des consommations de 2017, 2018 et 2019. Elle chuta de nouveau à partir de septembre et durant toute la période du 2^e confinement.

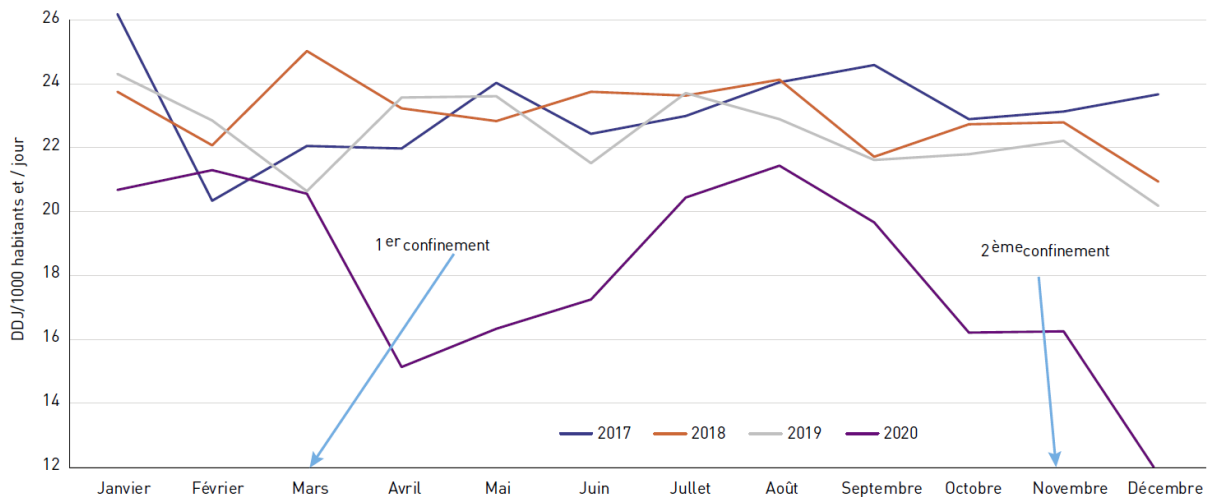


Figure 15 : Comparaison des variations mensuelles de la consommation d'antibiotiques à usage systémique en ville en France de 2017 à 2020 (113)

3. Résultats en fonction de l'âge

Il est important aussi de voir que toutes les tranches d'âge ne sont pas concernées de la même façon par l'évolution de la consommation d'antibiotiques. Les données fournies par Santé Publique France disponibles sur Géodes sont classifiables selon 8 tranches d'âges :

- Moins de 5 ans
- De 5 ans à 14 ans
- De 15 ans à 34 ans
- De 35 ans à 54 ans
- De 55 ans à 64 ans
- De 65 ans à 74 ans
- De 75 ans à 84 ans
- Plus de 85 ans

a. Doses définies journalières / 1 000 hab / jour

Observons tout d'abord l'évolution de la consommation au cours de la période 2009-2019. Comme vu précédemment, la consommation d'antibiotiques n'a pas diminué chaque année. Mais surtout, même si sur la décennie les chiffres montraient une diminution de cette consommation, ce n'est en réalité pas le cas pour chaque classe d'âge de la population (Figure 16). Entre 2009 à 2019, la baisse de la consommation exprimée en nombre de DDJ concernait essentiellement les enfants, avec jusqu'à une diminution de 27,6 % chez les 5 - 14 ans. A l'inverse, on remarque une augmentation de la consommation entre 2009 et 2019 chez les personnes de plus de 55 ans, allant jusqu'à + 9,9 % chez les 75 - 84 ans. Malgré ces variations, la consommation de chaque classe d'âge tend à diminuer depuis 2016, notamment en 2019 qui voit le nombre de DDJ de chaque tranche d'âge diminuer (112).

En 2020, pour toutes les tranches d'âge, on observe sur cette seule année une diminution du nombre de DDJ supérieure à ce qui a été observé en 10 ans (Figure 16). Ce sont chez les enfants que la consommation a le plus baissé : jusqu'à 40,7 % de diminution chez les moins de 5 ans.

Ce graphique est réalisé à partir des données recueillies sur Géodes pour chaque classe d'âge depuis 2009 (Annexe 2).

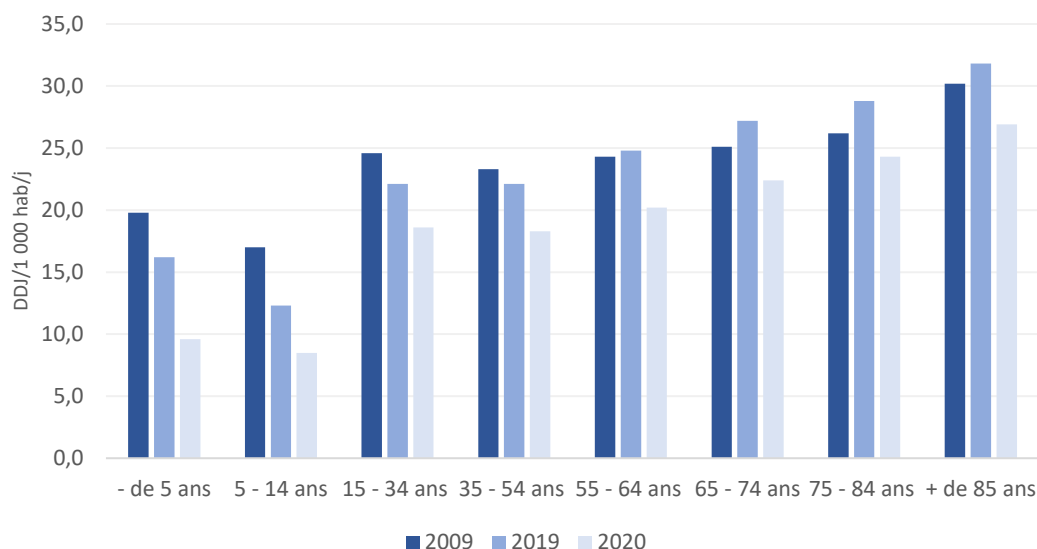


Figure 16 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en secteur ville en fonction de l'âge en 2009, 2019 et 2020 (104)

b. Nombre de prescriptions / 1 000 hab / jour

Si l'on s'intéresse, toujours en fonction de la classe d'âge, au nombre de prescriptions, la diminution depuis 2009 est encore plus nette. Effectivement, le nombre de prescriptions a diminué pour chaque tranche d'âge sur la période 2009-2019 (Figure 17). Et même si la variation du nombre de prescriptions n'était pas linéaire d'une année sur l'autre (Annexe 3), la diminution était plus marquée ces dernières années qu'au début de la décennie.

Il en est toujours de même pour l'année 2020 : le nombre de prescriptions a davantage diminué en 2020, pour toutes les tranches d'âge, que lors des 10 années précédentes. Et ce sont les enfants de moins de 15 ans qui sont à nouveau les plus concernés par cette tendance.

La diminution du nombre de prescriptions était comprise entre 37,2 % et 14,9 % selon les tranches d'âge (113).

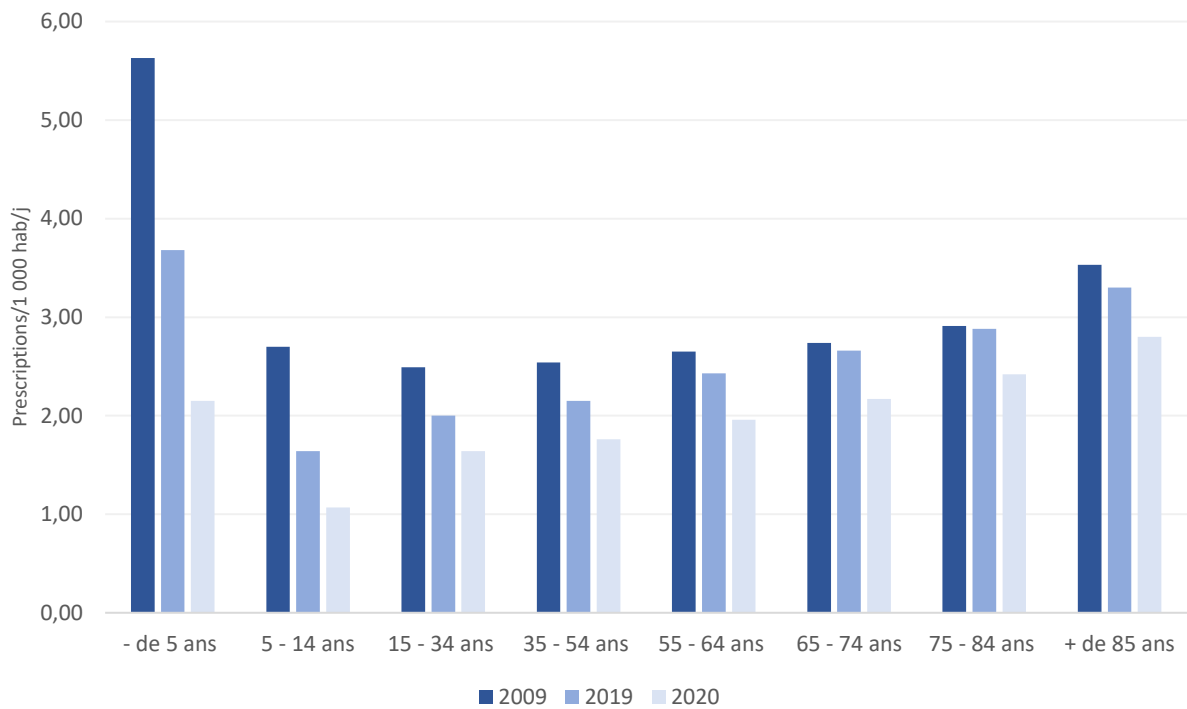


Figure 17 : Evolution du nombre de prescriptions en fonction de l'âge en 2009, 2019 et 2020 (104)

4. Résultats en fonction de la famille d'antibiotiques

Sept familles principales d'antibiotiques délivrées en officine ont été analysées par Santé Publique France dans ses rapports annuels. Elles sont organisées selon le système de classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) de l'OMS sous le groupe des anti-infectieux généraux à usage systémique (groupe J), et le sous-groupe des antibactériens à usage systémique (sous-groupe J01) :

- J01A : les tétracyclines
- J01CA : les pénicillines à large spectre
- J01CR : les associations de pénicillines
- J01D : les autres β -lactamines
- J01F : les Macrolides, Lincosamides et Streptogramines (MLS)
- J01M : les quinolones
- J01R et J01X : les associations d'antibactériens et les autres antibactériens

De 2009 à 2019, la consommation d'antibiotiques a diminué ou est restée stable, à l'exception des pénicillines, que ce soient les pénicillines à large spectre (J01CA) ou en association (J01CR) (Annexe 4). Le nombre de DDJ a augmenté pour ces 2 familles (Figure 18), mais le nombre de prescriptions a baissé pour les pénicillines en association (Figure 19). Cette augmentation globale de la consommation des pénicillines s'inscrit dans un contexte de forte diminution de la consommation des céphalosporines, quinolones et macrolides (112). Les pénicillines, toutes familles confondues, sont d'ailleurs les antibiotiques les plus consommés en ville. En 2019, elles représentaient 58,4 % des DDJ consommées, et 53,2 % des prescriptions remboursées en officine (112).

En 2020, la répartition de la consommation par famille est restée identique à celles des années précédentes, avec une utilisation majoritaire des pénicillines, l'amoxicilline en tête. Cependant toutes les familles ont été concernées par une baisse de la consommation, les pénicillines ne faisant pas exception en 2020. Compte-tenu de la large prédominance de cette famille d'antibiotiques, la baisse de la consommation a été plus marquée que pour les autres familles, que ce soit en termes de nombre de DDJ que de prescriptions (Figures 18 et 19) (113). Globalement, on observe des variations sur la seule année 2020 plus importantes que durant les 10 années précédentes.

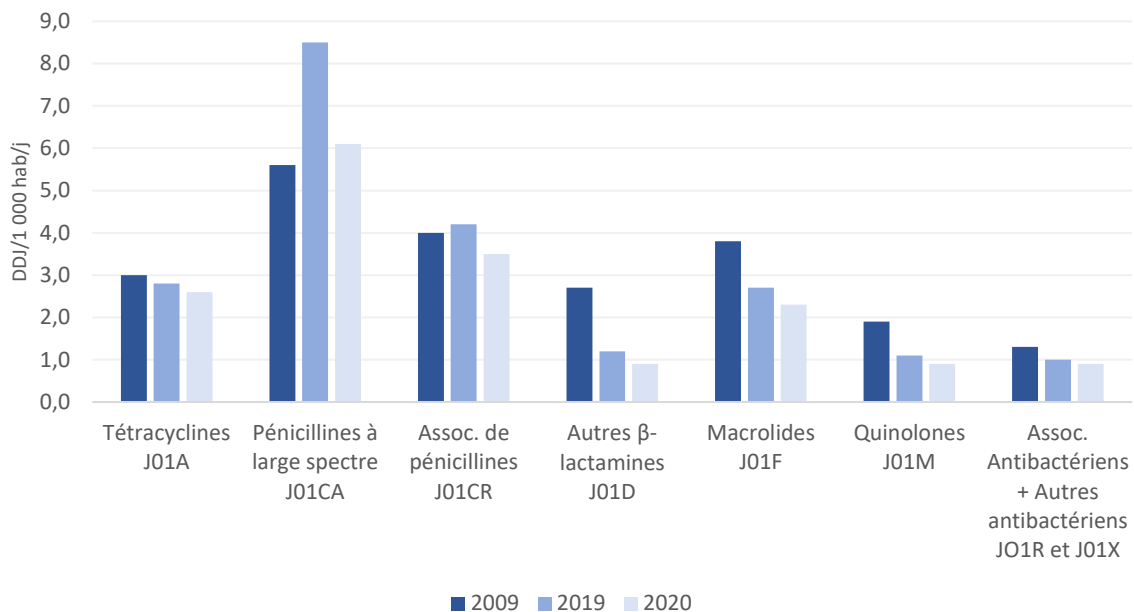


Figure 18 : Evolution de la consommation par famille d'antibiotiques en secteur ville en 2009, 2019 et 2020 (104)

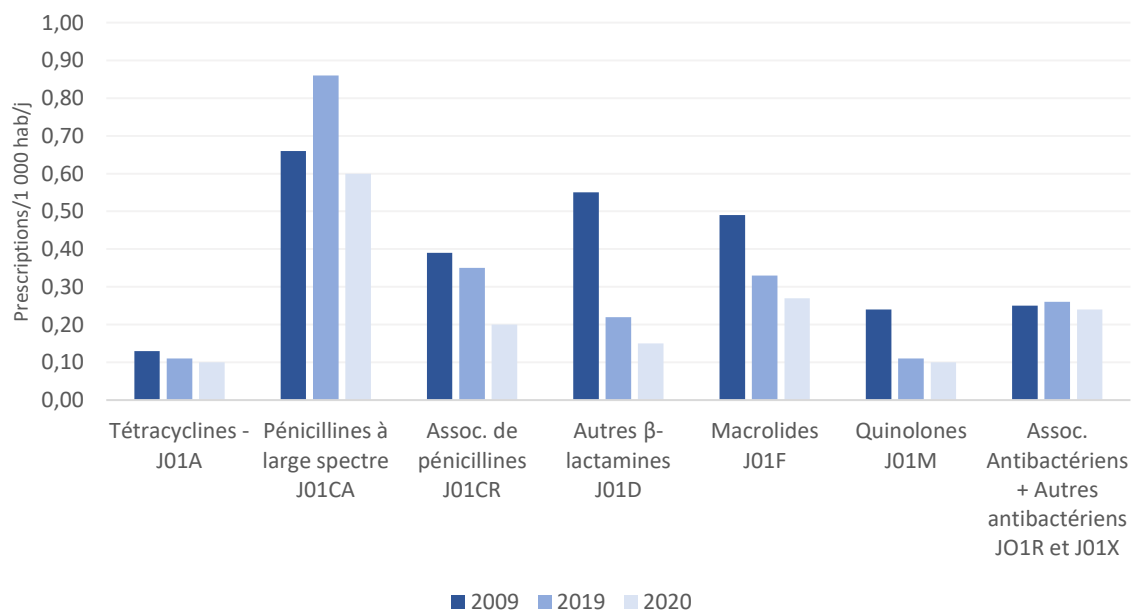


Figure 19 : Evolution du nombre de prescriptions par famille d'antibiotiques en 2019, 2019 et 2020 (104)

Que ce soit en fonction de la catégorie d'âge ou de la famille d'antibiotiques étudiée, la prescription et la consommation d'antibiotiques à usage systémique ont drastiquement diminué en secteur ville en 2020. Cette tendance à la diminution, déjà entamée depuis plusieurs années, a été exceptionnelle pour l'année, conséquence des mesures de protection des infections mises en place afin de lutter contre la Covid-19.

C. Consommation d'antibiotiques en établissements de santé en 2020

Qu'en est-il à l'hôpital, secteur également bouleversé dans sa typologie de patients et de pathologies prises en charge durant cette pandémie ?

1. Méthode d'analyse

La consommation d'antibiotiques en établissements de santé en France est analysée depuis 2018 par la mission de Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Etablissement de Santé (SPARES). Cette mission a été confiée par Santé publique France aux Centres d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIas) du Grand-Est et de Nouvelle-Aquitaine (114). Sur la plateforme Géodes de Santé Publique France, les données de consommations depuis 2012 sont également disponibles (104).

A la différence des résultats relevés pour la consommation en ville, seul le nombre de DDJ est analysé, exprimé cette fois-ci pour 1 000 journées d'hospitalisations (JH). La mission SPARES surveille la consommation des antibiotiques à usage systémiques J01 selon la classification de l'OMS, mais également la consommation de la rifampicine (JO4AB02), des imidazolés utilisés *per os* (P01AB) et de la fidaxomicine (A07AA12). Les données sont issues des délivrances des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) d'établissements de santé volontaires (soit 1 752 établissements en 2020) et ne sont recueillies que dans les secteurs ayant une activité d'hospitalisation complète. On ne retrouvera donc pas les données de la rétrocession, des unités de consultations et de soins ambulatoires, des services d'hospitalisation de jour et de nuit, des services de dialyse, de l'hospitalisation à domicile, des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes... (20).

2. Résultats généraux

Sur le graphique ci-dessous (Figure 20), l'évolution du nombre de DDJ pour 1 000 JH est représentée depuis 2012, tous les antibiotiques analysés confondus (Annexe 5). Comme pour les analyses des données du secteur ville, les différents graphiques qui suivent ont été réalisés chaque année grâce aux données disponibles sur Géodes et aux rapports SPARES.

Depuis 2015, on observait une diminution de la consommation globale d'antibiotiques en établissements de santé. Cela est dû à des programmes de réduction de la consommation d'antibiotiques, à des modifications des recommandations de prescriptions et de prise en charge, préconisant notamment une utilisation moindre des antibiotiques dits critiques, ainsi que des durées de traitement plus courtes.

Contrairement à ce qu'on a pu observer en ville, la consommation globale d'antibiotiques en établissements de santé durant la première année de pandémie est restée stable, voire à la hausse : 286 DDJ / 1 000 JH en 2020 *versus* 285 DDJ / 1 000 JH en 2019.

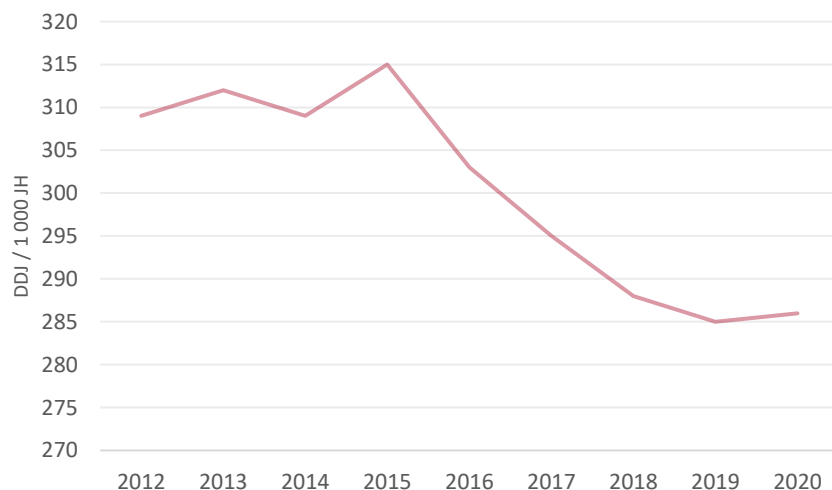


Figure 20 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en établissements de santé entre 2012 et 2020 (20,104)

La consommation d'antibiotiques dépend toutefois des secteurs d'activité clinique concernés (Figure 21). Comme attendue, une plus faible consommation a été observée dans les services de psychiatrie et de soins de longue durée (respectivement 38 DDJ / 1 000 JH et 64 DDJ / 1 000 JH), que dans les services de maladies infectieuses (1 119 DDJ / 1 000 JH) ou de réanimation qui représentaient la plus forte consommation d'antibiotiques en 2020 (1 145 DDJ / 1 000 JH) (20). Une telle variation entre les services était déjà visible en 2019 avant la Covid-19, un service de maladies infectieuses étant amené à prescrire et délivrer plus d'antibiotiques qu'un service de psychiatrie (Annexe 6).

On observe toutefois une augmentation de la consommation d'antibiotiques dans des services qui ont pourtant vu leur activité diminuer (Figure 22) : c'est le cas notamment de la chirurgie.

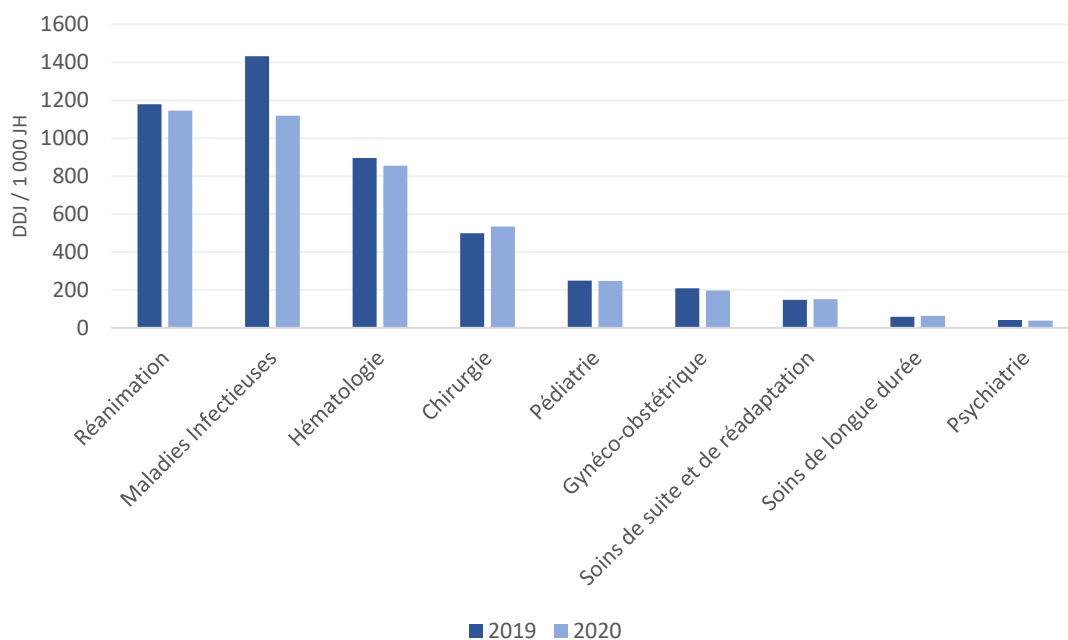


Figure 21 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé entre 2019 et 2020 en fonction des services cliniques (20,115)

Comme on peut s'y attendre, le nombre de journées d'hospitalisation a diminué dans les établissements de santé en 2020, conséquence de la pandémie de Covid-19 (Figure 22). En effet, les hôpitaux se sont adaptés à l'arrivée massive de patients infectés par le SARS-COV-2

et ont dû diminuer, voire arrêter leurs activités habituelles. La baisse est la plus marquée dans les services de chirurgie (baisse de 14,1 % du nombre de journées d’hospitalisation), alors que seuls les services de réanimation ont vu leur nombre de journées d’hospitalisation augmenter de 12,2 % (20) (Annexe 7).

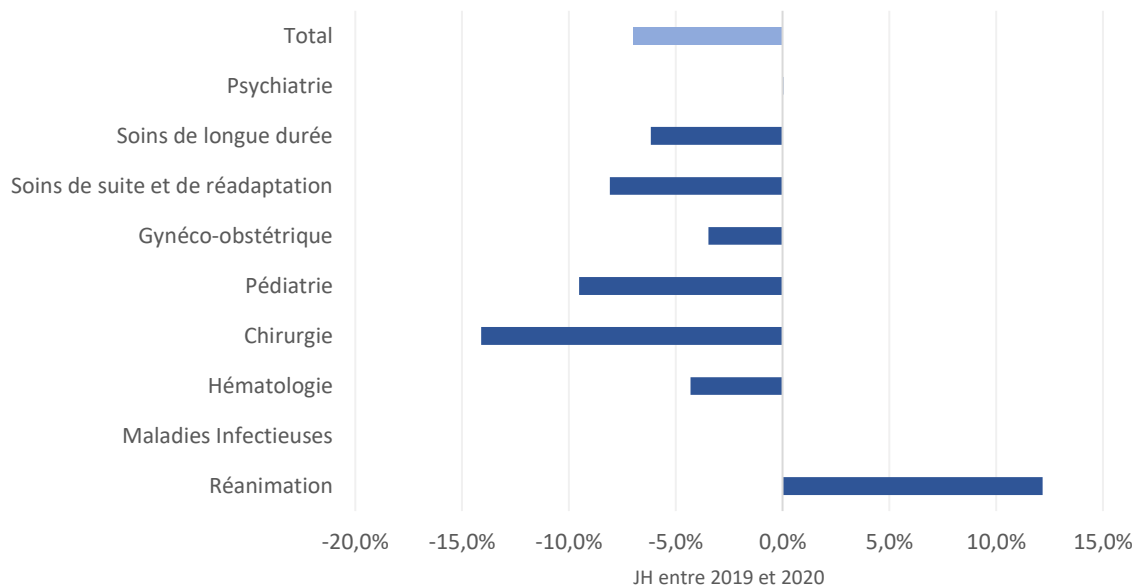


Figure 22 : Evolution du nombre de journées d'hospitalisation entre 2019 et 2020 en fonction des services au sein des établissements de santé participants (20)

Ces données recueillies par la mission SPARES montrent que la consommation globale d’antibiotiques en établissements de santé en 2020 n’a pas suivi la tendance de consommation en ville. Malgré une diminution globale de l’activité et du nombre de journées d’hospitalisation, faisant suite à la pandémie de Covid-19, la consommation a même globalement légèrement augmentée.

3. Résultats en fonction de la famille d'antibiotiques

Il est intéressant, suites à ces chiffres montrant une augmentation de la consommation d'antibiotiques en établissements de santé, de se pencher sur la consommation de chaque famille d'antibiotiques, et plus particulièrement de ceux les plus couramment consommés et de ceux ayant vu leur consommation varier durant l'année 2020.

Selon les données extraites des rapports annuels de la mission SPARES (Annexe 8), la répartition des familles d'antibiotiques les plus utilisées en 2020 en établissements de santé est restée la même qu'avant la pandémie (Figure 23). Les pénicillines ont été les antibiotiques les plus consommés, suivies des autres β -lactamines (comprenant notamment les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes). Les fluoroquinolones arrivaient en 3^{ème} position, puis les autres antibactériens (les glycopeptides, les imidazolés ou encore la fosfomycine par exemple), les MLS, les sulfamides, les aminosides et enfin les tétracyclines.

On note une diminution de l'utilisation des pénicillines, des fluoroquinolones et des aminosides, tandis que les autres familles ont vu leur consommation augmenter.

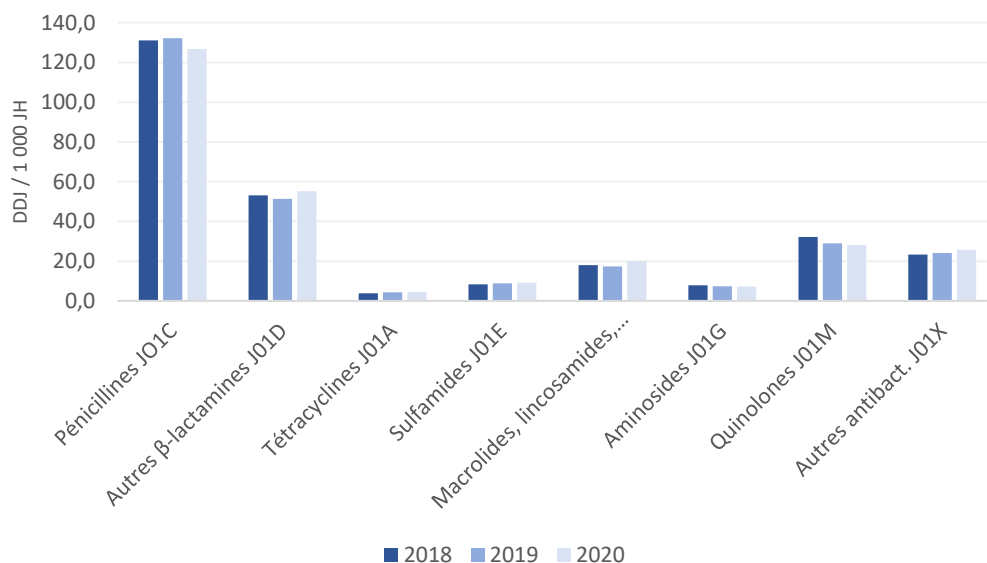


Figure 23 : Consommation d'antibiotiques entre 2018 et 2020 par familles d'antibiotiques, tous établissements de santé (20,115,116)

4. Consommation en fonction des classifications internationales de surveillance

a. Classification AWaRe de l'OMS

Les rapports de la mission SPARES détaillent chaque année la part de consommation d'antibiotiques en fonction de leur statut dans la classification AWaRe de l'OMS (Annexe 9).

Dans le premier groupe, le groupe « Access », de nombreuses pénicillines sont présentes. On retrouve entre autres l'amoxicilline, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la cloxacilline, mais aussi la céfazoline et le métronidazole (117). Ces molécules font partie des antibiotiques les plus consommés dans les établissements de santé en 2020 (20). Cependant, on note une diminution de la consommation brute de ce groupe « Access » en nombre de DDJ / 1 000 JH en 2020 (Figure 24). Plus important encore, leur consommation en pourcentage comparée aux autres groupes d'antibiotiques a baissé en 2020 (Figure 25). L'OMS recommande que ce groupe représente au moins 60 % de la consommation d'antibiotiques (118). Si c'est le cas pour 2018 et 2019, en 2020 la consommation de ces antibiotiques dans les établissements de santé volontaires à la mission SPARES est passée sous cette barre des 60 %, avec une part de consommation de 58,1 % (20).

Le groupe « Watch » rassemble quant à lui de nombreuses céphalosporines, des fluoroquinolones, des carbapénèmes (117). Après une diminution de leur consommation brute en 2019, on observe que celle-ci a augmenté de nouveau en 2020 (Figure 24). Leur part de consommation comparée aux autres groupes antibiotiques a également augmenté (Figure 25). On retrouve parmi ces antibiotiques la ceftriaxone, la céfotaxime, la pipéracilline associé au tazobactam, la lévofloxacine (117). Ces molécules font également partie des antibiotiques les plus consommés en 2020 par les établissements de santé selon la mission SPARES (20).

La consommation des antibiotiques du groupe « Reserve » est problématique, puisqu'il s'agit des antibiotiques de dernière intention. Leur consommation brute a augmenté de plus de 20 % en 2019 et en 2020 (Figure 24). Au-delà de leur consommation brute, ils représentaient en 2020 une part plus importante de la consommation globale (Figure 25). Parmi tous les antibiotiques consommés, on a donc plus souvent eu recours aux antibiotiques du groupe « Reserve », tout comme les antibiotiques du groupe « Watch ».

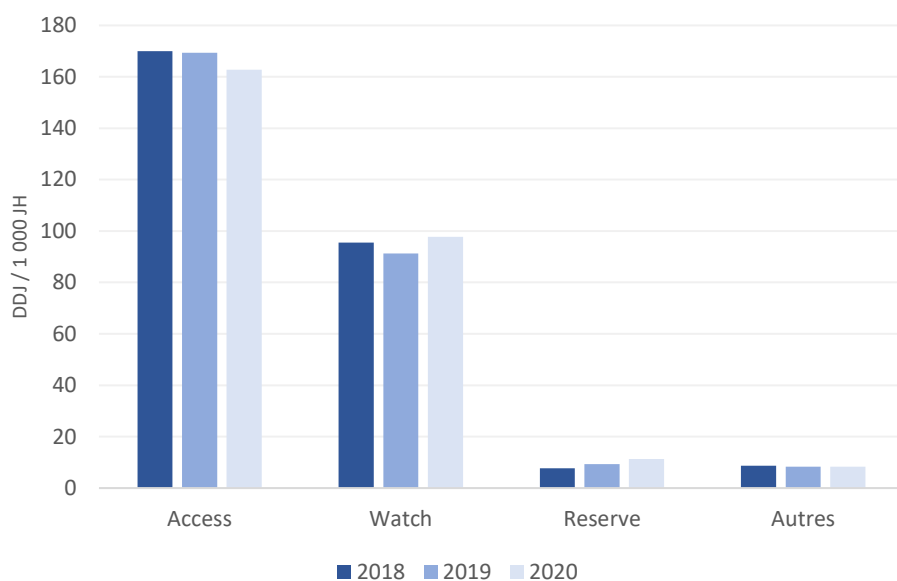


Figure 24 : Evolution de la consommation des antibiotiques en établissements de santé selon la classification AwaRe entre 2018 et 2020 (20,115,116)

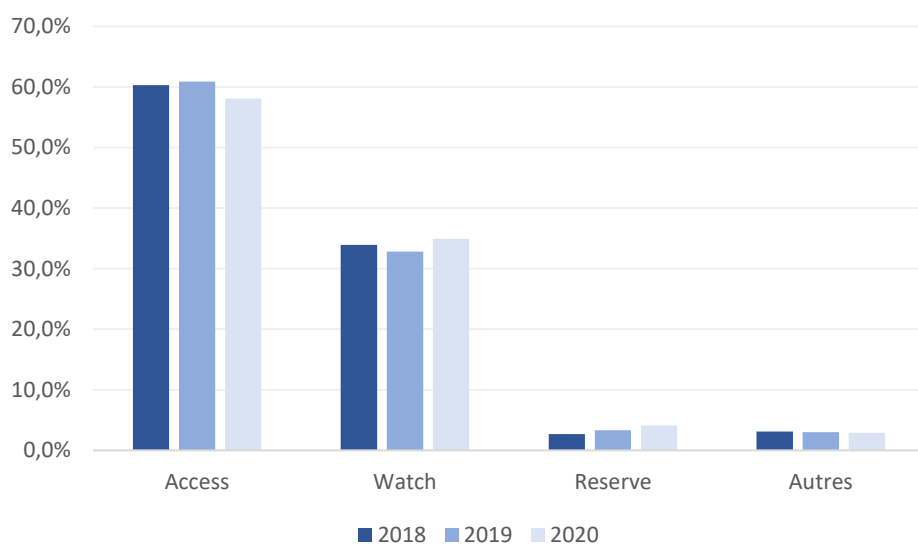


Figure 25 : Part de la consommation des antibiotiques en établissements de santé selon la classification AwaRe entre 2018 et 2020 (20,115,116)

b. Classification de l'ECDC

La mission SPARES rapporte également la consommation d'antibiotiques selon un indicateur défini par l'ECDC : sont pris en compte les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations (C3G et C4G), la pipéracilline associée à un inhibiteur de la β -lactamase, les monobactames, les carbapénèmes, les fluoroquinolones, les glycopeptides, le linézolide, le tédizolide, la daptomycine et les polymyxines (119) (Annexe 10). Cette classification est intéressante car ces antibiotiques sont globalement les mêmes que les antibiotiques classés critiques par l'ANSM.

On constate que depuis 2016 la consommation globale de ces antibiotiques était en baisse dans les établissements de santé ayant participé (Figure 26). Mais en 2020, la consommation en nombre de DDJ / 1 000 JH de ces antibiotiques a augmenté de 6,5 %.

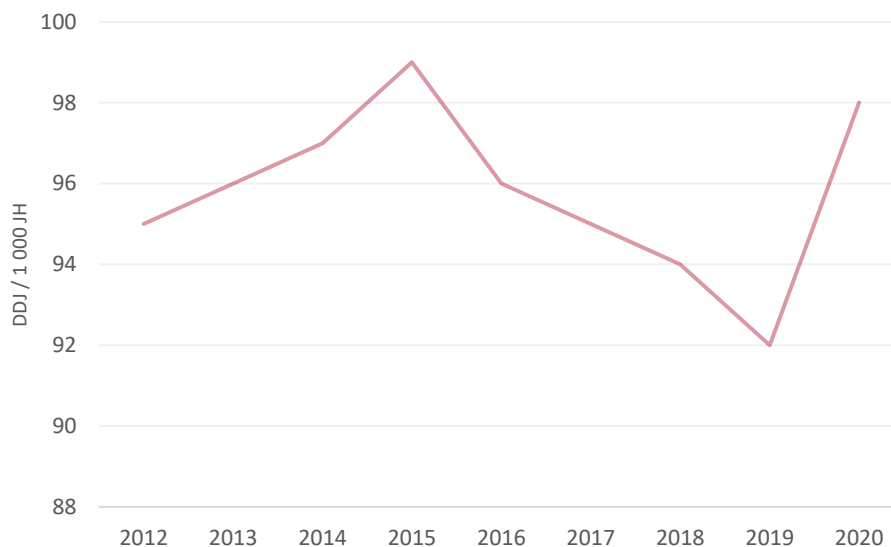


Figure 26 : Consommation d'antibiotiques entre 2012 et 2020 en établissements de santé en France en fonction de l'indicateur de l'ECDC (20)

La consommation par secteur d'activité clinique des antibiotiques de la classification de l'ECDC est également exploitable. On compare ici les antibiotiques de l'indice de l'ECDC dont les données étaient présentes sur les 3 derniers rapports SPARES (Annexe 11).

Alors même que la consommation générale d'antibiotiques en service de réanimation a diminué en 2020, on observe une augmentation de la consommation des antibiotiques

critiques de l'ECDC. Il en est de même dans les autres services cliniques : tandis que la consommation globale des antibiotiques dans ces services a diminué ou est resté stable (à l'exception de la chirurgie), la consommation de ces antibiotiques critiques fut à la hausse en 2020 (Figure 27).

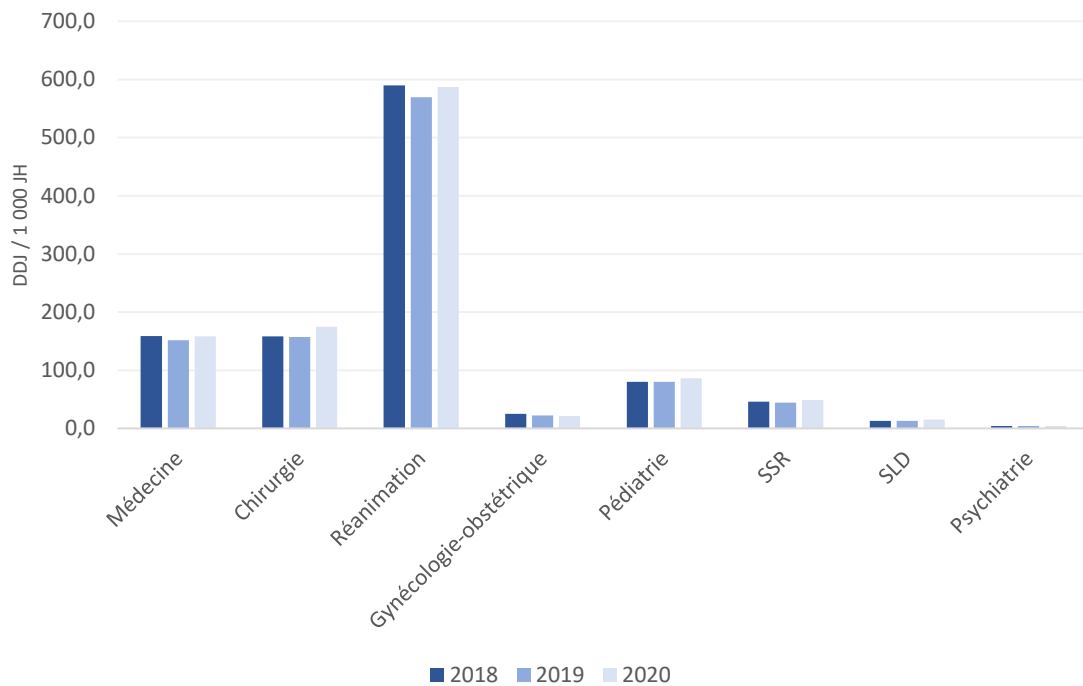


Figure 27 : Consommation d'antibiotiques selon l'indicateur de l'ECDC entre 2018 et 2020 en fonction du secteur d'activité clinique (20,115,116)

En 2020, la consommation d'antibiotiques en établissements de santé était donc légèrement plus importante. Cela concernait surtout la consommation d'antibiotiques critiques, que ce soit selon les critères de l'OMS ou de l'ECDC, et notamment dans les services de réanimation, de chirurgie ou de soins de longue durée, qui ont pu être plus touchés que d'autres par les hospitalisations liées à la pandémie.

D. La consommation d'antibiotiques au CHU de Nantes

Intéressons-nous maintenant à la consommation globale d'antibiotiques au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. Le CHU de Nantes, qui comporte près de 3 400 lits d'hospitalisation, représente neuf établissements répartis sur l'agglomération nantaise, dont l'Hôtel-Dieu, l'hôpital mère-enfant ou encore l'hôpital Nord Laënnec, et couvre une population de plus de 800 000 habitants (120).

Pourtant, le CHU de Nantes ne semble pas suivre la tendance nationale de la consommation d'antibiotiques (Annexe 12). On observe en effet que la consommation globale d'antibiotiques n'a pas diminué de façon aussi régulière qu'au niveau national, notamment en 2017 et 2018 (Figure 28). Cependant, cette consommation a tout de même également été à la baisse depuis 2019.

Mais plus important, contrairement aux résultats nationaux, la consommation d'antibiotiques globales au CHU de Nantes en 2020 a diminué, comparativement à l'année 2019, et cela malgré la pandémie de Covid-19 (Figure 28), probablement en lien avec la baisse de l'activité chirurgicale du CHU nécessitant des antibiothérapies. Pour aller plus loin, on observe une augmentation de la consommation en 2021. Comme cela sera vu dans la suite de cette thèse, la consommation d'antibiotiques du CHU de Nantes ne suit pas les tendances des établissements de santé au niveau national, mais plutôt celles de la consommation d'antibiotiques en secteur ville.

Cet exemple permet de souligner que des résultats nationaux ne traduisent pas forcément la réalité et les disparités régionales.

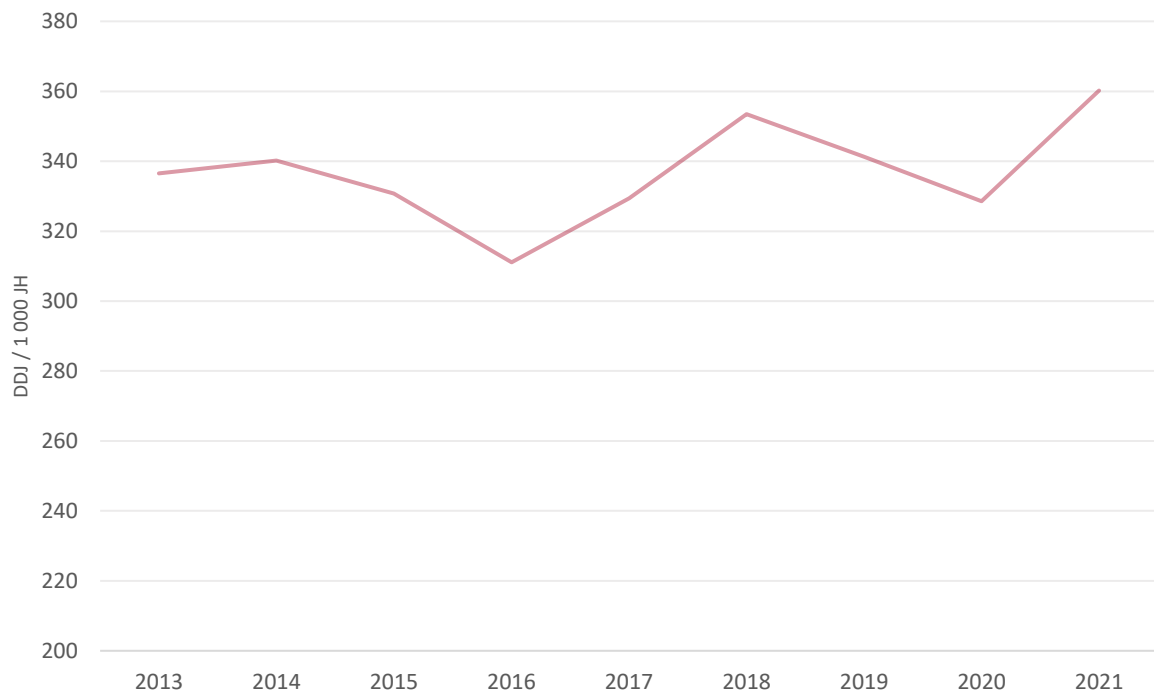


Figure 28 : Consommation globale d'antibiotiques au CHU de Nantes entre 2013 et 2021

Partie 3 – La consommation d’antibiotiques en 2020 : causes et conséquences

La consommation d’antibiotiques en France a connu en 2020 des variations inédites et exceptionnelles. Les nombreuses mesures prises afin de lutter contre la Covid-19 ont eu un impact direct sur l’épidémiologie et la prise en charge des autres maladies infectieuses, notamment en secteur ville.

A. Les causes impactant la consommation d’antibiotiques

1. Restrictions de déplacement et de rassemblement

a. Confinements

Durant l’année 2020, de nombreuses mesures de restriction ont été prises en France, comme dans de nombreux pays dans le monde, afin de d’enrayer la propagation du virus de la Covid-19 (Figure 29). Ainsi, dès le 17 mars 2020, le premier confinement national annoncé par le président de la république Emmanuel Macron est entré en vigueur (86). Prévu pour durer quinze jours, ce premier confinement dura en réalité deux mois, jusqu’au 11 mai 2020 et la levée des principales restrictions (87). Les objectifs étaient clairs : empêcher le virus SARS-COV-2 de se propager sur le territoire, et diminuer la pression déjà forte sur les hôpitaux, qui ont vu leurs nombres de malades graves de la Covid-19 saturer leurs capacités de prise en charge, notamment en réanimation.

Chaque citoyen devait limiter aux maximum ses déplacements et ses contacts. Seules certaines situations définies autorisaient les personnes à sortir de chez elles : se rendre au travail si cela était indispensable et ne pouvait être fait à distance, aller faire des courses essentielles, répondre à un impératif familial, se rendre chez un professionnel de santé, ou

pratiquer une activité physique individuellement et subvenir aux besoins des animaux de compagnie (121).

Certaines restrictions de rassemblement avaient déjà été mises en place (Figure 29) : dès le 20 février 2020, les rassemblements de plus de 5 000 personnes ont été interdits dans les lieux clos. Tous les rassemblements de plus de 1 000 personnes ont été interdits à partir du 8 mars, et cette limite a été baissée à 100 personnes le 13 mars 2020 (122).

Dès le jeudi 12 mars 2020, le président annonçait la fermeture des crèches, écoles, collèges, lycées et universités dès le lundi suivant (123). Le samedi 14 mars 2020, le premier ministre Edouard Philippe annonçait la fermeture le soir même de « tous les lieux recevant du public non indispensables à la vie du pays », c'est-à-dire les restaurants, bars, commerces non essentiels... (124).

Ainsi, de nombreux commerces, dits non essentiels, ont dû fermer. Les entreprises ont dû organiser au maximum la mise en place de télétravail et limiter la présence de ses employés aux travaux essentiels. Aucun rassemblement collectif ne pouvait avoir lieu, public ou privé.

Les interactions sociales de chacun étaient alors limitées à un cercle restreint de personnes afin de stopper la propagation du virus dans la population.

Malgré la levée du confinement le 11 mai 2020, le brassage de la population est resté limité, et de nombreux lieux n'ont été autorisés à rouvrir qu'à partir du 2 juin 2020 (125).

La période estivale a permis aux français de recommencer à avoir du lien social. Mais à l'automne 2020, après la reprise épidémique initiée à la fin de l'été, les restrictions de déplacement ont été de nouveau mises en place. Ainsi à partir du 14 octobre 2020, un couvre-feu a été imposé progressivement en France, et un deuxième confinement total de la population a été appliqué à partir du 29 octobre 2020 (126). Il était cependant moins strict que le premier, les écoles et les crèches notamment restant ouvertes selon un protocole sanitaire renforcé. Ce confinement a été levé et remplacé par un couvre-feu à partir du 15 décembre 2020 (127).

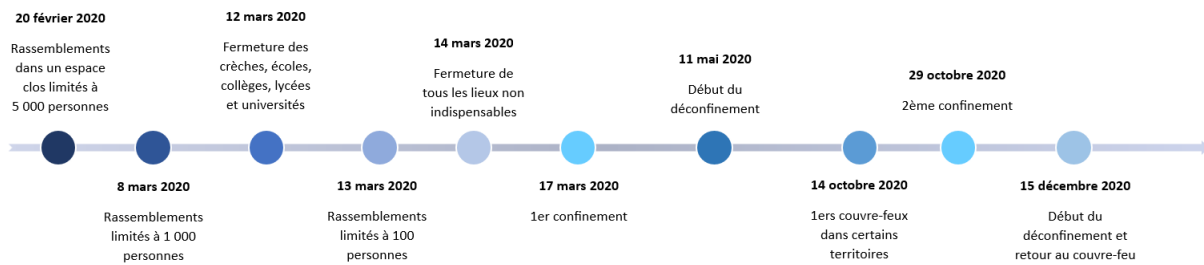


Figure 29 : Chronologie des restrictions sociales en France en 2020

Les différentes mesures de restriction prises en 2020 avaient pour objectif de réduire au maximum les contacts entre les individus afin de limiter la transmission du virus de la Covid-19. Vouloir réduire la transmission d'un virus donné impacte nécessairement la transmission des autres agents pathogènes à transmission interhumaine. Et réduire la transmission des agents infectieux, notamment bactériens, c'est réduire la consommation d'antibiotiques. Les différents confinements et les restrictions de contact en 2020 ont donc pu avoir un impact sur la baisse de la consommation d'antibiotiques, notamment en ville.

C'est ce que confirment certaines publications depuis. Une étude réalisée en France sur l'impact du premier confinement et de la fermeture des écoles montre une diminution de 68 % des visites en urgences pédiatriques, et une diminution de 70 % de certaines maladies infectieuses, comparativement aux années précédentes (128). Cette tendance à la diminution des infections chez les enfants, virales ou bactériennes, a également été constatée en Italie (129).

De même, une étude publiée dans le *Lancet Digital Health*, menée dans 26 pays entre le 1^{er} janvier et le 31 mai 2020, démontre l'impact des restrictions de contact mises en place, notamment les confinements et la fermeture des écoles, sur l'incidence de maladies invasives dues à trois bactéries : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* (130). Comparativement à 2018 et 2019, l'incidence de ces trois bactéries à transmission respiratoire a significativement diminué.

Ces données suggèrent que les restrictions de contact social ont bien pu avoir un impact sur la transmission de maladies infectieuses et donc sur la consommation d'antibiotiques.

b. Désorganisation des soins

Les différentes restrictions de déplacement et l'impact de la prise en charge de la Covid-19 à l'hôpital a également eu un impact sur la prise en charge médicale des français.

D'après un rapport de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques), en 2020 à l'hôpital, le nombre de séjour en MCO hors Covid-19 a diminué de 13 % comparativement à 2019, et de 12,5 % en prenant en compte les hospitalisations liées à la Covid-19 (131). Une partie de cette baisse des séjours peut être due à une diminution des infections vue précédemment. En effet, la DREES observe une baisse de 32,9 % d'hospitalisations pour un motif d'infection respiratoire hors Covid-19, et de 31,6 % des hospitalisations pour motif ORL (Oto-Rhino-Laryngologie). Un tiers de la diminution des hospitalisations de l'appareil digestif est représenté par la baisse des affections buccales. Cette baisse peut également être expliquée par la déprogrammation de certaines interventions non urgentes, notamment lors des périodes de confinement, et afin de concentrer les moyens hospitaliers à la prise en charge de la vague de Covid-19. La baisse des interventions programmées en chirurgie a été très importante, notamment lors du premier confinement : 80 % des chirurgies ambulatoires ont été déprogrammées et 56,9 % des chirurgies conventionnelles (hospitalisations sur au moins deux jours) (131). Une diminution de ces interventions a également été rapportée à moindre mesure lors du deuxième confinement.

Une baisse de ces interventions peut alors avoir un impact sur la consommation d'antibiotiques, en prophylaxie des infections, notamment concernant les antibiotiques délivrés en officine. Mais cela n'explique en revanche pas l'augmentation de la consommation d'antibiotiques en établissements de santé. On peut donc supposer que les personnes hospitalisées en 2020 ont nécessité un plus grand recours à l'utilisation d'antibiotiques.

Toujours selon la DREES, les hospitalisations liées à la Covid-19 ont représenté 1,6 % des séjours en établissements de santé. On note une augmentation de 6,9 % du nombre de séjours en réanimation, Covid-19 inclus (131).

La Covid-19 est bien une pathologie virale. L'utilisation d'antibiotiques n'apparaît donc pas comme systématique dans la prise en charge de ces infections à l'hôpital. Pourtant, selon l'OMS, en Europe en 2020, 75 % des patients atteints de formes sévères à la Covid-19 ont reçus des antibiotiques, alors que seulement 15 % ont réellement développé une surinfection bactérienne (132). Une revue d'études de l'Imperial College of London conclut à la même chose : dans le monde, 72 % des patients atteints de la Covid-19 avaient reçu une antibiothérapie, alors que seulement 8 % ont présenté une surinfection bactérienne ou fongique (133).

Cet usage quasi-systématique des antibiotiques lors des hospitalisations liées à la Covid-19 peut trouver plusieurs explications : une difficulté à diagnostiquer une surinfection bactérienne pulmonaire suite à l'infection par le SARS-COV-2, la prévention et la mise en place d'antibiothérapies probabilistes de ces surinfections selon le modèle des épidémies de grippe, une surinfection nosocomiale suite aux différents soins invasifs de réanimation, ou encore les usages empiriques de certains antibiotiques afin de traiter l'infection à la Covid-19, notamment de l'azithromycine en début de pandémie (133,134). La consommation de macrolides et de C3G a alors été augmentée (20) Les services de réanimations ont été les plus touchés, mais également les services de chirurgie. En effet, ils ont concentré plus de patients graves que d'habitude avec une diminution des opérations programmées, et ont dans certains cas vu leur secteur converti en secteur accueillant des patients Covid-19 (20).

En 2020, les hospitalisations ont diminué de façon générale, pour se focaliser sur la prise en charge des patients infectés par le SARS-COV-2. Mais si une grande partie de cette baisse des séjours a potentiellement eu un impact sur les antibiotiques prescrits à l'hôpital et délivrés en ville, les prises en charge restantes concernaient donc des patients dans des états plus graves (notamment les infections à la Covid-19). Ces hospitalisations nécessitaient visiblement plus fréquemment un recours à une antibiothérapie, ce qui a augmenté le ratio des antibiotiques consommés en établissements de santé par journées d'hospitalisation.

En ville, on note également une diminution des consultations chez les professionnels de santé (Figure 30), particulièrement visible lors du premier confinement : selon l'Assurance Maladie, les médecins généralistes ont enregistré une baisse de la fréquentation de leur cabinet de 40 %, les chirurgiens-dentistes eux ont vu leurs consultations baisser de plus de 80 % (135). La baisse de la consommation d'antibiotiques peut être une des conséquences de cette diminution de recours aux soins.

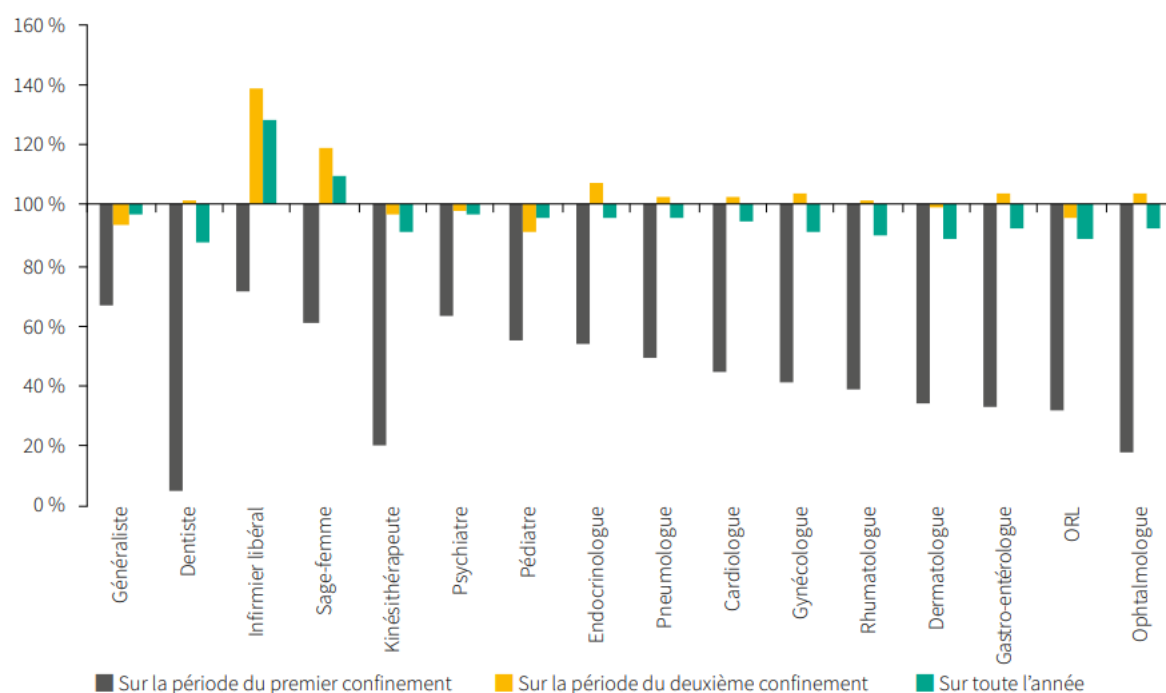


Figure 30 : Evolution du taux de recours à des professionnels de santé en secteur ville en 2020 par rapport à 2019 (135)

On peut avancer plusieurs explications à cette diminution de la fréquentation : la peur de certains patients de se rendre chez des professionnels de santé et d'être exposés à une contamination par la Covid-19, la diminution des pathologies et des infections bénignes, mais aussi un renforcement des soins axés sur les besoins urgents et la prise en charge des patients Covid-19. Ainsi, les soins dentaires ont particulièrement été impactés avec une fermeture des cabinets dentaires durant le premier confinement (136).

2. Les mesures barrières

La mise en place et l'efficacité des gestes barrières ne sont pas une nouveauté de cette pandémie. Pour chaque maladie infectieuse, les mesures les plus simples d'hygiène et d'isolement sont connues afin de limiter au maximum la propagation de ces virus et bactéries responsables d'infections. Il s'agit de porter un masque afin de limiter la propagation des micro-organismes pathogènes, se laver les mains régulièrement et lors de contact avec des surfaces à risque, limiter les contacts rapprochés avec des personnes infectées, aérer régulièrement les pièces afin de faire circuler l'air...

a. Masques de protection

La plupart des infections courantes à transmission par voie aérienne sont des infections virales. Mais les infections bactériennes ne sont pas à négliger. De plus, une infection virale à transmission respiratoire peut se surinfecter par une infection bactérienne. Dans ces deux cas, la mise en place d'une antibiothérapie peut s'avérer nécessaire. Limiter la propagation de ces infections peut donc avoir une incidence sur la consommation d'antibiotiques et l'antibiorésistance.

Parmi les infections bactériennes transmises par voie aérienne, on retrouve *Streptococcus pyogenes*, connue sous le nom de Streptocoque β -Hémolytique du Groupe A (SGA). Bactérie de la flore commensale, elle est responsable dans certains cas d'angines bactériennes et de la scarlatine, mais également d'infections invasives plus graves (bactériémie, méningite, fasciite nécrosante, syndrome de choc toxique streptococcique...) (137). Mais aussi *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type b responsables de sinusites, otites, pneumonies, méningites, bactériémies... (138,139)

Plus rarement, ce mode de transmission peut être responsable de la propagation de *Neisseria meningitidis* responsable des méningites à méningocoque, *Bordetella pertussis*, responsable de la coqueluche, ou encore *Mycobacterium tuberculosis* (appelée aussi bacille de Koch) responsable de la tuberculose.

Comme déjà traitée précédemment dans le mécanisme de transmission de la Covid-19, la transmission des agents infectieux, par voie aérienne ou respiratoire, a lieu lorsqu'une personne infectée émet dans l'air des particules transportant l'agent infectieux (Figure 31). Les virus et les bactéries peuvent être transmis de cette façon. Les particules sont émises lors d'éternuements, d'une toux, de crachats ou simplement de postillons de la personne source (65). Deux types de particules sont à distinguer (64):

- Les **aérosols**, ou *droplet nuclei*, de diamètre généralement inférieur à 5 μm , se projetant plus loin et restant en suspension plus longtemps.
- Les **gouttelettes respiratoires**, généralement de diamètre supérieur à 5 μm , tombant plus rapidement au sol et pouvant également contaminer les surfaces.

Une personne saine peut alors être contaminée directement par des gouttelettes venant se déposer sur les muqueuses respiratoires, par inhalation d'aérosols en suspension surtout en cas de mauvaise ventilation du lieu, ou indirectement par manuportage après contact avec des surfaces contaminées (65).

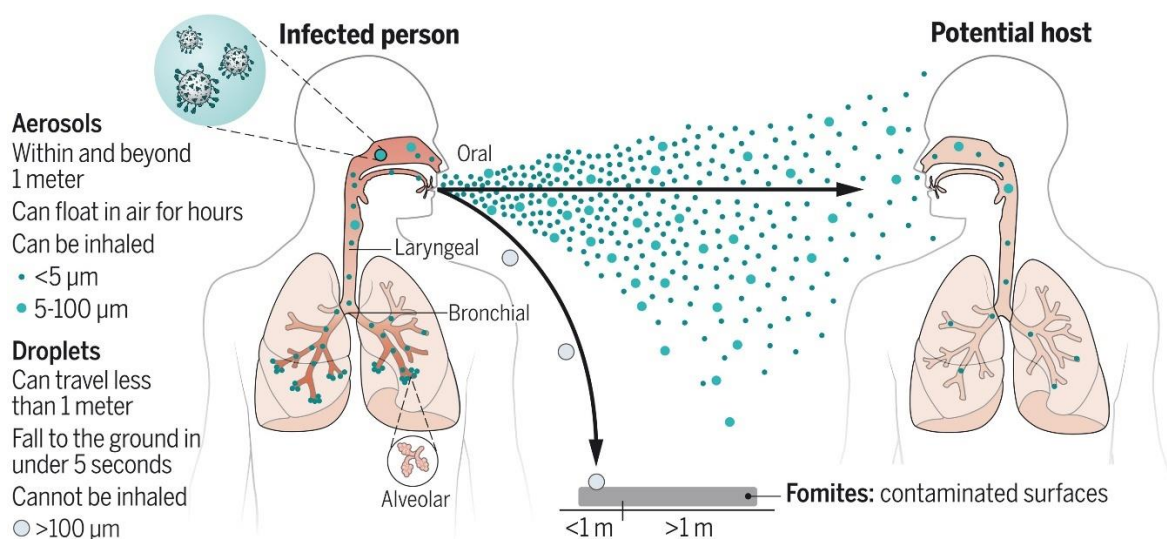


Figure 31 : La transmission aéroportée (140)

L'utilisation à grande échelle des masques n'a pas été immédiatement recommandée par les autorités compétentes, telles que l'OMS ou le gouvernement français. Mais dès la sortie de

confinement en mai 2020, le port du masque a été fortement recommandé, notamment dans les commerces, au travail ou dans les écoles, et est même devenu obligatoire dans les transports en communs. Son port obligatoire a été généralisé dans les lieux recevant du public dès le 20 juillet 2020 pour toutes les personnes âgées de 11 ans et plus (141) (Figure 32).

Le masque est devenu ainsi un moyen de protection contre les infections à transmission aérienne intégré au quotidien de la population.



Figure 32 : Affiche de prévention indiquant l'obligation du port du masque dans certains lieux (142)

Deux types de masques sont principalement mis à disposition de la population :

- Les **masques chirurgicaux**
- Les **masques FFP2** (Filtering FacePiece de niveau 2)

Les masques chirurgicaux permettent de faire barrière à l'émission de gouttelettes respiratoires et sont donc à porter par chaque personne qui se sait infectée (Figure 33). Ils permettent également à une personne saine de se protéger de ces projections (143). Leur efficacité de filtration contre les aérosols est en revanche moindre, et ils ne permettent pas de protéger de façon étanche le visage et les muqueuses. Ils sont classés en fonction de leur capacité de filtration :

- Type I : filtration bactérienne > 95 % d'un aérosol de taille moyenne de 3 μm
- Type II : filtration bactérienne > 98 % d'un aérosol de taille moyenne de 3 μm
- Type IIR : filtration bactérienne > 98 % d'un aérosol de taille moyenne de 3 μm et résistance aux éclaboussures

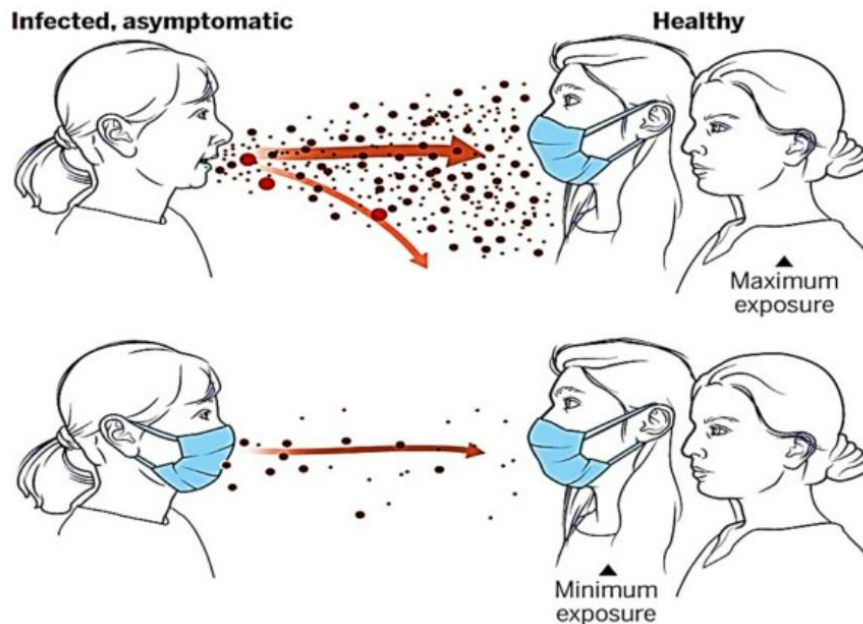


Figure 33 : Efficacité du port du masque chirurgical en cas d'infection (144)

Les masques FFP2 permettent eux de filtrer les gouttelettes respiratoires et les aérosols depuis l'extérieur du masque. Ils sont ajustés au visage et empêchent donc les particules de passer outre le filtre. Ils filtrent au moins 94 % des aérosols, avec une fuite totale vers l'intérieur < 8 % (143). Les masques FFP2 sont plus indiqués pour les personnes saines en contact direct avec des personnes infectées.

Le port du masque a ainsi plusieurs objectifs :

- Pour les personnes infectées, la transmission de l'agent infectieux se faisant par l'intermédiaire d'aérosols ou de gouttelettes dans lesquels les bactéries ou les virus sont en suspension, les masques de protection permettent de faire barrière et de venir stopper l'expulsion de ces particules.
- Pour les personnes saines, cela permet de faire barrière entre l'environnement et les muqueuses et voies respiratoires.

Une personne infectée par un agent pathogène pouvant être asymptomatique, le port généralisé du masque réduit les transmissions de ces virus et bactéries.

Lors de la pandémie de Covid-19, le masque avait pour objectif de limiter la transmission du SARS-COV-2, mais il a également pu permettre de limiter la transmission d'autres virus et bactéries à transmission par voie aérienne, et donc de limiter le recours aux antibiotiques.

En dehors des périodes de confinement et en plus du port du masque, la distanciation sociale diminue également les contaminations aériennes. En imposant au minimum un mètre de distance entre chaque individu, les projections de gouttelettes respiratoires ont un impact moindre sur les contaminations.

b. Hygiène des mains

Une autre des mesures de protection mise en avant dès 2020 a été l'hygiène des mains. Il s'agit bien évidemment d'une mesure déjà connue depuis longtemps pour de limiter la

transmission d'agents infectieux. On peut attribuer la mise en évidence de l'impact de l'hygiène des mains dans la transmission d'agents pathogènes à Ignace Semmelweis. Il fut le premier à imposer la désinfection des mains aux médecins et autres soignants lors des soins dans son service d'obstétrique, après avoir mené une étude épidémiologique sur la mortalité des mères prises en charge par les étudiants en médecine (145).

Comme vu précédemment, l'émission de gouttelettes respiratoires peut venir contaminer des surfaces. Une infection peut alors être transmise indirectement par manuportage des mains contaminées après contact avec ces surfaces. L'hygiène des mains a donc bien une importance dans la transmission d'agents pathogènes respiratoires. Elle est aussi fondamentale dans la prévention des infections manuportées.

Mais le lavage des mains n'est pourtant pas suffisamment adopté par la population : en mars 2020, selon le bulletin épidémiologique hebdomadaire de la grippe de Santé Publique France, seuls 41 % des français disaient se laver les mains après avoir pris les transports en commun, 33 % déclaraient tousser ou éternuer dans son coude (et donc limiter la contamination de ses mains), et 25 % ne jetaient pas systématiquement leur mouchoir après utilisation, devenant alors une source de contamination indirecte (146).

Le lavage des mains permet d'éliminer les souillures, les virus et les bactéries présents à la surface de la peau. On considère deux méthodes de nettoyage :

- Lavage des mains à **l'eau et au savon**
- Désinfection par friction **hydroalcoolique**

Un savon est un composé amphiphile détergent : leurs propriétés à la fois hydrophile et hydrophobe permettent de détacher les souillures et les agents pathogènes de la surface de la peau par frottement, et de les éliminer par rinçage à l'eau (147).

Une solution hydroalcoolique a une action antiseptique sur les micro-organismes : il est composé de 60 à 80 % d'alcool, que ce soit de l'éthanol, de l'isopropanol ou du n-propanol. Les solutions hydroalcooliques sont bactéricides, virucides et fongicides. Elles présentent l'avantage de ne pas avoir besoin d'un point d'eau, mais n'étant pas détergentes, seuls les micro-organismes sont éliminés, pas les souillures (148).

Le lavage efficace des mains a donc été rappelé dans les campagnes de prévention de la transmission du virus de la Covid-19 (Figure 34). La prévention de la transmission du SARS-COV-2 par le lavage des mains a pu permettre d'éviter des surinfections bactériennes pouvant suivre, et d'éviter la transmission d'autres virus ou bactéries, et donc de limiter potentiellement le recours aux antibiotiques. La mise en place de distributeurs de gel hydroalcoolique dans les lieux publics a également été démocratisée.

Le gel hydroalcoolique a d'ailleurs été rapidement en rupture de stock partout en France, signe de l'intérêt certain de la population à suivre ces recommandations d'hygiène. Afin de répondre à cette forte demande, le gouvernement a autorisé les pharmacies à produire des solutions hydroalcooliques à partir du 7 mars 2020 (149) selon les recommandations de l'OMS (96).

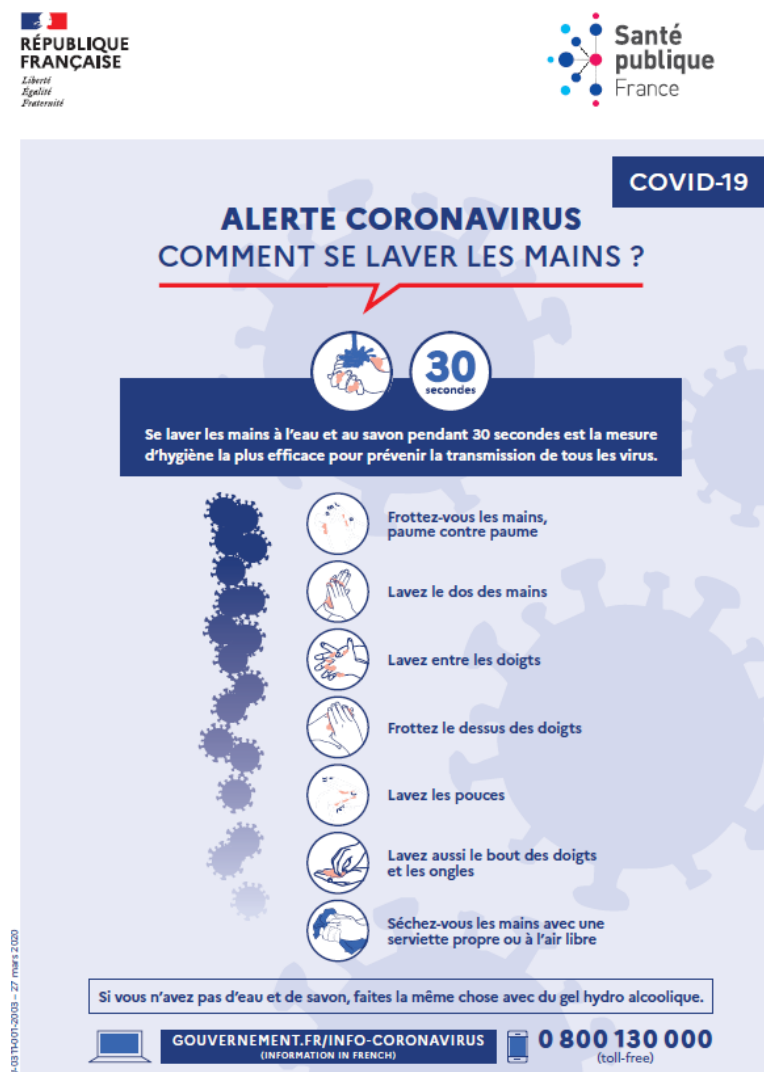


Figure 34 : Affiche de prévention expliquant la technique de lavage des mains (150)

B. Conséquences de la pandémie depuis 2021

1. Augmentation de la consommation d'antibiotiques sur l'année 2021

a. Consommation en secteur ville

Cette tendance à la diminution de la consommation des antibiotiques ne s'est pas confirmée en 2021. En ville, le nombre de doses définies journalières et le nombre de prescriptions ont augmenté respectivement de 6,1 % et de 7,2 % en ville selon les données de Santé Publique France disponibles sur Géodes (Annexe 1), sans pour autant atteindre les valeurs de 2019 (Figure 35). Les enfants de 0 à 4 ans représentent la tranche d'âge la plus concernée par cette augmentation de la consommation en 2021 : le nombre de DDJ et le nombre de prescriptions s'élèvent respectivement à 15,8 DDJ / 1 000 hab / j et 3,46 prescriptions / 1 000 hab / jour en 2021, soit quasiment les valeurs de 2019 (qui étaient de 16,2 DDJ / 1 000 hab / j et 3,68 prescriptions / 1 000 hab / jour) (104).

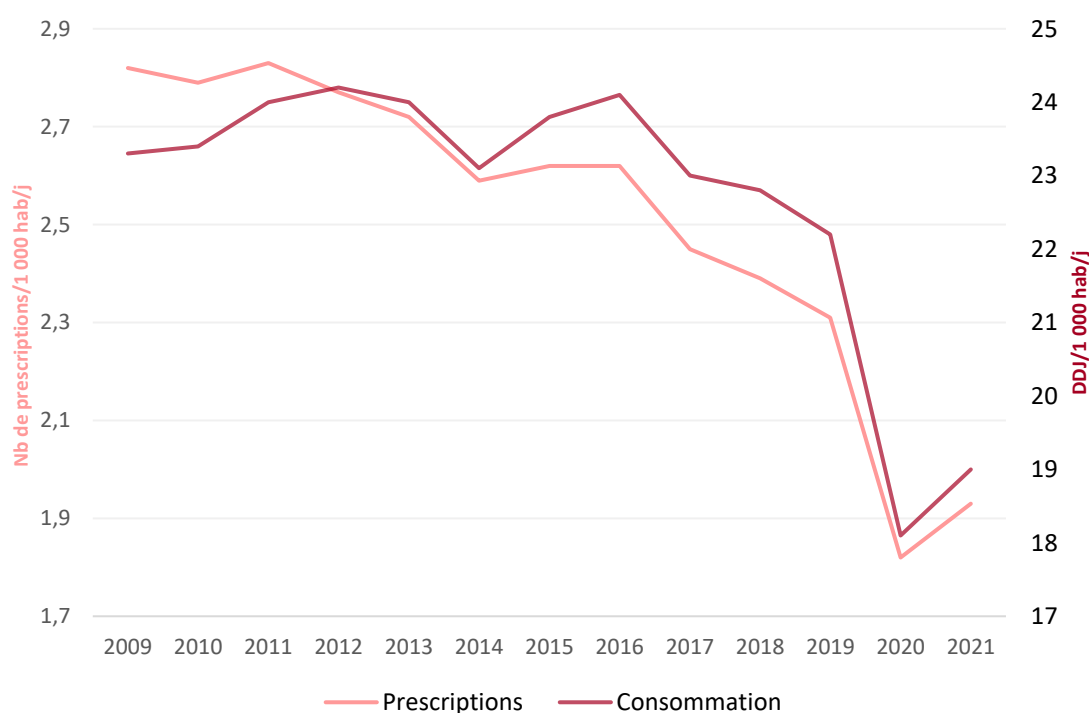


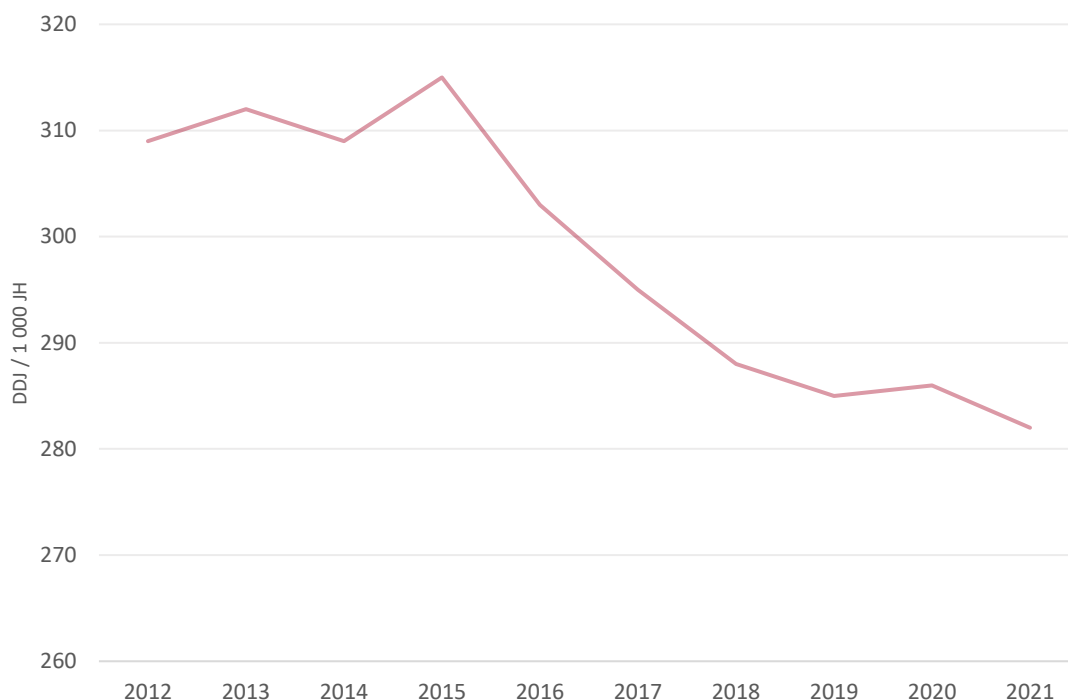
Figure 35 : Consommation d'antibiotiques et nombre de prescriptions en ville entre 2009 et 2021 (104)

Cela s'explique par de moindres mesures de restriction (les confinements n'ont représenté que 28 jours en 2021 alors qu'ils avaient durés 100 jours au total en 2020), une prévalence des pathologies saisonnières plus importante, et une augmentation du nombre de consultations chez les professionnels de santé (151).

L'année 2020 a donc bel et bien fait état d'exception au regard de la consommation d'antibiotiques en France. L'année 2021 a été moins impactée par les restrictions liées à la Covid-19, et n'est toujours pas représentative d'un retour complet à la normale. Mais elle permet tout de même de confirmer le caractère exceptionnel de la consommation en 2020. Pour confirmer ou non la continuité de la baisse de la consommation d'antibiotiques observée depuis plusieurs années, il faudra attendre les résultats de l'année 2022, qui a connu un retour aux conditions sociétales d'avant Covid-19.

b. Consommation en établissements de santé

En établissements de santé, au niveau national, la consommation en 2021 a baissé par rapport à l'année 2020 (Annexe 5) et reste inférieure à celle de 2019 (Figure 36). Cela est cohérent avec les observations précédentes : la consommation, qui avait globalement augmentée en 2020, retrouve une tendance attendue par rapport aux résultats des années précédant la pandémie. La Covid-19 a modifié de façon exceptionnelle la consommation d'antibiotiques, mais un retour à la normale et à la réduction progressive de consommation engagée avant 2020 se dessine.



*Figure 36 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé entre 2012 et 2021
(104)*

2. Ruptures d'approvisionnement de certains antibiotiques

La hausse des prescriptions d'antibiotiques en ville depuis fin 2021, qui s'est poursuivie au cours de l'hiver 2022-2023, a eu pour conséquence de nombreuses ruptures d'approvisionnement en médicaments.

Après la fin du masque obligatoire dans de nombreux secteurs, les écoles en premier lieu, les pathologies infectieuses hivernales sont réapparues. Bien que beaucoup de ces pathologies soient d'origine virale et ne nécessitent de ce fait pas de traitement antibiotique, une nouvelle augmentation des prescriptions et des besoins en antibiotiques en secteur de ville est observée.

Or, la pandémie mondiale de 2020 a perturbé la production de médicaments. Les besoins durant la pandémie ayant été moindres, certaines chaînes de production ont tourné au ralenti,

voire se sont arrêtées. Les industriels n'ont pas réussi à fabriquer suffisamment de médicaments pour faire face à la recrudescence de la demande en sortie de crise, ne permettant pas de répondre de manière adéquate à la demande croissante (152).

Ainsi, de nombreux antibiotiques se sont retrouvés en rupture sur le marché français dès l'automne 2022. Les formes pédiatriques ont été les plus touchées par ces pénuries, du fait de l'augmentation de la consommation observée dans ces tranches d'âges en 2021. Parmi les antibiotiques les plus concernés par les ruptures d'approvisionnement, on retrouve l'amoxicilline et l'association amoxicilline + acide clavulanique, quelle que soit la forme galénique (152). L'amoxicilline étant un antibiotique de première intention, classé « Access » selon la classification de l'OMS, cela a engendré un report plus important vers des classes d'antibiotiques dont l'usage doit être limité, telles que les céphalosporines (ce qui n'est pas favorable à la lutte contre l'antibiorésistance), ou vers d'autres alternatives, comme les macrolides, qui eux aussi ont connu des tensions d'approvisionnement en cascade.

3. Recrudescence de certaines infections invasives

a. A streptocoque A

Streptococcus pyogenes, ou streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) est une bactérie à Gram positif, à transmission interhumaine exclusivement. Sa transmission peut se faire par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires, par les sécrétions nasales, ou par contact avec les lésions cutanées. Elle peut être responsable d'infections bénignes comme les angines bactériennes ou la scarlatine par exemple. Etant des infections bactériennes, le traitement de l'angine à SGA et de la scarlatine repose sur la mise en place d'une antibiothérapie.

La plupart des angines sont d'origine virale, notamment chez les adultes (90 %) et les enfants de moins de trois ans. Quand l'origine est bactérienne, l'agent pathogène est le SGA (153). Afin de connaître avec certitude l'origine de l'angine, un Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) peut être réalisé par le médecin ou le pharmacien. Ce test permet, grâce à un prélèvement oropharyngé sur le patient, de savoir en quelques minutes si l'infection nécessite

une prise en charge antibiotique (154). Chez les enfants de plus de 3 ans, 25 à 40 % des angines peuvent être d'origine bactérienne. Chez l'adulte, le score de Mac-Isaac permet d'orienter vers la réalisation d'un TROD, s'il est égal ou supérieur à 2 (155) : Une fièvre supérieure à 38°C, l'absence de toux, une adénopathie cervicale sensible, une atteinte amygdalienne et l'âge sont autant de critères permettant d'orienter vers la réalisation d'un TROD. Depuis décembre 2021, il est possible pour le médecin de prescrire des antibiotiques sur une ordonnance conditionnée à la réalisation d'un TROD par le pharmacien (154). Ce nouveau dispositif a pour objectif de lutter contre l'antibiorésistance en évitant les prescriptions inutiles d'antibiotiques.

La scarlatine est une infection bactérienne touchant notamment les enfants scolarisés, entre 5 et 10 ans. Avec une période d'incubation de 1 à 4 jours, et une période de contagion de 10 à 21 jours sans traitement, la scarlatine peut rapidement devenir épidémique au sein d'une école. Une éviction scolaire est donc nécessaire du moment du diagnostic et jusqu'à 2 jours suivant la mise en place d'un traitement antibiotique, qui permet de réduire la période de contagion (156).

Mais parfois, ces infections peuvent être invasives et graves, telles que des infections cutanées nécrosantes comme l'érysipèle, des méningites, des pleuropneumopathies, des bactériémies, des infections puerpérales. Ces infections peuvent se compliquer par un syndrome de choc toxique streptococcique, un rhumatisme articulaire aigu ou une fasciite nécrosante (137).

Depuis la fin de l'année 2022, la France et un certain nombre de pays européens tels que le Royaume-Uni, l'Irlande ou les Pays-Bas, ont signalé une augmentation d'Infections Invasives à Streptocoque du Groupe A (IISGA), notamment des cas pédiatriques. Cela a fait l'objet d'une alerte de Santé Publique France le 6 décembre 2022 (157). Cette augmentation des infections graves amène à une augmentation des hospitalisations pédiatriques en soins critiques, et une hausse de la mortalité.

Selon les données de surveillance publiées par Santé Publique France en janvier 2023 (158), le nombre de cas de scarlatine depuis septembre 2022 a explosé. Sur ces 2 graphiques issus du rapport de l'agence de santé publique (Figure 37), on observe les courbes de cas

répertoriés chez SOS médecin (graphique du haut) et aux urgences (graphique du bas). Dès septembre 2022, aux mêmes périodes de l'année, les cas ont dépassé ceux des années 2018, 2019 et début 2020.

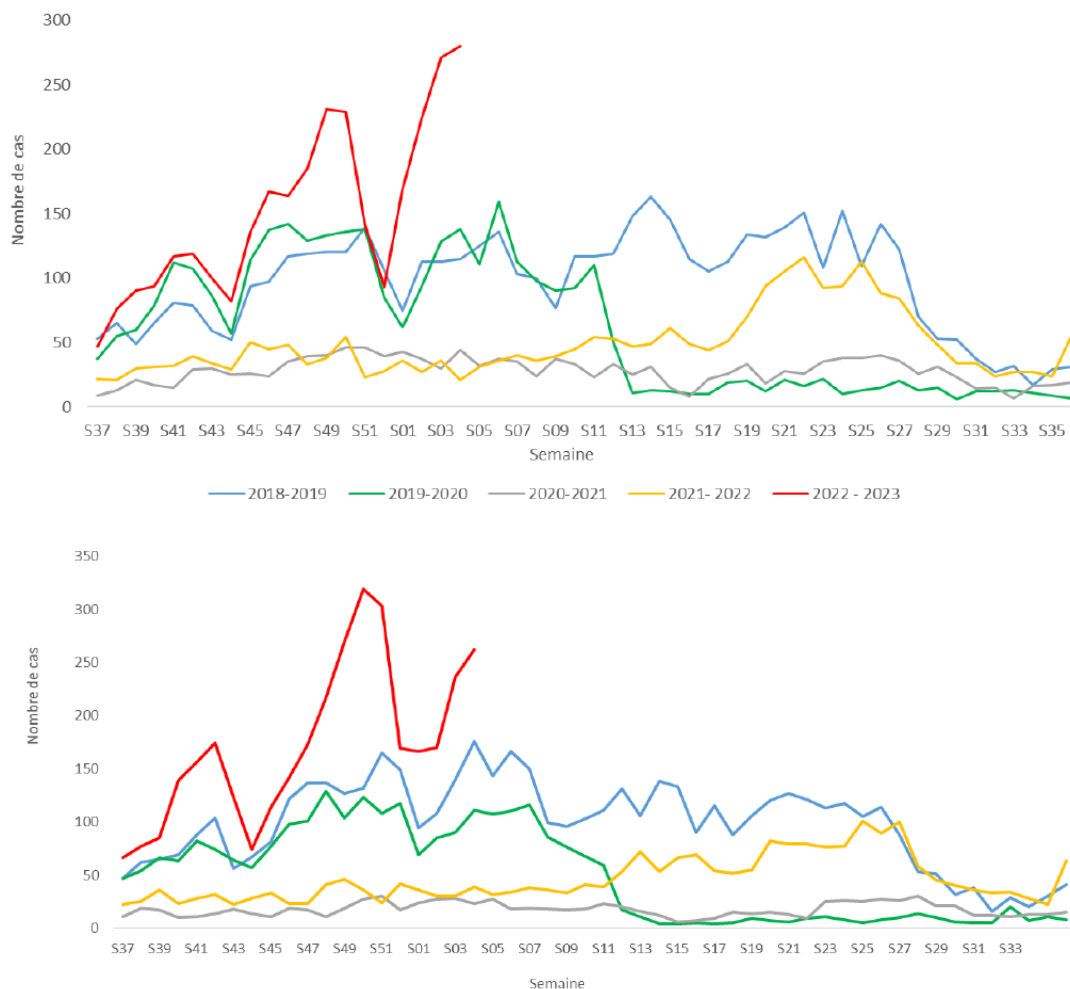


Figure 37 : Nombre de cas de scarlatine chez SOS médecin et aux urgences entre 2018 et 2023 (158)

L'augmentation des infections invasives à SGA pourrait également s'expliquer par au recrudescences des virus respiratoires cet hiver, notamment la grippe saisonnière ou le virus respiratoire syncytial. En effet, l'OMS rappelle que la co-infection de ces virus et des SGA augmenterait le risque d'IISGA (159).

b. A méningocoque

La France fait aussi face actuellement à un accroissement des Infections Invasives à Méningocoque (IIM), qui succède à une période de faible incidence au moment de la pandémie de Covid. En décembre 2022, un pic d'incidence de ces IIM a été rapporté. "Ce pic était précoce en comparaison au pic saisonnier relevé lors des saisons pré-pandémiques (pic entre janvier et mars selon les saisons)", précise Santé Publique France dans son dernier point épidémiologique sur ce sujet, rendu publique le 20 avril (160).

Les IIM sont causées par la bactérie *Neisseria meningitidis*, appelée aussi méningocoque, bactérie commensale du rhinopharynx. La transmission de la bactérie se fait par voie aérienne. Les IIM touchent notamment les nourrissons, les enfants et les jeunes adultes, avec un taux de létalité de 10 à 12 %. Lors des formes graves, la maladie se caractérise par une méningite ou une septicémie, pouvant conduire à l'apparition d'un *purpura fulminans*², on est en urgence vitale. Le traitement des IIM se fait par C3G en intraveineuse. L'infection peut être prévenue par la vaccination. C'est notamment le cas du méningocoque de sérogroupe C dont la vaccination est obligatoire chez les nourrissons depuis le 1^{er} janvier 2018 (161).

L'institut de santé publique avance des hypothèses afin d'expliquer cette recrudescence d'IIM, en cohérence avec les observations déjà faites précédemment. Une de ces hypothèses suggère une diminution de l'immunité de la population, dont l'exposition aux méningocoques a été plus faible du fait de l'application des gestes barrières, des confinements et des mesures de distanciation.

² Le *purpura fulminans* désigne une septicémie associée à l'apparition de taches violacées caractéristiques sur la peau, ne disparaissant pas à la vitropression.

Conclusion

Face aux dangers de l'antibiorésistance, une consommation plus raisonnée des antibiotiques disponibles s'impose. La pandémie de Covid-19 en 2020 a mis en avant une modification drastique dans la prise en charge de la population et des différentes pathologies infectieuses, mais ces mesures exceptionnelles ne permettent pas d'envisager une pérennité de ces résultats.

La consommation globale d'antibiotiques en secteur de ville fut nettement diminuée en 2020, mettant en lumière l'efficacité, pourtant déjà prouvée, des gestes de prévention les plus basiques en termes de maladies infectieuses. Les restrictions de déplacement et de rassemblement de la population, et la mise en place systématique de certaines mesures barrières ont joué un rôle important dans cette baisse de la consommation. Toutefois, de telles mesures ne sont pas envisageables sur le long terme car leurs conséquences économiques, sociales et sur la santé mentale ont été et demeurent problématiques. De plus, les données épidémiologiques enregistrées depuis 2021, tant en termes d'infections que de consommation d'antibiotiques, tendent à démontrer que ces mesures drastiques ne sont pas sans conséquences. La lutte contre la surconsommation d'antibiotiques doit se faire de concert avec l'équilibre sanitaire et social de la société.

Le constat est différent à l'hôpital. Même si la consommation globale d'antibiotiques reste sensiblement stable comparativement à 2019, c'est l'usage d'antibiotiques critiques qui est à souligner. De plus, n'oublions pas que pandémie Covid-19 a directement et indirectement impacté la mortalité française : elle fut responsable en France en 2020 de 69 000 décès, ce qui en fait donc la 3^{ème} cause de décès dans le pays (162).

De cette pandémie de Covid-19, il est important d'en tirer des leçons pour la suite : au-delà des mesures exceptionnelles mises en place, il est nécessaire pour tout un chacun de garder quelques bons réflexes acquis lors de cet évènement. Les gestes d'hygiène les plus simples, tels que le lavage régulier des mains et des surfaces souillées, ou le port d'un masque chirurgical lors d'une infection respiratoire peut permettre de réduire l'épidémiologie de la

plupart des infections courantes et donc de diminuer la consommation, correcte ou incorrecte, des antibiotiques.

La pandémie a également été l'occasion de mettre en lumière les qualités et les capacités des pharmaciens et des équipes officinales. La mobilisation rapide et efficace de celles-ci a permis de valider l'ouverture des compétences pharmaceutiques. C'est notamment le cas avec l'extension de l'autorisation vaccinale par les pharmaciens d'officine, mais aussi la réalisation des TROD angine. Les équipes pharmaceutiques ont donc un rôle essentiel à jouer en matière de santé publique.

La lutte contre l'antibiorésistance passe par un travail collectif, sanitaire et sociétal, afin d'éviter un retour en arrière et de proposer un futur plus serein dans la prise en charge des infections bactériennes.

Bibliographie

1. Noto R. Ce qu'il faut savoir sur les principales épidémies et pandémies. Méd catastrophes urgences collect [Internet]. sept 2020 [cité 12 déc 2021];4(3):269-77. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538119/>
2. Commémoration de l'éradication de la variole – un héritage chargé d'espoir pour la COVID-19 et d'autres maladies [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2020 [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/08-05-2020-commemorating-smallpox-eradication-a-legacy-of-hope-for-covid-19-and-other-diseases>
3. Christensen SB. Drugs That Changed Society: History and Current Status of the Early Antibiotics: Salvarsan, Sulfonamides, and β -Lactams. Molecules [Internet]. oct 2021;26(19):6057. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8512414/>
4. Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. Front Microbiol [Internet]. 8 déc 2010 [cité 27 janv 2022];1:134. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109405/>
5. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/>
6. Bentley R. Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence β -lactams). J Ind Microbiol Biotechnol [Internet]. juin 2009 [cité 16 nov 2022];36(6):775-86. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10295-009-0553-8>
7. Quinn R. Rethinking Antibiotic Research and Development: World War II and the Penicillin Collaborative. Am J Public Health [Internet]. mars 2013 [cité 16 nov 2022];103(3):426-34. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673487/>
8. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. nov 2011 [cité 11 nov 2022];55(11):4943-60. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195018/>
9. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. Drug Des Devel Ther [Internet]. juin 2018 [cité 11 nov 2022];12:1759-67. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6014438/>
10. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. J Antimicrob Chemother [Internet]. janv 2018 [cité 24 nov 2022];73(1):1-11. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059358/#:~:text=Daptomycin%20is%20a%20cyclic%20lipopeptide,sepsis%20and%20urinary%20tract%20infections.>
11. Les nouveaux antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes [Internet]. Vidal. 2021 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27387-les-nouveaux-antibiotiques-ciblant-les-bacteries-multiresistantes.html>
12. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Santé publique France. 2018 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>

13. Les antibiotiques sauvent des vies [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2018 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/les-antibiotiques-sauvent-des-vies#Qu-est-ce-qu-un-antibiotique>
14. Maurin M. Antibiotiques, antibiorésistance et environnement [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2018 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>
15. Antibiorésistance [Internet]. L'assurance maladie. 2022 [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/antibioresistance>
16. Glycopeptides [Internet]. Pharmacomédicale.org. 2017 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/glycopeptides>
17. Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset S, Reverdy MÉ, Tristan A, Vandenesch F. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* - Les points-clés en 2010. Med Sci (Paris) [Internet]. nov 2010 [cité 17 nov 2022];26(11):943-9. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2010/10/medsci20102611p943/medsci20102611p943.html>
18. Quincampoix JC, Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. Reanimation [Internet]. janv 2001 [cité 15 déc 2022];10(3):267-75. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0105-Reanimation-Vol10-N3-p267_275.pdf
19. Staphylocoque [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque>
20. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020 [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2022 mars [cité 22 oct 2022] p. 107. (Données de surveillance). Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/publications/#tabs>
21. Cystite (infection urinaire) : symptômes et causes [Internet]. L'assurance maladie. 2022 [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cystite/reconnaitre-cystite>
22. Urofrance. Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 2013 [Internet]. Association Française d'Urologie. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/fichebasecongres/sensibilite-aux-antibiotiques-de-souches-descherichia-coli-isolees-en-2013/>
23. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. Pol J Microbiol [Internet]. déc 2019 [cité 20 nov 2022];68(4):403-15. Disponible sur: <https://www.sciendo.com/article/10.33073/pjm-2019-048>
24. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Institut Pasteur. 2021 [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
25. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS Microbiol [Internet]. juin 2018 [cité 20 nov 2022];4(3):482-501. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604941/>

26. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* [Internet]. avr 2016 [cité 20 nov 2022];4(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>
27. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. août 2016 [cité 20 nov 2022];6(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968164/>
28. Cattoir V. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. déc 2004 [cité 20 nov 2022];52(10):607-16. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0369811404002044>
29. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res* [Internet]. avr 2014 [cité 20 nov 2022];78(2):110-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962273/>
30. Améliorer le bon usage des antibiotiques pour lutter efficacement contre l'antibiorésistance [Internet]. *L'assurance maladie*. 2022 [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/ameliorer-le-bon-usage-des-antibiotiques-pour-lutter-efficacement-contre-l-antibioresistance>
31. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. janv 2019 [cité 6 nov 2022];19(1):56-66. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30605-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30605-4/fulltext)
32. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* [Internet]. févr 2022 [cité 6 nov 2022];399(10325):629-55. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext)
33. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations [Internet]. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2016 mai [cité 6 nov 2022] p. 84. Disponible sur: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
34. One Health [Internet]. World Health Organization. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/initiatives/one-health>
35. Dossier de presse antibiorésistance - De la recherche à l'action, tous mobilisés pour lutter contre l'antibiorésistance [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2021 nov [cité 9 mars 2023] p. 26. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier_de_presse_antibioresistance.pdf
36. Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020. [Internet]. Santé Publique France. 2021 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-pistes-d-actions-pour-ancrer-les-progres-de-2020>

37. Santé Publique France. Antibiorésistance : une menace mondiale, des conséquences individuelles [Internet]. 2019 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/infographie/antibioresistance-une-menace-mondiale-des-consequences-individuelles>
38. Action de l'UE pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. Commission Européenne. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_fr
39. D'ici 2050, la résistance aux antimicrobiens pourrait avoir un impact économique comparable à la crise financière de 2008 [Internet]. La Banque Mondiale. 2016 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <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>
40. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. ANSM; 2016 févr p. 13.
41. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cité 30 oct 2022] p. 60. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>
42. SARS (severe acute respiratory syndrome) [Internet]. NHS. 2017 [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/sars/>
43. MERS-CoV [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mers-cov>
44. Lefevre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. Actual Pharm [Internet]. oct 2020 [cité 29 janv 2022];59(599):18-23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442048/>
45. Worobey M, Levy JI, Malpica Serrano L, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, et al. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. Science [Internet]. 26 août 2022 [cité 12 nov 2022];377(6609):951-9. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abp8715>
46. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci [Internet]. 15 mars 2020 [cité 30 janv 2022];16(10):1686-97. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098031/>
47. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Haute Autorité de Santé; 2020 oct p. 135.
48. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. Nat Immunol [Internet]. févr 2022 [cité 12 nov 2022];23(2):165-76. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41590-021-01091-0>
49. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. Clin Microbiol Infect. févr 2022;28(2):202-21.

50. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med* [Internet]. déc 2022;54(1):524-40. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132910/>
51. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. juill 2021 [cité 12 nov 2022];19(7):409-24. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-021-00573-0>
52. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2023 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
53. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
54. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. Santé Publique France. 2022 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
55. Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Marín JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Clin Esp (Barc)* [Internet]. févr 2021 [cité 13 févr 2022];221(2):109-17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698828/>
56. Quels sont les symptômes de la COVID-19 ? [Internet]. Vidal. 2022 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/symptomes.html>
57. Sudre CH, Keshet A, Graham MS, Joshi AD, Shilo S, Rossmann H, et al. Anosmia, ageusia, and other COVID-19-like symptoms in association with a positive SARS-CoV-2 test, across six national digital surveillance platforms: an observational study. *Lancet Digital Health* [Internet]. 1 sept 2021 [cité 9 mars 2023];3(9):e577-86. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(21\)00115-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(21)00115-1/fulltext)
58. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *NPG : neurologie, psychiatrie, gériatrie* [Internet]. oct 2021 [cité 13 févr 2022];21(125):297-303. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188459/>
59. Whitaker M, Elliott J, Bodinier B, Barclay W, Ward H, Cooke G, et al. Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1,542,510 adults in England. *Nat Commun* [Internet]. 11 nov 2022 [cité 4 mai 2023];13(1):6856. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34244-2>
60. Garnier M, Quesnel C, Constantin JM. Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19. *La Presse Médicale Formation* [Internet]. févr 2021 [cité 5 mars 2022];2(1):14-24. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785274/>
61. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. janv 2021;47(1):60-73.
62. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

63. Symptômes, transmission et traitement (COVID-19) [Internet]. Gouvernement du Québec. 2022 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/symptomes-transmission-traitement>
64. Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. BMC Infect Dis [Internet]. 28 mai 2021 [cité 13 févr 2022];21:496. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160404/>
65. Birgand G, Kerneis S, Lucet JC. Modes de transmission du SARS-CoV-2 : que sait-on actuellement ? Médecine et Maladies Infectieuses Formation [Internet]. janv 2022 [cité 12 nov 2022];1(1):2-12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8815781/>
66. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol [Internet]. déc 2020 [cité 13 févr 2022];41(12):1100-15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556779/>
67. Les tests de dépistage RT-PCR [Internet]. L'Assurance Maladie. 2022 [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/covid-19/tester-alerter-protéger-comprendre-la-strategie-pour-stopper-l-epidemie/les-tests-de-depistage-du-covid-19/les-tests-de-depistage-rt-pcr>
68. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. Biosens Bioelectron [Internet]. 15 janv 2021 [cité 23 févr 2022];172:112752. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584564/>
69. COVID-19 : les différents types de tests [Internet]. Agence Régionale de Santé Normandie. 2022 [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.normandie.ars.sante.fr/covid-19-les-differents-types-de-tests>
70. Listings of WHO's response to COVID-19 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covid-timeline>
71. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China [Internet]. World Health Organization. 2020 [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
72. China reports 1st death from new type of coronavirus [Internet]. AP NEWS. 2020 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://apnews.com/article/c0e87e089a89fa5579e1c63acded7d46>
73. Déclaration de l'OMS sur le nouveau coronavirus en Thaïlande [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2020 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/13-01-2020-who-statement-on-novel-coronavirus-in-thailand>
74. Déclaration du Directeur général de l'OMS relative à la réunion du Comité d'urgence du RSI sur le nouveau coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2020 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))
75. WHO advice for international travel and trade in relation to the outbreak of pneumonia caused by a new coronavirus in China [Internet]. World Health Organization. 2020 [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/articles-detail/who-advice-for-international-travel-and-trade-in-relation-to-the-outbreak-of-pneumonia-caused-by-a-new-coronavirus-in-china>

76. DOH reveals more negative 2019-nCoV cases ; Confirms first nCoV-ARD death in PH [Internet]. Republic of the Phillipines - Department of Health. 2020 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://doh.gov.ph/press-release/DOH-reveals-more-negative-2019-nCoV-cases-confirms-first-nCoV-ARD-death-in-PH>
77. Public Health Screening to Begin at 3 U.S. Airports for 2019 Novel Coronavirus (“2019-nCoV”) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0117-coronavirus-screening.html>
78. Crossley G. Wuhan lockdown « unprecedented », shows commitment to contain virus: WHO representative in China. Reuters [Internet]. 23 janv 2020 [cité 4 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-china-health-who-idUSKBN1ZM1G9>
79. Chêne G, Figoni J, Barret AS, Che D, Gallien Y, Caserio-Schönemann C, et al. COVID19 : Point épidémiologique du 15 mars 2020 [Internet]. Santé Publique France; 2020 mars [cité 5 mars 2022] p. 6. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-mars-2020>
80. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
81. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 13 March 2020 [Internet]. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---13-march-2020>
82. La Maestra S, Abbondandolo A, De Flora S. Epidemiological trends of COVID-19 epidemic in Italy over March 2020: From 1000 to 100 000 cases. J Med Virol [Internet]. 12 mai 2020 [cité 5 mars 2022];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264625/>
83. Ministère des solidarités et de la santé. Trois cas d’infection par le coronavirus (2019-nCoV) en France [Internet]. solidarites-sante.gouv.fr. 2020 [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/200124-cp_coronavirus.pdf
84. Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y, Alloui C, Carbonnelle E, Zahar JR, et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. Int J Antimicrob Agents [Internet]. juin 2020 [cité 4 mars 2022];55(6):5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196402/>
85. Carrat F, Figoni J, Henny J, Desenclos JC, Kab S, de Lamballerie X, et al. Evidence of early circulation of SARS-CoV-2 in France: findings from the population-based “CONSTANCES” cohort. Eur J Epidemiol [Internet]. févr 2021 [cité 4 mars 2022];36(2):219-22. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10654-020-00716-2>
86. Déclaration de M. Emmanuel Macron, président de la République, sur la mobilisation face à l’épidémie de COVID-19, la guerre sanitaire contre le coronavirus et sur les nouvelles mesures adoptées (report du 2e tour des municipales, suspension des réformes [Internet]. vie-publique.fr. 2020 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/discours/273933-emmanuel-macron-16-mars-2020-coronavirus-confinement-municipales>

87. Discours de M. Édouard PHILIPPE, Premier ministre, Conférence de presse sur la préparation de l'étape du 11 mai [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/discours/11542-discours-de-m-edouard-philippe-premier-ministre-conference-de-presse-sur-la-preparation-de-l-etape>
88. Courtejoie N, Dubost CL. Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de l'épidémie. Les dossiers de la DRESS [Internet]. oct 2020;(67):37. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/parcours-hospitalier-des-patients-atteints-de-la-covid-19>
89. Costemalle V, Gaini M, Hazo JB, Naouri D. France, portrait social Édition 2021 [Internet]. Insee; 2021 nov [cité 13 nov 2022] p. 243. (Insee références). Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5432509?sommaire=5435421#onglet-1>
90. El Rais H, Aflak-Kattar M, Bleistein L. Parcours hospitaliers des patients atteints de la Covid-19 de mars 2020 à janvier 2021. Doss DREES [Internet]. mai 2021;(79):36. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/parcours-hospitaliers-des-patients-atteints-de-la-covid-19-de>
91. Ministère des solidarités et de la santé. Décret n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. JORF n° 0264 oct 30, 2020 p. 59-75.
92. Décret n° 2020-1582 du 14 décembre 2020 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042665612>
93. Deltour Q, Khaoua H. Parcours hospitaliers des patients atteints du Covid-19 lors des troisième et quatrième vagues épidémiques - Exploitation des appariements SI-VIC-SI-DEP-VAC-SI de février à octobre 2021. Doss DREES. mai 2022;(42):38.
94. Semaille C. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire. N°159 [Internet]. Santé Publique France; 2023 mars [cité 2 avr 2023] p. 2. Report No.: 159. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-22-mars-2023>
95. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. JORF n° 0072, SSAX2007864A mars 24, 2020 p. 56-62.
96. Arrêté du 16 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042525251?r=Rqlc1DWlx6>
97. Il y a 1 an, la première dose de vaccin contre le Covid-19 était injectée [Internet]. Gouvernement.fr. 2021 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/il-y-a-1-an-la-premiere-dose-de-vaccin-contre-le-covid-19-etait-injectee>

98. Covid-19 : la stratégie de vaccination [Internet]. vie-publique.fr. 2020 [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/en-bref/277457-covid-19-la-strategie-de-vaccination>
99. Chiffres clés en France — Data vaccin Covid [Internet]. L'Assurance Maladie. 2023 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/synthese/>
100. Ministère des solidarités et de la santé. Décret n° 2019-357 du 23 avril 2019 relatif à la vaccination par les pharmaciens d'officine. JORF n° 0097, CPAX1824950L avr 25, 2019 p. 26-7.
101. Données vaccination par catégorie d'injecteur, hors centres de vaccination et établissements de santé [Internet]. L'Assurance Maladie. 2022 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://datavaccin-covid.ameli.fr/explore/dataset/donnees-de-vaccination-type-dinjecteur/>
102. Ministère des solidarités et de la santé. Décret n° 2022-610 du 21 avril 2022 relatif aux compétences vaccinales des infirmiers et des pharmaciens d'officine. JORF n° 0095, SSAP2205653D avr 23, 2022 p. 86-7.
103. Antimicrobial consumption dashboard (ESAC-Net) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>
104. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. Santé Publique France. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.ddd_j01&s=2020&t=a01&view=map1
105. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [Internet]. Paris: Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2011 nov [cité 24 nov 2022] p. 78. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
106. Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance - Santé humaine [Internet]. Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; 2022 janv [cité 20 nov 2022] p. 90. Disponible sur: <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>
107. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 11 nov 2022]. 21 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/249548>
108. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2017 [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
109. Des données issues du SNDS (système national des données de santé) [Internet]. Santé Publique France. 2021 [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/articles/des-donnees-issues-du-snds-systeme-national-des-donnees-de-sante>

110. Manuel GLASS de gestion des données de consommation des antimicrobiens [GLASS manual on the management of antimicrobial consumption data] [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 [cité 28 juin 2022]. 80 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345080>
111. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2020 [Internet]. Santé Publique France. 2021 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2020>
112. Cavalié P, Le Vu S, Jezewski-Serra D, Maugat S, Berger-Carbonne A. La consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2019. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2020 nov [cité 19 mai 2022] p. 7. (Données de surveillance). Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2009-2019.-synthese-preliminaire-des-indicateurs-disponibles-sous-geodes>
113. Cavalié P, Ben Hmidene G, Le Vu S, Maugat S, Berger-Carbonne A. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2010-2020 [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2021 nov [cité 19 mai 2022] p. 8. (Données de surveillance). Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2010-2020>
114. Vong O. Mission nationale SPARES (Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé) [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2019 [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2019/07/09/mission-nationale-s pares-surveillance-et-prevention-de-lantibioresistance-en-etablissement-de-sante/>
115. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission SPARES, résultats 2019. [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2021 mai [cité 23 oct 2022] p. 81. Disponible sur: <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-s pares-resultats-2019>
116. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé - Partie 1 Consommation d'antibiotique [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2019 nov [cité 23 oct 2022] p. 40. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/rapport-synthese/surveillance-de-l-antibioresistance-en-etablissement-de-sante-resultats-2018.-partie-1-consommation-d-antibiotiques>
117. 2021 AWaRe classification [Internet]. World Health Organization. 2021 [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/2021-aware-classification>
118. WHO releases the 2019 AWaRe Classification Antibiotics [Internet]. World Health Organization. 2019 [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-aware-classification-antibiotics>

119. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA BIOHAZ Panel (European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards), CVMP (EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use). ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA J* [Internet]. 26 oct 2017 [cité 2 nov 2022];15(10):70. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7009961/>
120. Présentation du CHU de Nantes [Internet]. CHU de Nantes. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/presentation-du-chu>
121. Premier Ministre. Décret n° 2020-260 du 16 mars 2020 portant réglementation des déplacements dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus covid-19 [Internet]. *JORF* n° 0066, PRMX2007858D mars 17, 2020 p. 8. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041728476>
122. Info Coronavirus COVID-19 - Les actions du Gouvernement [Internet]. *Gouvernement.fr*. 2021 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>
123. Déclaration de M. Emmanuel Macron, président de la République, sur la lutte contre l'épidémie de COVID-19, l'engagement des personnels soignants et la protection des personnes vulnérables, à Paris le 12 mars 2020. [Internet]. *vie-publique.fr*. 2020 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/discours/273869-emmanuel-macron-12032020-coronavirus>
124. Déclaration de M. Edouard Philippe, Premier ministre, sur les nouvelles mesures face à l'épidémie de COVID-19 provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2 (fermeture de tout les lieux recevant du public non indispensables à la vie du pays, restaurants, cafés, [Internet]. *vie-publique.fr*. 2020 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/discours/273917-edouard-philippe-14032020-coronavirus-fermeture-bars-restaurants>
125. Déconfinement : le Premier ministre présente la phase 2 [Internet]. *vie-publique.fr*. 2020 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/en-bref/274408-deconfinement-le-premier-ministre-presente-la-phase-2>
126. Covid-19 : un 2e confinement national à compter du 29 octobre minuit [Internet]. *vie-publique.fr*. 2020 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/en-bref/276947-covid-19-un-2e-confinement-national-compter-du-29-octobre-minuit>
127. Covid-19 : couvre-feu à 18 heures sur l'ensemble du territoire à partir du 16 janvier [Internet]. *vie-publique.fr*. 2021 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/en-bref/277391-covid-19-couvre-feu-18-heures-partir-du-16-janvier>
128. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, et al. Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Impact Caused by School Closure and National Lockdown on Pediatric Visits and Admissions for Viral and Nonviral Infections—a Time Series Analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 janv 2021 [cité 16 mars 2023];72(2):319-22. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa710>
129. Rotulo GA, Percivale B, Molteni M, Naim A, Brisca G, Piccotti E, et al. The impact of COVID-19 lockdown on infectious diseases epidemiology: The experience of a tertiary Italian Pediatric Emergency Department. *Am J Emerg Med* [Internet]. mai 2021 [cité 16 mars 2023];43:115-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7839833/>

130. Brueggemann AB, Rensburg MJ van, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digital Health* [Internet]. 1 juin 2021 [cité 16 mars 2023];3(6):11. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(21\)00077-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(21)00077-7/fulltext)
131. Naouri D. En 2020, le nombre de séjours hospitaliers hors Covid-19 a diminué de 13 % par rapport à 2019 [Internet]. *Drees*; 2021 sept [cité 6 mars 2022] p. 8. Report No.: 1204. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-09/ER1204.pdf>
132. Preventing the COVID-19 pandemic from causing an antibiotic resistance catastrophe [Internet]. World Health Organization. 2020 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/news/item/18-11-2020-preventing-the-covid-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe>
133. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2 mai 2020 [cité 2 avr 2023];10. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa530/5828058>
134. Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19. Haut conseil de la santé publique; 2020 mai p. 17.
135. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2022 [Internet]. *L'Assurance Maladie*; 2021 juill [cité 28 mars 2023] p. 272. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf
136. Crise sanitaire et conséquences sur les cabinets dentaires [Internet]. Sénat. 2020 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2020/qSEQ200414966.html>
137. Agence de la santé publique du Canada. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Streptococcus pyogenes* [Internet]. Gouvernement du Canada. 2001 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/streptococcus-pyogenes.html>
138. Agence de la santé publique du Canada. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. Gouvernement du Canada. 2012 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/streptococcus-pneumoniae.html>
139. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. L'*Haemophilus influenzae* de type b [Internet]. CHU de Montpellier. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/lhaemophilus-influenzae-de-type-b>
140. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* [Internet]. 27 août 2021 [cité 12 mars 2023];373(6558):12. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abd9149>

141. Masque obligatoire dans les lieux clos depuis le 20 juillet [Internet]. entreprises.gouv.fr. 2020 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/actualites/masque-obligatoire-dans-lieux-clos-depuis-20-juillet>
142. Ici, le masque est obligatoire [Internet]. Santé Publique France. 2020 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/ici-le-masque-est-obligatoire>
143. Delaval A, Bertrand C. Protection des professionnels de santé : moyens de protection faciale. Méd. Catastr. Urgences Collect. [Internet]. juin 2021 [cité 12 mars 2023];5(2):123-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7998052/>
144. Forouzandeh P, O'Dowd K, Pillai SC. Face masks and respirators in the fight against the COVID-19 pandemic: An overview of the standards and testing methods. Safety Science [Internet]. 1 janv 2021 [cité 12 mars 2023];133:104995. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925753520303921>
145. Sciences et Avenir avec. Semmelweis, l'inventeur du lavage des mains [Internet]. Sciences et Avenir. 2018 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/semmelweis-ce-genie-incompris-qui-avait-decouvert-avant-pasteur-les-bienfaits-de-l-asepsie_125499
146. Chêne G. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 10. Saison 2019-2020. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2020 mars p. 7.
147. Massicotte R. Désinfectants et désinfection en hygiène et salubrité : Principes fondamentaux. La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec [Internet]. 2009;77. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2009/09-209-03F.pdf>
148. Résumé des Recommandations de l'OMS pour l'Hygiène des Mains au cours des Soins [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2010 [cité 12 mars 2023] p. 68. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70469/WHO_IER_PSP_2009.07_fre.pdf?sequence=1
149. Arrêté du 6 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus covid-19.
150. Alerte coronavirus : comment se laver les mains ? [Internet]. Santé Publique France. 2020 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/alerte-coronavirus-comment-se-laver-les-mains-affiche-a4-francais>
151. Cavalié P, Ben Hmidene G, Maugat S, Berger-Carbone A. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021 [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2022 nov p. 20. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2011-2021>
152. ANSM. Persistance des tensions d'approvisionnement en Amoxicilline (Clamoxyl et génériques) - Amoxicilline / Acide clavulanique (Augmentin et génériques) toutes formes orales, tous dosages [Internet]. 2023 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/23/20230123-dhpc-amox-janv23.pdf>
153. Reconnaître une angine [Internet]. L'Assurance Maladie. 2022 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/angine/definition-symptomes-diagnostic>

154. Tests rapides angine [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/tests-rapides-angine>
155. Test rapide d'orientation diagnostique (TROD) de l'angine [Internet]. L'Assurance Maladie. 2022 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/pathologies-ori/depistage-prevention/test-diagnostic-rapide-trod-angine>
156. Reconnaître la scarlatine [Internet]. L'Assurance Maladie. 2022 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/scarlatine/definition-symptomes-modes-transmission>
157. Infection invasive à streptocoque du Groupe A (IISGA) : point de situation au 6 décembre 2022 [Internet]. Santé Publique France. 2022 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/infection-invasive-a-streptocoque-du-groupe-a-iisga-point-de-situation-au-6-decembre-2022>
158. Fonteneau L, Guthmann JP, Parent du Châtelet I. Situation des infections invasives à streptocoque A en France au 29 janvier 2023 [Internet]. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2023 févr [cité 23 mars 2023] p. 12. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/situation-des-infections-invasives-a-streptocoque-a-en-france-au-29-janvier-2023>
159. Augmentation des infections invasives à streptocoques du groupe A chez les enfants en Europe, y compris des décès [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2022 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infections-among-children-in-europe--including-fatalities>
160. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque en France. Point au 31 mars 2023. [Internet]. Santé Publique France. 2023 [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-en-france.-point-au-31-mars-2023>
161. Infections invasives à méningocoque [Internet]. Santé Publique France. 2023 [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques>
162. Naouri D, Fouillet A, Ghosn W, Coudin E. Covid-19 : troisième cause de décès en France en 2020, quand les autres grandes causes de décès baissent [Internet]. Drees; 2022 déc [cité 10 mai 2023] p. 12. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-12/ER1250_0.pdf

Annexes

Annexe 1 : Consommation et prescriptions d'antibiotiques à usage systémique en ville en France entre 2009 et 2021 (104)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
DDJ/1000 hab/j	23,3	23,4	24,0	24,2	24,0	23,1	23,8	24,1	23,0	22,8	22,2	18,1	19
Evolution selon année n-1 en %		+0,4%	+2,6%	+0,8%	-0,8%	-3,7%	+3,0%	+1,3%	-4,6%	-0,9%	-2,6%	-18,5%	+ 5,0%

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Prescriptions /1000 hab/j	2,82	2,79	2,83	2,77	2,72	2,59	2,62	2,62	2,45	2,39	2,31	1,82	1,93
Evolution selon année n-1 en %		-1,1%	+1,4%	-2,1%	-1,8%	-4,8%	+1,2%	0,0%	-6,5%	-2,4%	-3,3%	-21,2%	+6,0%

Annexe 2 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en ville exprimée en DDJ / 1000 hab / j selon les tranches d'âge de la population entre 2009 et 2020 (104)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
- de 5 ans	19,8	19,7	20,5	19,8	18,5	18,3	18,5	18,3	17,6	16,7	16,2	9,6
5 - 14 ans	17,0	15,4	16,6	15,8	15,4	14,2	14,4	14,9	13,2	12,8	12,3	8,5
15 - 34 ans	24,6	24,6	25,4	25,1	24,9	23,9	24,0	24,3	22,7	22,5	22,1	18,6
35 - 54 ans	23,3	23,4	23,8	24,1	24,2	23,2	24,0	24,1	23,2	23,0	22,1	18,3
55 - 64 ans	24,3	25,2	25,4	25,8	26,0	24,9	26,1	26,4	25,4	25,7	24,8	20,2
65 - 74 ans	25,1	25,9	26,9	28,2	28,5	27,5	28,9	29,3	28,3	28,1	27,2	22,4
75 - 84 ans	26,2	27,1	27,3	28,5	28,3	27,7	29,3	29,2	28,7	29,3	28,8	24,3
+ de 85 ans	30,2	31,3	31,0	32,5	31,8	30,9	33,3	33,0	32,7	32,0	31,8	26,9

Annexe 3 : Prescriptions d'antibiotiques à usage systémique en ville pour 1 000 hab / j par tranches d'âge de la population entre 2009 et 2020 (104)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
- de 5 ans	5,63	5,60	5,70	5,27	4,86	4,71	4,68	4,50	4,17	3,86	3,68	2,15
5 - 14 ans	2,70	2,41	2,61	2,39	2,31	2,08	2,08	2,13	1,82	1,73	1,64	1,07
15 - 34 ans	2,49	2,45	2,51	2,42	2,36	2,28	2,24	2,26	2,09	2,04	2,00	1,64
35 - 54 ans	2,54	2,52	2,52	2,51	2,51	2,39	2,44	2,42	2,30	2,25	2,15	1,76
55 - 64 ans	2,65	2,71	2,68	2,68	2,68	2,55	2,64	2,64	2,52	2,52	2,43	1,96
65 - 74 ans	2,74	2,79	2,84	2,94	2,94	2,82	2,93	2,94	2,81	2,75	2,66	2,17
75 - 84 ans	2,91	2,98	2,96	3,05	3,01	2,93	3,06	3,01	2,93	2,95	2,88	2,42
+ de 85 ans	3,53	3,61	3,51	3,63	3,53	3,4	3,61	3,53	3,47	3,36	3,3	2,8

Annexe 4 : Consommation d'antibiotiques à usage systémique en ville exprimée en DDJ / 1000 hab / j par famille d'antibiotiques entre 2009 et 2020 (104)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Tétracyclines J01A	3,0	3,2	3,1	3,2	3,3	3,0	3,1	3,0	2,9	2,9	2,8	2,6
Pénicillines à large spectre J01CA	5,6	5,5	5,8	6,3	6,7	6,7	7,3	7,9	8,0	8,4	8,5	6,1
Assoc. de pénicillines J01CR	4,0	4,2	4,6	4,7	4,7	4,6	4,7	4,7	4,4	4,3	4,2	3,5
Autres β-lactamines J01D	2,7	2,7	2,7	2,5	2,2	2,1	2,1	2,0	1,6	1,4	1,2	0,9
Macrolides J01F	3,8	3,6	3,7	3,6	3,4	3,0	3,1	3,0	2,9	2,8	2,7	2,3
Quinolones J01M	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4	1,3	1,1	0,9
Assoc. Antibactériens + Autres antibactériens J01R et J01X	1,3	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0	0,9

Annexe 5 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé en France entre 2012 et 2021 (20,104)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
DDJ / 1000 JH	309	312	309	315	303	295	288	285	286	282

Annexe 6 : Consommation d'antibiotiques en établissements de santé par secteurs cliniques exprimée en DDJ / 1 000 JH en 2019 et 2020 (20,115)

	Réa	Maladies Infectieuses	Hématologie	Chirurgie	Pédiatrie	Gynéco-obstétrique	SSR	SLD	Psy
2019	1180	1432	896	499	249	208	148	58	41
2020	1145	1119	856	535	248	196	151	64	38

Annexe 7 : Nombre de journées d'hospitalisation entre 2019 et 2020 par secteurs cliniques au sein des établissements de santé participants (20)

	Réa	Maladies Infectieuses	Hématologie	Chirurgie	Pédiatrie	Gynéco-obstétrique	SSR	SLD	Psy	Total
2019	1473511	404262	484954	12440920	2735907	3928722	24725608	8490259	11737390	92487923
2020	1652872	404161	464046	10686184	2475478	3792580	22726832	7967045	11742193	86034277
2019-2020	12,2%	0,0%	-4,3%	-14,1%	-9,5%	-3,5%	-8,1%	-6,2%	0,0%	-7,0%

Annexe 8 : Consommation d'antibiotiques entre 2012 et 2020 exprimée en DDJ / 1 000 JH par familles d'antibiotiques, tous établissements de santé (20,115,116)

	Pénicillines J01C	Autres β- lactamines J01D	Tétracyclines J01A	Sulfamides J01E	MLS J01F	Aminosides J01G	Quinolones J01M	Autres antibact. J01X
2012	140,6	50,5	3	6,9	19,4	10,1	44,7	20,8
2013	141,8	51,5	3,3	7,5	19	10,3	42,8	21,8
2012- 2013	0,85%	1,98%	10,00%	8,70%	-2,06%	1,98%	-4,25%	4,81%
2014	141,3	52,8	3,1	7,6	18,1	10,4	40	22,7
2013- 2014	-0,35%	2,52%	-6,06%	1,33%	-4,74%	0,97%	-6,54%	4,13%
2015	146,4	54	3,4	8	18,9	10,4	38,1	23,7
2014- 2015	3,61%	2,27%	9,68%	5,26%	4,42%	0,00%	-4,75%	4,41%
2016	138,8	55,2	3,5	8,3	18,1	9,7	35,3	23
2015- 2016	-5,19%	2,22%	2,94%	3,75%	-4,23%	-6,73%	-7,35%	-2,95%
2017	135	53,7	3,6	8,4	17,9	8,6	33,6	23,3
2016- 2017	-2,74%	-2,72%	2,86%	1,20%	-1,10%	-11,34%	-4,82%	1,30%
2018	131,0	53,1	3,8	8,4	18,0	7,8	32,2	23,4
2017- 2018	-2,96%	-1,10%	6,67%	-0,24%	0,67%	-9,42%	-4,14%	0,30%
2019	132,1	51,4	4,3	8,8	17,3	7,4	29,0	24,2
2018- 2019	0,84%	-3,24%	12,50%	4,89%	-3,88%	-5,39%	-10,12%	3,42%
2020	126,77	55,12	4,48	9,12	19,97	7,25	28,09	25,67
2019- 2020	-4,04%	7,26%	3,70%	3,75%	15,30%	-1,63%	-2,97%	6,21%

Annexe 9 : Consommation des antibiotiques de la classification AWaRe exprimée en nombre de DDJ/1000 JH entre 2018 et 2020 (24,119,120)

	Access	Watch	Reserve	Autres
2018	170	95,5	7,7	8,7
2019	169,4	91,3	9,3	8,3
2020	162,7	97,7	11,3	8,3

Annexe 10 : Consommation d'antibiotiques entre 2012 et 2020 en fonction de l'indicateur de l'ECDC (20)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de DDJ / 1 000 JH	95	96	97	99	96	95	94	92	98
Part de la consommation de J01 (%)	32	32,2	32,8	32,7	32,8	33,4	33,8	33,5	35,3

**Annexe 11 : Consommation des antibiotiques de l'indicateur de l'ECDC exprimée en DDJ /
1 000 JH en fonction du service clinique entre 2018 et 2020 (20,115,116)**

2018	Médecine	Chirurgie	Réanimation	Gynécologie- obstétrique	Pédiatrie	SSR	SLD	Psychiatrie
C3G	65,0	51,0	216,0	16,0	46,0	12,0	7,0	1,0
Pipéracilline + tazobactam	18,0	20,0	112,0	1,0	9,0	2,0	0,0	0,0
Carbapénèmes	8,0	8,0	75,0	0,0	5,0	2,0	0,0	0,0
Fluoroquinolones	52,0	54,0	87,0	8,0	8,0	26,0	6,0	3,0
Glycopeptides	9,0	14,0	48,0	0,0	10,0	2,0	0,0	0,0
Linézolide	3,0	4,0	34,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0
Tédizolide	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Daptomycine	4,0	7,0	18,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,0
Total	159,0	158,0	590,0	25,0	80,0	46,0	13,0	4,0

2019	Médecine	Chirurgie	Réanimation	Gynécologie- obstétrique	Pédiatrie	SSR	SLD	Psychiatrie
C3G	63,3	49,9	211,4	14,7	46,2	11,5	6,7	1,1
Pipéracilline + tazobactam	19,4	21,8	114,8	1,3	9,2	1,8	0,4	0,0
Carbapénèmes	7,8	7,6	73,0	0,3	4,3	1,7	0,5	0,0
Fluoroquinolones	45,1	49,5	70,6	5,4	7,5	25,4	4,6	2,9
Glycopeptides	8,1	12,3	44,6	0,4	10,6	1,7	0,3	0,0
Linézolide	3,2	5,1	34,0	0,2	1,4	1,1	0,1	0,0
Tédizolide	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Daptomycine	5,0	11,0	21,2	0,1	0,7	1,1	0,1	0,0
Total	151,9	157,2	569,7	22,4	79,9	44,3	12,7	4,0

2020	Médecine	Chirurgie	Réanimation	Gynécologie- obstétrique	Pédiatrie	SSR	SLD	Psychiatrie
C3G	67,9	57,8	228,9	13,8	46,4	12,8	7,7	1,0
Pipéracilline + tazobactam	21,1	26,1	111,3	1,2	10,6	2,1	0,6	0,0
Carbapénèmes	8,2	8,7	81,7	0,4	6,7	1,9	0,5	0,0
Fluoroquinolones	42,8	49,9	60,8	4,1	7,7	26,6	5,7	2,9
Glycopeptides	7,6	11,9	42,0	0,3	11,5	2,0	0,3	0,0
Linézolide	3,5	6,4	35,1	1,2	1,6	1,2	0,2	0,0
Tédizolide	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Daptomycine	7,1	14,1	27,4	0,1	1,7	1,9	0,1	0,0
Total	158,3	175,0	587,3	21,1	86,2	48,5	15,1	3,9

Annexe 12 : Consommation globale d'antibiotiques au CHU de Nantes entre 2013 et 2021

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Moyenne
DDJ / 1 000 JH	336,5	340,2	330,8	311,1	329,4	353,5	341,3	328,6	360,2	336,7

Nom – Prénoms : AGIER Gaëlle, Aurélie

Titre de la thèse : Impact de la pandémie Covid-19 sur la consommation d'antibiotiques en France en 2020, en ville et à l'hôpital

Résumé de la thèse : L'antibiorésistance grandissante depuis plusieurs décennies représente un enjeu majeur de lutte dans le domaine de la santé publique. Afin de suivre au mieux l'évolution de ce phénomène, de nombreuses mesures préventives sont mises en place. La surveillance de la consommation d'antibiotiques en France, et notamment des antibiotiques dits critiques, est un outil indispensable afin d'évaluer les efforts mis en place. En 2020, la pandémie de Covid-19 est venue bouleverser la situation sanitaire de nombreux pays, et notamment la consommation d'antibiotiques liée à la prise en charge des diverses pathologies. Dans cette thèse, nous observons les effets de la pandémie sur la consommation d'antibiotiques en France, en ville et à l'hôpital. Nous abordons également les différents facteurs qui ont pu influencer sur ces résultats, et qui font de 2020 une année à caractère exceptionnel dans ce suivi de la consommation, ainsi que les conséquences qui ont suivi depuis.

MOTS CLES

COVID-19 – CONSOMMATION – ANTIBIOTIQUES – ANTIBIORESISTANCE – VILLE – HOPITAL

JURY

Présidente : **Dr Christine BOBIN-DUBIGEON**, Maître de Conférences des Universités en pharmacologie – Praticien Biologiste, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Assesseurs : **Dr Dominique NAVAS-HOUSSAIS**, Maître de Conférences des Universités en pharmacie clinique – Praticien Hospitalier, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Dr Latifa RBAH-VIDAL, Maître de Conférences des Universités en pharmacologie et pharmacocinétique, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes
