



**HAL**  
open science

# Rôle du pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance : état des lieux et perspectives d'avenir

Camille Hayes

► **To cite this version:**

Camille Hayes. Rôle du pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance : état des lieux et perspectives d'avenir. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04512797

**HAL Id: dumas-04512797**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04512797>**

Submitted on 20 Mar 2024

**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.



# THESE

## Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Rôle du pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance : État des lieux et perspectives d'avenir

Présentée par

Camille HAYES

**Soutenue publiquement le 22 Décembre 2023**

**devant le jury composé de**

|                          |   |  |
|--------------------------|---|--|
| Pr Jean-Christophe GIARD | Professeur des Universités / Faculté de sciences pharmaceutiques de Caen / Microbiologie CHU de Caen            | Président du jury<br>Co-directeur de thèse |
| Dr Anne DHALLUIN         | Maître de conférences des Universités / Faculté de sciences pharmaceutiques de Caen / Microbiologie CHU de Caen | Directrice de thèse                        |
| Dr Paul-Louis Bovalis    | Docteur en Pharmacie / Pharmacien titulaire de la Pharmacie de Lebisey à Hérouville Saint Clair                 | Membre du jury                             |

**Thèse dirigée par Anne DHALLUIN et Jean-Christophe GIARD**

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

### **Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

### **Assesseurs**

Professeur Aurélie MALZERT-FREON

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Amélie Lopez

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

|  |  |
|--|--|
| <b>BOULOUARD Michel</b> .....          | Physiologie, Pharmacologie                               |
| <b>BUREAU Ronan</b> .....              | Biophysique, Chémoinformatique                           |
| <b>COLLOT Valérie</b> .....            | Pharmacognosie   |
| <b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....        | Chimie médicinale  |
| <b>DAUPHIN François</b> .....          | Physiologie, Pharmacologie                               |
| <b>DELEPEE Raphaël</b> .....           | Chimie analytique  |
| <b>FABIS Frédéric</b> .....            | Chimie organique   |
| <b>FRERET Thomas</b> .....             | Physiologie, Pharmacologie                               |
| <b>GARON David</b> .....               | Botanique, Mycologie, Biotechnologies<br>Biotechnologies |
| <b>GIARD Jean-Christophe</b> .....     | Bactériologie, Virologie                                 |
| <b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....     | Pharmacie galénique                                      |
| <b>ROCHAIS Christophe</b> .....        | Chimie organique   |
| <b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....     | Physiologie, Pharmacologie                               |
| <b>SICHEL François</b> .....           | Toxicologie  |
| <b>SOPKOVA Jana</b> .....              | Biophysique, Drug design                                 |
| <b>VILLEDIEU Marie</b> .....           | Biologie et thérapies innovantes<br>des cancers          |
| <b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> ..... | Chimie médicinale  |

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

|                                    |                            |
|------------------------------------|----------------------------|
| <b>ANDRE Véronique – HDR</b> ..... | Biochimie, Toxicologie     |
| <b>BOUET Valentine – HDR</b> ..... | Physiologie, Pharmacologie |

|  |   |
|--|---|
| <b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....                                 | Chimie bio-inorganique, Chimie organique                            |
| <b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....                          | Biologie cellulaire et moléculaire,<br>Biochimie, Cancérologie      |
| <b>DHALLUIN Anne</b> .....                                       | Bactériologie, Virologie, Immunologie                               |
| <b>DUBOST Emmanuelle</b> .....                                   | Chimie organique  |
| <b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....                    | Parasitologie, Mycologie médicale                                   |
| <b>GROO Anne-Claire</b> .....                                    | Pharmacie galénique   |
| <b>KIEFFER Charline</b> .....                                    | Chimie médicinale   |
| <b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> ..... | Biologie clinique   |
| <b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....                            | Chimie bio-inorganique  |
| <b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....                               | Santé publique  |
| <b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....                            | Toxicologie   |
| <b>LEGER Marianne</b> .....                                      | Physiologie, Pharmacologie  |
| <b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....                              | Modélisation moléculaire  |
| <b>LOHARD Steven</b> .....                                       | Biologie cellulaire et moléculaire,<br>Biochimie, Cancérologie      |
| <b>N’DIAYE Monique - HDR</b> .....                               | Parasitologie, Mycologie médicale,<br>Biochimie clinique            |
| <b>PAIZANIS Eleni</b> .....                                      | Physiologie, Pharmacologie  |
| <b>POTTIER Ivannah</b> .....                                     | Chimie et toxicologie analytiques                                   |
| <b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....                              | Chimie analytique, Nutrition, Education<br>thérapeutique du patient |
| <b>QUINTIN Jérôme</b> .....                                      | Pharmacognosie  |
| <b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....                                | Botanique, Mycologie, Biotechnologies                               |
| <b>SAINT-LORANT Guillaume</b> (Praticien hospitalier).....       | Pharmacie clinique  |
| <b>SINCE Marc– HDR</b> .....                                     | Chimie analytique   |
| <b>THEAULT BRYERE Joséphine</b> .....                            | Biostatistiques   |

#### **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| <b>PRICOT Sophie</b> ..... | Anglais |
|----------------------------|---------|

#### **PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

|                                |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| <b>SEDILLO Patrick</b> .....   | Pharmacie officinale |
| <b>SEGONZAC Virginie</b> ..... | Pharmacie officinale |

**Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie**

## **Remerciements**

À Monsieur Giard et Madame Dhalluin pour avoir fait l'honneur de m'encadrer et de présider cette thèse, pour leurs corrections et remarques qui m'ont permis de réaliser ce travail jusqu'à la fin.

À Paul-Louis Bovalis pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

À mes parents, présents depuis le début de ces longues études jusqu'ici. Merci pour vos encouragements et votre accompagnement qu'il soit moral ou financier. Mention spéciale à ma maman pour m'avoir relu à plusieurs reprises afin de corriger mes fautes. Je vous aime.

À mes frères, Charly et Maxime, même si vous êtes loin et que vous m'embêtez très souvent, je vous aime quand même.

À mes belles-sœurs, Alexandra et Annie, pour vos mots d'encouragement. Annie, merci pour ces petites sessions de motivation durant les vacances.

À ma nièce, Abigaël, continue de garder ta joie de vivre, je t'aime.

À l'ACEPC, année 2018-2019, d'inconnus à amis, cette année et celles qui ont suivi ont été merveilleuses. Je suis réellement contente d'avoir partagé ces moments de galère et de bonheur avec vous. À la clim, aux 4 pages et merci de m'avoir accompagnée dans ces débuts de DJCéline.

Yaya, merci pour ces années à la Corpo et celles d'après, merci pour tous ces fous rires.

À mes Roues libres, Larry, Boudry et Baguelin, que vous dire ? Je vous aime, vous êtes de formidables pharmaciens et je suis fière de vous compter parmi mes amis et mes confrères. Ces années d'officine n'auraient pas été pareilles sans vous.

À mes amies Laura et Gwenaëlle, le début des études nous a réunies et on a toutes pris un chemin différent, mais je suis tellement contente d'avoir vécu ces premières pas dans le monde de la pharmacie à vos côtés. Merci pour les fous rires et ces soirées (de révisions).

Enfin à mes Chiquitas Chicas, depuis le lycée, certaines depuis le collège, vous êtes là. On ne peut pas compter meilleures amies que vous. Vous êtes des trésors et vos rires me sont précieux.

À Manon, merci de m'avoir aidé pour relire cette thèse et d'avoir partagé avec moi ces nombreux moments de rigolade !

Tibka, ma meilleure amie depuis nos 6 ans, ton soutien est inégalable, merci merci merci pour tous ces mots d'encouragement. Je t'aime à l'infini et te souhaite un gros « merde » pour ta thèse à toi, merci d'exister.

A Vincent, l'amour, merci pour ton soutien sans faille au quotidien. Merci pour ton écoute et ton encouragement au quotidien. Tu es une personne formidable, je t'aime à la folie.

# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. Généralités sur les antibiotiques et la résistance bactérienne</b>                     | <b>10</b> |
| <b>1. Antibiothérapie</b>  | <b>10</b> |
| 1.1. Découverte des antibiotiques  | 10        |
| 1.1.1. 1897 : Les premières observations   | 10        |
| 1.1.2. 1928 : Les découvertes de Fleming   | 11        |
| 1.1.3. 1939 : Vers l'industrialisation de la pénicilline                                     | 11        |
| 1.1.4. Développement des antibiotiques jusqu'à aujourd'hui                                   | 12        |
| 1.2. Qu'est-ce qu'un antibiotique ?  | 12        |
| 1.2.1. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire                                      | 13        |
| 1.2.2. Diminuer la perméabilité de la membrane cellulaire                                    | 14        |
| 1.2.3. Inhibiteur de la synthèse protéique   | 14        |
| 1.2.4. Inhiber le métabolisme des acides nucléiques  | 15        |
| 1.2.5. Perturbation des autres processus métaboliques  | 15        |
| 1.3. Bon usage des antibiotiques   | 16        |
| 1.3.1. Le respect des recommandations  | 16        |
| 1.3.2. Conseils concernant la prescription d'antibiotique                                    | 17        |
| 1.3.3. Ordonnance de non-prescription  | 18        |
| 1.3.4. Exemple des fluoroquinolones  | 19        |
| a. Des effets indésirables graves  | 19        |
| b. Une résistance à haut risque  | 19        |
| c. Exemple du déremboursement dans le cas de la cystite chez la femme                        | 20        |
| d. L'utilisation encadrée des fluoroquinolones   | 20        |
| <b>2. Les principales infections en médecine de ville et leurs traitements antibiotiques</b> | <b>21</b> |
| 2.1. L'angine  | 21        |
| 2.1.1. Définition  | 21        |
| 2.1.2. Traitement de l'angine chez l'adulte et l'enfant                                      | 21        |
| 2.2. L'otite   | 22        |
| 2.2.1. Définition  | 22        |
| 2.2.2. Traitement de l'otite chez l'adulte   | 23        |
| 2.2.3. Traitement de l'otite chez l'enfant   | 23        |
| 2.3. Les sinusites   | 24        |
| 2.3.1. Traitement de la sinusite chez l'adulte   | 25        |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.3.2. Traitement de la sinusite chez l'enfant.....  | 26        |
| 2.4. Les infections urinaires.....   | 27        |
| 2.4.1. Bactériurie asymptomatique.....   | 28        |
| 2.4.2. La cystite.....   | 29        |
| 2.4.3. Règles hygiéno-diététiques pour prévenir les cystites.....                                | 32        |
| 2.5. La rhinopharyngite.....   | 32        |
| <b>3. La résistance bactérienne.....</b>   | <b>32</b> |
| 3.1. Définition et généralités.....  | 32        |
| 3.2. Résistance naturelle.....   | 33        |
| 3.3. Résistance acquise.....   | 34        |
| 3.4. Support génétique de la résistance.....   | 35        |
| 3.4.1. Production d'enzymes modifiant ou détruisant l'antibiotique.....                          | 37        |
| 3.4.2. Modification de la cible de l'antibiotique.....   | 37        |
| 3.4.3. Imperméabilisation de la membrane de la bactérie.....                                     | 38        |
| <b>4. Usage inadapté des antibiotiques.....</b>  | <b>38</b> |
| 4.1. Émergence et propagation de la résistance.....  | 39        |
| 4.1.1. L'impact de la santé humaine sur la propagation des bactéries résistantes.....            | 39        |
| 4.1.2. L'impact du secteur de la santé animale sur la propagation des bactéries résistantes..... | 40        |
| 4.1.3. L'impact du secteur environnemental sur la propagation des bactéries résistantes.....     | 41        |
| 4.2. L'interconnexion des trois secteurs : Humains, Animaux et Environnement .....               | 42        |
| <b>II. Etat des lieux des consommations et de l'antibiorésistance 44</b>                         |           |
| <b>1. La consommation des antibiotiques.....</b>   | <b>44</b> |
| 1.1. En France.....  | 44        |
| 1.1.1. La dose définie journalière.....  | 44        |
| 1.1.2. Les prescriptions.....  | 45        |
| 1.1.3. L'évolution des consommations entre 2011 et 2021.....                                     | 45        |
| 1.2. En Europe.....  | 48        |
| 1.3. Au niveau mondial.....  | 49        |
| <b>2. État des lieux de l'antibiorésistance.....</b>   | <b>50</b> |
| 2.1. Quelques chiffres sur l'antibiorésistance.....  | 50        |
| 2.1.1. Les résistances les plus préoccupantes.....   | 50        |
| 2.1.2. La classification AWaRe de l'OMS.....   | 51        |
| a. Les antibiotiques « Access ».....   | 51        |



|   |           |
|---|-----------|
| b. Les antibiotiques « Watch ».....   | 52        |
| c. Les antibiotiques « Reserve ».....   | 52        |
| 2.2. Concept « One world One health ».....  | 53        |
| 2.3. La résistance en santé humaine en France.....  | 54        |
| 2.3.1. <i>Escherichia coli</i> , une bactérie surveillée.....   | 55        |
| 2.4. La résistance en santé animale.....  | 56        |
| 2.5. La résistance dans le domaine de l'environnement.....  | 57        |
| <b>3. Les actions menées en France.....</b>   | <b>58</b> |
| 3.1. 2002 : Les antibiotiques, c'est pas automatique.....   | 59        |
| 3.2. 2011 : « Les antibiotiques, si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts ».....   | 59        |
| 3.3. 2022 : « Les antibiotiques : bien se soigner c'est d'abord bien les utiliser ».....  | 60        |
| 3.4. La semaine mondiale du bon usage des antibiotiques.....  | 61        |
| 3.5. 2022-2025 : Stratégie de plans nationaux pour lutter contre l'antibiorésistance en France.....   | 63        |
| 3.5.1. 1 <sup>er</sup> axe : L'appropriation par le grand public des principes de la prévention des infections et de l'antibiorésistance.....             | 63        |
| 3.5.2. 2 <sup>ème</sup> axe : Du citoyen usager du système de santé au professionnel du secteur de la santé.....  | 64        |
| 3.5.3. 3 <sup>ème</sup> axe : Renforcement de la prévention des infections et de l'antibiorésistance auprès des professionnels de santé.....              | 64        |
| 3.5.4. 4 <sup>ème</sup> axe : Renforcement du maillage territorial de la prévention et du contrôle de l'infection et du bon usage des antibiotiques.....  | 66        |
| 3.5.5. 5 <sup>ème</sup> axe : Utilisation partagée des données de santé et de surveillance au service de l'action.....                                    | 66        |
| 3.5.6. 6 <sup>ème</sup> axe : Pour une recherche innovante et attractive.....   | 67        |
| 3.5.7. 7 <sup>ème</sup> axe : Développer une dimension « Préservation de l'environnement ».....   | 67        |
| 3.5.8. 8 <sup>ème</sup> axe : Valoriser et préserver les produits contribuant à la prévention des infections et à la maîtrise de l'antibiorésistance..... | 68        |
| 3.5.9. 9 <sup>ème</sup> axe : Participer au rayonnement de la France à l'International.....   | 68        |
| 3.6. Plan Eco antibio : « Les antibiotiques, comme il faut, quand il faut ».....  | 68        |
| 3.6.1. Les raisons de limiter le recours aux antibiotiques.....   | 69        |
| 3.6.2. Limiter le recours aux antibiotiques, quelles solutions ?.....   | 69        |
| <b>III. Les perspectives d'avenir : innovations et recherches.....</b>  | <b>70</b> |
| <b>1. L'antibiorésistance, la prochaine épidémie mondiale ?.....</b>  | <b>70</b> |
| <b>2. La phagothérapie.....</b>   | <b>70</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.1. Définition.....   | 70        |
| 2.2. Les avantages.....  | 71        |
| 2.3. Les limites.....  | 71        |
| 2.4. Le cycle infectieux d'un phage.....   | 72        |
| 2.5. Des pistes en études.....   | 73        |
| 2.5.1. Une stratégie prometteuse pour le traitement de la pneumonie.....                               | 73        |
| 2.5.2. Projet « PhagoBurn » : premier essai contrôlé randomisé sur les phages.....                     | 74        |
| 2.5.3. Programme prioritaire en France.....  | 74        |
| <b>3. Les oligonucléotides.....</b>  | <b>75</b> |
| 3.1. Définition.....   | 75        |
| 3.2. Étude de 2020 : Les oligonucléotides lipidiques.....  | 75        |
| <b>4. Des vaccins contre des bactéries résistantes.....</b>  | <b>75</b> |
| 4.1. Les principaux agents pathogènes résistants aux antimicrobiens.....                               | 76        |
| 4.2. Les vaccins actuellement en étude.....  | 76        |
| 4.2.1. Des vaccins contre <i>Clostridioides</i> en essais cliniques.....                               | 76        |
| 4.2.2. Des vaccins contre <i>Escherichia coli</i> .....  | 77        |
| 4.2.3. Des vaccins contre <i>Staphylococcus aureus</i> .....   | 77        |
| 4.3. Perspectives d'avenir sur les vaccins contre les pathogènes résistants aux antimicrobiens.....    | 78        |
| <b>5. Les anticorps monoclonaux.....</b>   | <b>78</b> |
| 5.1. Définition.....   | 78        |
| 5.2. Les anticorps monoclonaux contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , exemple d'une étude de 2017..... | 79        |
| 5.3. Le Zinplava (bezlotoxumab) : un anticorps monoclonal contre <i>Clostridioides</i> .....           | 80        |
| <b>6. La modulation du microbiote.....</b>   | <b>80</b> |
| 6.1. Définition.....   | 80        |
| 6.2. Étude sur <i>Clostridioides</i> .....   | 81        |
| 6.3. Les perspectives sur les modulations du microbiote.....   | 81        |
| <b>7. Le plan de développement des nouveaux antibiotiques.....</b>                                     | <b>82</b> |
| 7.1. Le programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance.....                                | 82        |
| 7.2. Le fond d'action contre l'antibiorésistance.....  | 82        |
| <b>IV. Rôle du pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance</b>                                 | <b>84</b> |
| <b>1. Retour du questionnaire.....</b>   | <b>84</b> |
| 1.1. Objectif de l'enquête.....  | 84        |
| 1.2. Présentation du questionnaire.....  | 84        |

|   |            |
|---|------------|
| 1.2.1. Recueil des données.....                                     | 84         |
| 1.2.2. Traitement des données.....                                  | 85         |
| 1.2.3. Caractéristiques démographiques.....                         | 85         |
| 1.3. Présentation des données.....                                  | 85         |
| 1.4. Analyse des données.....                                       | 92         |
| 1.5. Discussion.....  | 97         |
| 1.6. Conclusion.....  | 98         |
| <b>2. Éducation de la population.....</b>                           | <b>99</b>  |
| 2.1. Les croyances des Français.....                                | 99         |
| 2.2. Le pharmacien, un rôle d'information.....                      | 100        |
| <b>3. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).....</b>  | <b>101</b> |
| 3.1. Définition.....  | 101        |
| 3.2. Les TROD réalisables en officine.....                          | 101        |
| 3.3. Les conditions requises pour le pharmacien.....                | 102        |
| 3.4. L'utilisation des différents TROD.....                         | 103        |
| 3.4.1. Le TROD angine.....  | 103        |
| a. Dans quel cadre faire un TROD ?.....                             | 103        |
| b. La performance des tests.....                                    | 104        |
| c. La réalisation.....  | 104        |
| d. La dispensation conditionnelle.....                              | 105        |
| 3.4.2. Les tests antigéniques Covid.....                            | 106        |
| a. La performance des tests.....                                    | 106        |
| b. Cadre d'utilisation.....   | 106        |
| c. La réalisation du test.....                                      | 106        |
| 3.4.3. Les TROD multiplex.....                                      | 107        |
| a. Définition.....  | 107        |
| b. L'avis de la Haute Autorité de Santé.....                        | 107        |
| c. Des tests pas encore utilisés.....                               | 108        |
| <b>4. La vaccination.....</b>                                       | <b>108</b> |
| 4.1. État des lieux.....  | 108        |
| 4.2. Les vaccins réalisables en officine.....                       | 110        |
| 4.3. La vaccination, un acte de prévention.....                     | 111        |
| 4.3.1. Une protection individuelle et collective.....               | 111        |
| 4.3.2. La vaccination réduit les prescriptions d'antibiotiques..... | 111        |
| 4.4. Le pharmacien, acteur de prévention.....                       | 112        |
| <b>5. La dispensation à l'unité.....</b>                            | <b>113</b> |

|  |            |
|--|------------|
| 5.1. Définition.....   | 113        |
| 5.2. Les avantages.....  | 113        |
| 5.3. Les inconvénients actuels.....  | 114        |
| 5.4. Étude 2014-2015.....  | 115        |
| <b>6. L'intervention pharmaceutique.....</b>                                 | <b>116</b> |
| 6.1. Définition.....   | 116        |
| 6.2. Tracer les interventions pharmaceutiques.....                           | 116        |
| 6.2.1. Les avantages.....  | 116        |
| 6.2.2. Les inconvénients.....  | 117        |
| 6.2.3. Act-IP.....   | 117        |
| 6.2.4. Fiche d'intervention pharmaceutique.....                              | 118        |
| 6.3. En pratique.....  | 118        |
| <b>7. Promotion de l'hygiène et des gestes barrières.....</b>                | <b>119</b> |
| 7.1. La contamination, le début d'une infection ?.....                       | 120        |
| 7.2. Les moyens de prévention.....   | 120        |
| 7.2.1. Solutions hydroalcooliques (SHA) et le lavage de main.....            | 120        |
| 7.2.2. Le port du masque.....  | 121        |
| 7.2.3. Se couvrir le nez et la bouche quand on tousse ou qu'on éternue...121 |            |
| 7.2.4. Se moucher dans un mouchoir à usage unique.....                       | 121        |
| 7.2.5. Autres gestes barrières.....  | 122        |
| <b>8. Les limites de notre rôle.....</b>                                     | <b>123</b> |
| <b>V. Conclusion.....</b>  | <b>125</b> |

## **Liste des abréviations**

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AEG : Altération de l'État Général

AGISAR : Groupe consultatif sur la surveillance intégrée de la résistance aux antimicrobiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMR : Résistance des antimicrobiens

AMR-Env : Résistance des antimicrobiens dans l'environnement

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

ARS : Agence Régionale de Santé

AWaRe : Access, Watch, Reserve

BLSE : Bêta-lactamase à Spectre Elargi

BLSE/AmpC : *Escherichia coli* producteurs de bêta-lactamase à spectre élargi/ céphalosporinases

C2G : Céphalosporine de 2ème Génération

C3G : Céphalosporine de 3ème Génération

CI : Contre-Indication

CNAM : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

Cpias : Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins

CPTS : Communauté Professionnelle Territoriale de Santé

CRAtb : Centre régional en antibiothérapie

DDJ : Dose Définie Journalière

DHPS : Dihydroptéroate Synthétase

DREES : Direction de la Recherche, des Études et de l'Évaluation et des Statistiques

EARS-Vet : European Antimicrobial Resistance Surveillance network in Veterinary medicine

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénèmase

FRB : Fondation pour la Recherche sur la Biodiversité

FQ : Fluoroquinolones

HAS : Haute Autorité de Santé

IQSS : Indicateurs de qualité et de sécurité des soins

IFAQ : Incitation financière à l'amélioration de la qualité

OCDE : Organisation de Coopération et Développement Économique

OFSP : Office Fédéral de la Santé Publique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PABA : Acide Para-Amino Benzoïque

PLP : Protéines Liant la Pénicilline

PO : Per Os

qPCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel

Répias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins

Résapath : Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales

SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline

SNDS : Système National des Données de Santé

SGA : Streptocoque du Groupe A

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

UFC: Unité Formant Colonie

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

## **Index des tableaux**

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1: Prise en charge des angines bactériennes chez l'adulte et l'enfant (32) ..  | 22 |
| Tableau 2: Prise en charge de l'otite chez l'adulte (34).....  | 23 |
| Tableau 3: Prise en charge de l'otite bactérienne chez l'enfant (35) SMX :<br>sulfaméthoxazole TMP : Triméthoprimé.....                        | 24 |
| Tableau 4: Prise en charge de la sinusite bactérienne chez l'adulte (37).....  | 26 |
| Tableau 5: Prise en charge de la sinusite bactérienne chez l'enfant (38) SMX :<br>Sulfaméthoxazole TMP : Triméthoprimé.....                    | 27 |
| Tableau 6: Prise en charge de la bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte<br>(39).....  | 28 |
| Tableau 7: Prise en charge d'une cystite aiguë simple chez la femme (41).....  | 30 |
| Tableau 8: Prise en charge des cystites chez les femmes présentant un facteur de<br>risque (41).....   | 31 |
| Tableau 9: Antibioprophylaxie pour les femmes ayant au moins un épisode par mois<br>de cystite (41) (42).....                                  | 31 |
| Tableau 10: Consommation par classes d'antibiotiques dans le secteur de ville en<br>nombre de DDJ/1000 hab/jour en France entre 2011-2021..... | 48 |
| Tableau 11: Prescriptions par classes d'antibiotiques dans le secteur de ville en<br>prescriptions/1000 hab/an en France entre 2011-2021.....  | 48 |
| Tableau 12: Réponses à la question 3 sur les problèmes rencontrés lors d'une<br>intervention pharmaceutique.....                               | 87 |
| Tableau 13: Réponses à la question 13 sur les avantages de la dispensation à l'unité<br>dans le cas des antibiotiques.....                     | 91 |
| Tableau 14: Réponses à la question 14 sur les freins quant à la dispensation à l'unité<br>.....  | 91 |



3) Tableau 15 : Spectre d'action des différents antibiotiques avec leur résistance naturelle et acquise (10) (156).....144

## **Index des figures**

|  |     |
|--|-----|
| Figure 1: Mécanismes d'action des antibiotiques.....   | 13  |
| Figure 2: Structure des parois bactériennes des bactéries Gram + et Gram -.....  | 34  |
| Figure 3: De la surconsommation d'antibiotique à l'impasse thérapeutique.....  | 35  |
| Figure 4: Mécanismes de résistance aux antibiotiques.....  | 36  |
| Figure 5: L'antibiorésistance menace l'ensemble du vivant : l'interconnexion entre Humains, Animaux et Environnement.....  | 43  |
| Figure 6: Evolution des consommations exprimées en DDJ/1000 hab/j et en nombre de prescriptions/1000 hab/an en France entre 2011-2021.....   | 46  |
| Figure 7: Consommation et prescription d'antibiotiques par sexe et par classes d'âge en France entre 2011 et 2021.....   | 47  |
| Figure 8: Résistance aux céphalosporines de 3ème génération chez les souches de <i>Escherichia coli</i> isolées en établissements de santé, en ville et en Ehpad en France entre 2011 et 2021..... | 55  |
| Figure 9: Résistance aux céphalosporines de 3ème génération (C3G) chez les souches <i>E. coli</i> isolées selon l'espèce en France entre 2011 et 2021.....   | 57  |
| Figure 10: Indicateurs préliminaires de surveillance de l'antibiorésistance dans l'environnement retenus par le groupe de travail AMR-ENV du réseau PROMISE.....                                   | 58  |
| Figure 11: Affiche de sensibilisation sur la résistance aux antibiotiques dans le cadre de la semaine de lutte contre l'antibiorésistance réalisée par l'OMS.....                                  | 62  |
| Figure 12: Cycle d'un bactériophage (9,97).....  | 73  |
| Figure 13: Exemple de mode d'emploi d'un test rapide d'orientation diagnostique pour l'angine.....   | 105 |
| Figure 14: Mode d'emploi de l'utilisation d'un test antigénique pour le SARS-CoV2  | 107 |
| Figure 15: Frise chronologique des vaccinations obligatoires et recommandées.....  | 111 |

Figure 16: Les 7 gestes barrières à adopter pour se protéger contre les virus.....122

# **Introduction**

Les antibiotiques ont longtemps été considérés comme l'un des piliers fondamentaux de la médecine moderne, offrant une réponse efficace aux infections bactériennes qui menaçaient la santé humaine. Cependant, au fil des décennies, l'émergence de bactéries résistantes aux antimicrobiens a mis en péril les avancées médicales que ces médicaments avaient apportées. L'antibiorésistance est désormais devenue un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, mettant en danger la capacité de l'humanité à traiter efficacement les infections bactériennes courantes. Dans ce contexte critique, les professionnels de la santé, et en particulier les pharmaciens d'officine, jouent un rôle crucial dans la lutte contre cette menace grandissante.

Cette thèse se propose d'explorer le rôle essentiel du pharmacien dans la lutte contre les bactéries résistantes aux antimicrobiens, en examinant l'état actuel de la situation ainsi que les perspectives d'avenir. Pour ce faire, cette recherche sera structurée en plusieurs parties.

La première section de cette thèse se penchera sur les antibiotiques, leurs mécanismes d'action et les mécanismes qui mènent à leur résistance. Comprendre ces éléments fondamentaux est essentiel pour appréhender le défi complexe de l'antibiorésistance.

Dans la deuxième partie, nous dresserons un bilan des consommations d'antibiotiques en France, en Europe et à l'échelle mondiale, tout en examinant de manière approfondie la prévalence alarmante de l'antibiorésistance. Cette analyse permettra de mettre en lumière l'ampleur du problème auquel nous sommes confrontés.

Dans la troisième section de cette thèse, nous explorerons les perspectives d'avenir pour contrer l'antibiorésistance. Des solutions innovantes telles que les nouveaux vaccins, les oligonucléotides et les bactériophages seront discutées, mettant en lumière les voies potentielles pour préserver l'efficacité des

antimicrobiens dans le futur ou développer de nouvelles technologies pour traiter les infections.

Enfin, la dernière partie de cette thèse se concentrera sur le rôle central que jouent les pharmaciens d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. Des actions telles que la vaccination, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), les conseils d'hygiène et la dispensation à l'unité sont autant de mesures à explorer. De plus, cette section présentera les résultats d'une enquête menée auprès des professionnels de la pharmacie, dévoilant leur perception sur l'antibiorésistance ainsi que sur les défis auxquels ils sont confrontés au quotidien dans ce domaine.

En somme, cette thèse vise à approfondir notre compréhension de la lutte contre l'antibiorésistance en mettant en lumière le rôle central du pharmacien d'officine, tout en explorant les perspectives prometteuses qui pourraient contribuer à préserver l'efficacité des antimicrobiens et à assurer un avenir plus sûr pour la santé publique mondiale.

# **I. Généralités sur les antibiotiques et la résistance bactérienne**

## **1. Antibiothérapie**

### **1.1. Découverte des antibiotiques**

Depuis leur découverte au début du XXème siècle, les antibiotiques ont révolutionné la médecine moderne et la prise en charge des patients en permettant de traiter des infections bactériennes mortelles comme la tuberculose, la pneumonie, le tétanos. À l'époque, on était loin de se douter que ces découvertes allaient transformer la médecine et sa thérapeutique en faisant considérablement reculer la mortalité et en améliorant l'espérance de vie.

#### **1.1.1. 1897 : Les premières observations**

Contrairement à ce que l'on peut penser, Alexander Fleming n'a pas été le premier à observer l'activité antibactérienne de certains micro-organismes. En effet, dès la fin du 19ème siècle, Ernest Duchesne publie une thèse intitulée « Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes : Antagonisme entre moisissures et microbes ». A l'époque, les essais n'étaient pas contrôlés comme aujourd'hui mais il avait testé l'efficacité de sa découverte sur des cobayes et cela lui avait valu des compliments par le jury de l'époque (1).

Il démontre que les moisissures présentent une activité antimicrobienne grâce à l'inhibition d'*Escherichia coli* par l'introduction de *Penicillium glaucum* (*Penicillium patulum* aujourd'hui).

Il observe également cette activité *in vivo* lors d'une injection de *Penicillium glaucum* à un animal en même temps que des cultures de microbes pathogènes, ici, *Bacillus typhorus* d'Eberth (aujourd'hui *Salmonella enterica* serovar Typhi).

Malheureusement, ces travaux ne seront pas repris et il faudra attendre 30 ans pour que le hasard permette à Fleming de mettre en évidence l'action des moisissures sur les bactéries pathogènes (2).

### 1.1.2. 1928 : Les découvertes de Fleming

C'est au retour de ses vacances qu'Alexander Fleming observa que ses boîtes de Petri étaient contaminées par des moisissures de couleurs blanches verdâtres. Il comprit qu'il s'agissait de souches de champignons microscopiques utilisées par son voisin de paille, *Penicillium notatum* (3).

Alexander Fleming s'aperçut vite que la souche de staphylocoque qu'il cultivait ne s'était pas développée dans les zones où il y avait des colonies de *Penicillium*.

Par la suite, il émettra l'hypothèse que le champignon était à l'origine de l'inhibition de croissance du staphylocoque. Il venait de découvrir le premier antibiotique, qu'il appela la pénicilline.

### 1.1.3. 1939 : Vers l'industrialisation de la pénicilline

Pendant des années, Alexander Fleming tenta de purifier la pénicilline afin qu'elle puisse être utilisée à des fins médicales.

À Londres, deux scientifiques, Howard Florey et Ernst Chain tentèrent également pendant plusieurs années de purifier et d'isoler la pénicilline.

Ce n'est qu'en 1940 qu'ils arrivèrent à isoler la pénicilline et à la concentrer. Par la suite, ils commencèrent leurs premières expériences sur des souris puis sur des humains. Leurs résultats furent encourageants et ils décidèrent de publier leurs résultats. Cependant, en 1940, l'Angleterre était sous la menace des Allemands et les pouvoirs publics et les industriels n'étaient pas en capacité d'aider les deux chercheurs à produire à grande échelle la pénicilline.

C'est en 1942 que les grandes firmes pharmaceutiques américaines Merck®, Pfizer® décidèrent de commencer à produire la pénicilline. Très vite, ce nouveau médicament fut vu comme un remède miracle. L'U.S. Army commença à l'utiliser pour traiter la gangrène et la syphilis de ses soldats.

Rapidement, la France et l'Angleterre en importèrent sur leur territoire et la pénicilline fut généralisée aux populations qui souffrirent de recrudescence

d'infections dues aux diverses pénuries alimentaires et à l'appauvrissement de la population entraînant des problèmes d'hygiène (4).

#### 1.1.4. Développement des antibiotiques jusqu'à aujourd'hui

À partir de 1940, la recherche sur de nouveaux antibiotiques continue.

Entre 1940 et 1950, la streptomycine (1943), la chloramphénicol (1947), la tétracycline (1948) et la néomycine (1949) font leur apparition (5).

La période de 1950 à 1970 est considérée comme l'âge d'or des antibiotiques avec la découverte d'antibiotiques puissants comme les céphalosporines et les quinolones où les antibiotiques sont largement prescrits et utilisés.

Depuis 1970, les premières résistances font leur apparition à cause de leur excès d'utilisation. Des efforts sont mis en œuvre pour comprendre les mécanismes et encourager une utilisation plus raisonnée et judicieuse.

Ce n'est qu'à partir des années 2000 jusqu'à 2010 que de nouveaux antibiotiques tels que la linézolide et la daptomycine sont développés pour répondre aux infections résistantes.

Depuis 2010, les chercheurs s'orientent vers des approches novatrices telles que l'utilisation de phages bactériens et la thérapie génique que l'on développera plus tard dans cette thèse.

Aujourd'hui, cela fait presque 30 ans que très peu d'antibiotiques ont été développés du fait de la complexité du développement à cause des résistances croissantes aux antibiotiques et d'une rentabilité limitée pour les laboratoires pharmaceutiques (6).

#### 1.2. Qu'est-ce qu'un antibiotique ?

Du grec *anti* : contre et *biôtikos* : qui concerne la vie (7). C'est une substance chimique d'origine naturelle ou synthétique qui a pour effet de détruire une bactérie de façon ciblée (antibiotique dit bactéricide) ou d'empêcher la multiplication de celle-ci (antibiotique dit bactériostatique).



Un antibiotique possède les propriétés suivantes : une activité antibactérienne, une activité en milieu organique et une bonne absorption et diffusion dans l'organisme et tout cela à des concentrations tolérées par l'hôte (8). Les antibiotiques sont définis par une activité antibactérienne et sont répertoriés par classe en fonction de leur mécanisme d'action.

Ils vont agir à l'échelle moléculaire à différents niveaux du métabolisme du micro-organisme pathogène.

Leurs mécanismes d'action (Figure 1 (9)) leur confèrent un pouvoir soit bactériostatique soit bactéricide sur les bactéries. On peut donc distinguer plusieurs types d'activité bactérienne.

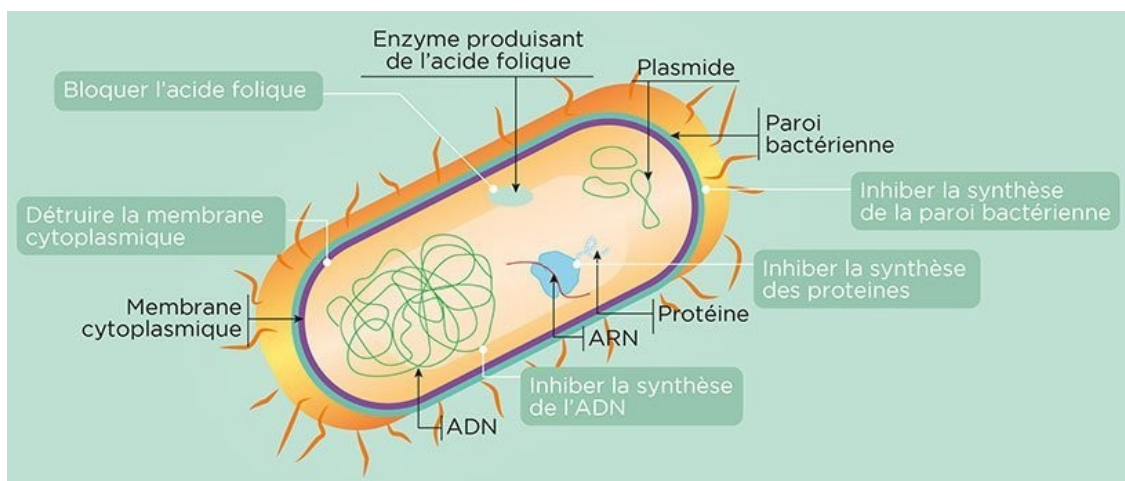


Figure 1: Mécanismes d'action des antibiotiques

### 1.2.1. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire

C'est le cas des bêta-lactamines, des glycopeptides et de la fosfomycine.

Ils vont pénétrer par diffusion passive chez les Gram+ et par passage par les porines de la membrane externe chez les Gram- pour ensuite aller inhiber les protéines liant la pénicilline (PLP) qui assurent la synthèse de la paroi bactérienne. Cela est rendu possible par l'analogie structurale entre les  $\beta$ -lactamines et les éléments du peptidoglycane, le substrat naturel des PLP (10).

Les glycopeptides (antibiotiques de haut poids moléculaire) vont se lier au disaccharidepentapeptide (DSP) au niveau du D-Ala-D-Ala terminal qui va empêcher

le positionnement des transglycosylases et donc l'action des transpeptidases. Ils ne sont actifs que sur les Gram+ car les glycopeptides étant des molécules volumineuses, elles ne pourront pas emprunter les porines et atteindre le peptidoglycane en voie de polymérisation (11).

### 1.2.2. Diminuer la perméabilité de la membrane cellulaire

Les polymyxines agissent sur les enveloppes membranaires. Ils possèdent une charge positive et agissent comme des tensio-actifs. Ils vont se fixer sur les phospholipides de la membrane bactérienne ce qui va entraîner une rupture de cette dernière par un effet osmotique (8).

### 1.2.3. Inhibiteur de la synthèse protéique

C'est le cas des macrolides, des cyclines, des aminosides ou encore de l'acide fusidique.

Les macrolides vont se fixer sur la sous-unité 50S au niveau du site P du ribosome bactérien. Cela entraîne une impossibilité du transfert du peptidyl-ARNt du site P vers le site A ce qui a pour conséquence d'empêcher l'élongation de la protéine bactérienne lors de la traduction (10).

Les cyclines ont un mécanisme d'action proche des macrolides, à la différence qu'elles se fixent sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien (10).

Les aminosides vont traverser la paroi des bactéries pour aller se fixer également sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien (10).

La daptomycine est un lipopeptide cyclique actif sur les Gram+. En présence d'ions calcium, il va y avoir une liaison aux membranes bactériennes ce qui va entraîner une dépolarisation aboutissant à une interruption de la synthèse protéique de l'ADN et de l'ARN. On aura donc une lyse cellulaire (12).

Les lincosamides inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien (13).

Le linézolide, antibiotique de synthèse, inhibe de façon sélective la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien et empêchant la formation du complexe 70S, un élément essentiel dans le processus de traduction (14).

Les streptogramines A et B sont en général en mélange car elles agissent en synergie. En général, la fixation de la streptogramine A à la sous-unité 50S du ribosome bactérien est suivie d'une fixation de la streptogramine B ce qui entraîne un changement de conformation de complexe. Cela aboutit à une interruption de la synthèse protéique (15).

Les phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques qui se fixent à la sous-unité 50S et empêchent la réaction de transpeptidation (16).

#### 1.2.4. Inhiber le métabolisme des acides nucléiques

C'est le cas des quinolones, des nitrofuranes ou des nitro-imidazolés.

Les quinolones agissent sur les topo-isomérases II, enzymes qui sont responsables de l'enroulement de l'ADN. Cela entraîne une inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN bactérien (10).

Les nitrofuranes agissent directement sur l'ADN bactérien en provoquant des lésions de type coupure ou substitution de base entraînant un arrêt de la réplication bactérienne (17).

La rifampicine forme un complexe stable avec l'ARN polymérase des bactéries ce qui inhibe la transcription de l'ADN bactérien, la formation des ARN messagers et des ARN de transfert (18).

#### 1.2.5. Perturbation des autres processus métaboliques

Le sulfaméthoxazole associé au triméthoprime agissent sur la synthèse des folates.

Les sulfamides inhibent les dihydroptéroate synthétases (DHPS) par analogie structurale avec l'acide para-aminobenzoïque (PABA), ce qui a pour conséquence

d'inhiber la synthèse de l'acide folique. L'acide folique est essentiel pour synthétiser les bases puriques et pyrimidiques, eux-mêmes essentiels à la synthèse de l'ADN des bactéries. Il en résulte un arrêt de la réplication bactérienne (10).

Le triméthoprime, en synergie avec les sulfamides, agit en se fixant sur la dihydrofolate réductase (17).

### 1.3. Bon usage des antibiotiques

L'utilisation des antibiotiques se doit d'être réfléchi. Dans le souci de limiter les résistances aux antimicrobiens, il est plus que primordial de respecter leur utilisation pour limiter à l'avenir les impasses thérapeutiques.

La responsabilité, pour l'usage de ces derniers, est double. À la fois, au niveau de l'examen clinique, pour la prescription par le médecin mais également par le pharmacien lors de la délivrance des médicaments.

Du côté du médecin, il est important de juger la balance bénéfico-risque de la prescription d'un antibiotique sur les effets apportés au patient d'un côté et l'impact sur l'écologie microbienne de l'autre.

Par la suite, une mission importante du pharmacien est de vérifier l'adéquation d'un traitement avec l'infection à traiter notamment au niveau de la posologie et de la durée de traitement. Il doit également s'assurer de la bonne observance du patient pour traiter le mieux possible l'infection et éviter des résistances (19).

#### 1.3.1. Le respect des recommandations

Ces dernières années, la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est associée à la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ainsi qu'à l'Assurance maladie pour mettre à disposition des professionnels de santé des fiches mémo sur les infections les plus courantes. Ces fiches préconisent des schémas de prescription afin d'améliorer la prise en charge médicamenteuse et de limiter les prescriptions abusives ou inappropriées d'antibiotiques : durée du traitement, molécules, posologie (20).

En annexe, un exemple d'une fiche mémo (annexe 1) résume la prise en charge de la pyélonéphrite aiguë de la femme (21).

### 1.3.2. Conseils concernant la prescription d'antibiotique

La prescription va reposer essentiellement sur un diagnostic clinique avec parfois, quand cela est possible, l'utilisation de tests rapides à orientation diagnostique (TROD) ou d'examens biologiques plus approfondis pour révéler ou non une infection bactérienne.

Dans le cas où il n'y aurait pas d'infection bactérienne avérée, on peut donc supposer qu'elle est virale. Il est important de prendre en compte les critères énoncés notamment par Antibioville, référentiel pour l'aide à la prescription d'antibiotique (22).

- « Toute fièvre n'est pas infectieuse, toute infection n'est pas bactérienne, toute infection bactérienne ne justifie par obligatoirement un traitement antibiotique » (22).
- Utiliser le plus possible de tests de diagnostic rapide (TDR) pour les angines et des bandelettes urinaires pour les infections urinaires : cela permet d'éviter un bon nombre de traitements antibiotiques inutiles.
- La présence de bactéries sur un prélèvement n'est pas synonyme d'infection<sup>1</sup> (colonisation<sup>2</sup>, contamination<sup>3</sup>) et ne justifie donc pas forcément de traitement antibiotique.
- L'aspect purulent ou muco-purulent des sécrétions nasales n'est pas synonyme d'infection bactérienne.
- Un antibiotique n'est pas urgent si le terrain du patient est normal et qu'il n'y a pas de signe de gravité.
- Ne pas hésiter à réévaluer 48h après la prescription, mais préciser sur l'ordonnance « antibiotique à prendre si pas d'amélioration au bout de 48h ».

---

1 Infection : Signes cliniques associés à la présence de microbes connus pour être à l'origine des symptômes observés

2 Colonisation : Présence de microbes sans infection associée

3 Contamination : Présence de microbes non présents normalement dans le site prélevé

- Il faut favoriser la durée de traitement la plus courte possible et ne pas hésiter à réévaluer le choix initial au 3ème jour.
- Favoriser les antibiotiques avec le spectre le plus étroit possible pour limiter l'impact sur les flores commensales et l'émergence de résistances bactériennes.
- Limiter au maximum l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines et les fluoroquinolones favorables à la sélection de certaines résistances bactériennes.
- Favoriser la prise orale.
- Respecter les recommandations officielles concernant les lignes thérapeutiques, les posologies et les durées de traitement (19).

### 1.3.3. Ordonnance de non-prescription

Pour 50 % des Français, il est communément admis que les antibiotiques sont « automatiques » pour guérir plus vite dès que l'on est malade d'après un sondage réalisé par Santé Publique France en 2022 (23). Or, on le sait depuis des années, la prescription des antibiotiques serait inutile 1 fois sur 2 d'après le « *plan de stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance 2022-2025* » (24). Le problème que peuvent rencontrer les médecins, est la pression exercée par certains patients pour avoir des antibiotiques par crainte que l'infection « dégénère ». En effet, d'après une étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) publiée en janvier 2022, 8 médecins sur 10 ont du mal à refuser un antibiotique aux patients qui leur en demandent. Pourtant, 41 % d'entre eux déclarent qu'ils pourraient diminuer leur fréquence de prescription d'antibiotiques (25).

C'est pourquoi, l'Assurance maladie a sorti un document à destination des patients qui peut être donné par le médecin ou le pharmacien. Le but : expliquer et rassurer le patient sur le choix du médecin de ne pas prescrire d'antibiotique.

Cette fiche fournit les raisons pour lesquelles le professionnel de santé ne prescrit pas d'antibiotique, le diagnostic, les symptômes attendus avec leur durée et enfin les signaux qui doivent alerter le patient afin qu'il retourne consulter si son état de santé ne s'améliore pas. Enfin, la fiche rappelle quelques conseils pour soulager la douleur (annexe 2).

#### 1.3.4. Exemple des fluoroquinolones

##### a. Des effets indésirables graves

Les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones sont normalement utilisés dans des infections bactériennes graves comme les sinusites graves, les infections osseuses, les pyélonéphrites, les infections urinaires chez l'homme et dans certaines diarrhées infectieuses lorsque le germe est connu (26). Grâce aux nombreuses campagnes et recommandations ces dernières années sur l'utilisation des fluoroquinolones, leurs prescriptions et donc leur consommation ont diminué. On note entre 2005 et 2015 une diminution de leur consommation de 26,3 % en ville et de 34,3 % dans les établissements de santé (27).

Il est important de rappeler que cette classe d'antibiotiques expose à de nombreux effets indésirables qui peuvent être durables et irréversibles notamment une atteinte du système nerveux, des troubles neuropsychiatriques, des affections du système musculo-squelettique.

Depuis 2018, L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a réévalué le rapport bénéfice-risque des fluoroquinolones afin de restreindre leur utilisation (28). Effectivement, suite à l'utilisation de ces dernières, l'exposition à ces médicaments augmente considérablement le risque d'anévrisme et de dissection aortique (29).

##### b. Une résistance à haut risque

Les fluoroquinolones sont excrétées à 70% de manière inchangée dans l'environnement via les déjections humaines. Du fait de leur structure chimique, l'atome de fluor, combiné à la structure quinolone, complique leur dégradation. Elles sont donc retrouvées en grande quantité dans les écosystèmes terrestres et aquatiques via les rejets des eaux usées et agricoles. Elles sont qualifiées de

composés bio-actifs en raison de leur dégradation partielle. À terme, elles peuvent favoriser la résistance de populations bactériennes.

Il est important de notifier que les fluoroquinolones ont un fort pouvoir de sélection sur les bactéries résistantes et lorsqu'on en consomme, les résistances apparaissent très rapidement par mutation (30).

c. Exemple du déremboursement dans le cas de la cystite chez la femme

Suite à l'avis de la commission de transparence du 7 avril 2021, les fluoroquinolones ne sont plus remboursées dans le traitement de la cystite aiguë simple et dans le traitement de la cystite à risque de complications chez la femme. Le service médical rendu est désormais insuffisant dans ces indications au vu de la balance bénéfique/risque défavorable. Effectivement, elles n'ont plus leur place dans la stratégie thérapeutique en raison de leurs effets indésirables et de l'importante apparition de résistances suite à leur utilisation (31).

d. L'utilisation encadrée des fluoroquinolones

Les fluoroquinolones restent recommandées sous certaines conditions :

- Lorsque les infections sont documentées par un antibiogramme.
- Lorsque des antibiotiques moins favorables au développement d'antibiorésistance et à la survenue d'effets indésirables ne sont pas utilisables.
- Lorsque le patient n'a pas été traité dans les 6 derniers mois par une quinolone.

Il faudra être vigilant sur quelques points quant à l'utilisation des fluoroquinolones :

- Prudence particulière chez les patients âgés, chez les personnes avec des troubles rénaux, chez celles ayant subi une transplantation.



- Prudence voire pas d'administration chez les patients traités par corticothérapie par voie générale.

## **2. Les principales infections en médecine de ville et leurs traitements antibiotiques**

Les motifs de consultation pour une infection sont nombreux et il en découle souvent une prescription d'antibiotique. Pour exemple, en 2020, c'était 44,4 millions de prescriptions d'antibiotiques. De plus, près de 92 % des antibiotiques sont prescrits par un médecin de ville (27). Dans cette partie, nous détaillerons certaines pathologies rencontrées à l'officine pour lesquelles des antibiotiques peuvent être prescrits.

### **2.1. L'angine**

#### **2.1.1. Définition**

C'est une pathologie infectieuse avec une inflammation localisée notamment au niveau des amygdales entraînant une augmentation du volume de ces dernières, une coloration rouge vive des muqueuses et parfois des exsudats blancs plus ou moins détachables de la muqueuse.

Chez l'adulte, l'angine est virale dans 50 à 90 % des cas et elle est systématiquement considérée comme virale avant l'âge de 3 ans. En clinique on la distingue de l'angine bactérienne principalement par la présence de toux, l'absence d'adénopathie et un début progressif. L'angine bactérienne quant à elle est souvent d'apparition brutale associée à de la fièvre et parfois des nausées. Cependant, on notera une absence de toux et d'obstruction nasale (32).

Le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) est le germe le plus fréquent.

#### **2.1.2. Traitement de l'angine chez l'adulte et l'enfant**

Ci-dessous, dans le Tableau 1 nous détaillerons la prise en charge de l'angine bactérienne : traitement de 1<sup>ère</sup> intention, en cas d'allergie bénigne à la pénicilline et en cas de contre-indication aux bêta-lactamines.

Le traitement de l'angine bactérienne est conditionné par la réalisation d'un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) positif qui permet de détecter le streptocoque du groupe A, nous y reviendrons dans le chapitre 3.4.1.

Tableau 1: Prise en charge des angines bactériennes chez l'adulte et l'enfant (32)

| Si TDR positif                       | 1 ère intention   | En cas d'allergie bénigne à la pénicilline  | En cas de contre-indication aux bêta-lactamines                   |  |
|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Traitement chez un adulte            | Amoxicilline Per os (PO) 1g<br>2x/j pendant 6 jours   | Céfuroxime-Axétil PO 250 mg 2x/j pendant 4 jours<br>Cefpodoxime-proxétil PO 100 mg 2x/j pendant 5 jours | Azithromycine PO 500 mg<br>1x/j pendant 3 jours                   | L'amoxicilline est le choix privilégié mais s'il y a une indisponibilité, choisir l'azithromycine car la durée de prescription est brève |
| Traitement chez un enfant > 3 ans    | Amoxicilline PO 50mg/kg/j en 2 prises quotidiennes pendant 6 jours                              | Cefpodoxime-proxétil PO 8mg/kg/j en 2 prises quotidiennes pendant 5 jours                               | Azithromycine PO 20mg/kg/j en 1 prise quotidienne pendant 3 jours |  |
| Traitement chez un enfant de < 3 ans | Chez l'enfant de moins de 3 ans, l'angine bactérienne est rare, il n'y a donc pas de traitement |   |   |  |

## 2.2. L'otite

### 2.2.1. Définition

L'otite est une inflammation ou une infection du conduit auditif ou de l'oreille moyenne. Elle provoque des douleurs vives et lancinantes avec parfois des bourdonnements de l'oreille provoquant une baisse de l'audition, maux de tête et

parfois de la fièvre (33). Il faut noter que le risque de complications infectieuses graves est plus important avant l'âge de 2 ans. Il existe plusieurs types d'otites :

- L'otite congestive qui est pour la plupart du temps virale, elle ne nécessite pas d'antibiotique.
- L'otite purulente qui est d'origine bactérienne (*Pneumocoques*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*).
- L'otite externe ne nécessite pas d'antibiotiques.

### 2.2.2. Traitement de l'otite chez l'adulte

Ci-dessous, le Tableau 2 pour la prise en charge de l'otite chez l'adulte.

On notera que si le patient est peu symptomatique, on peut éviter la prise d'antibiotique.

Tableau 2: Prise en charge de l'otite chez l'adulte (34)

|                                 | <b>1ère intention</b>  | <b>En cas d'allergie bénigne à la pénicilline</b>   | <b>En cas de contre-indication aux bêta-lactamines</b>  | <b>Informations complémentaires</b>     |
|---------------------------------|--|---|---|---|
| <b>Traitement chez l'adulte</b> | Amoxicilline PO : 3g par jour en 2 à 3 prises quotidiennes pendant 5 jours | Céfuroxime-axétil PO 250 mg 2x/j pendant 5 jours<br>Cefpodoxime-proxétil PO 200 mg 2x/j pendant 5 jours | Pristinamycine PO : 1g 2 fois par jour pendant 5 jours<br>Cotrimoxazole PO : 800 mg/160 mg 2x/j pendant 5 jours | <b>Si échec à 72h : Avis spécialisé</b> |

### 2.2.3. Traitement de l'otite chez l'enfant

La prise en charge de l'otite chez l'enfant est résumée dans le Tableau 3.

On notera qu'une otite sur un enfant de moins de 3 mois nécessite un avis d'urgence par un spécialiste.

Tableau 3: Prise en charge de l'otite bactérienne chez l'enfant (35)

SMX : sulfaméthoxazole TMP : Triméthoprime

|   | <b>1 ère intention</b>   | <b>En cas d'allergie<br/>bénigne à la pénicilline</b>            | <b>En cas de contre-<br/>indication aux bêta-<br/>lactamines</b>                 | <b>Informations<br/>complémentaires</b>  |
|---|--|--|--|--|
| <b>Traitement chez l'enfant<br/>de 3 mois à 2 ans</b> | Amoxicilline PO :<br>80mg/kg/j en 2 prises<br>pendant 10j  | Cefpodoxime-proxétil<br>PO : 8mg/kg/j en 2 prises<br>pendant 10j | Cotrimoxazole PO : SMX<br>30mg/kg/j + TMP<br>6mg/kg/j en 2 prises<br>pendant 10j | Si syndrome otite-<br>conjonctivite, on s'oriente vers<br>le germe de <i>Haemophilus<br/>influenzae</i> : Amoxicilline-acide<br>clavulanique PO : 1 dose-<br>poids 3x/jour pendant 10j<br><br><b>Si échec à 72h : Avis<br/>spécialisé</b>  |
| <b>Traitement chez l'enfant<br/>de &gt; 2 ans</b>     | Si peu de symptômes :<br>abstention thérapeutique<br>possible avec une<br>réévaluation clinique à<br>48-72h<br><br>Si symptômes bruyants :<br>traitement antibiotique<br>d'emblée avec<br>Amoxicilline 80mg/kg/j<br>en 2 prises pendant 5j | Cefpodoxime-proxétil<br>PO : 8mg/kg/j en 2 prises<br>pendant 5j  | Cotrimoxazole PO : SMX<br>30mg/kg/j + TMP<br>6mg/kg/j en 2 prises<br>pendant 10j | Si syndrome otite-<br>conjonctivite, on s'oriente vers<br>le germe de <i>Haemophilus<br/>influenzae</i> : Amoxicilline-acide<br>clavulanique PO : 1 dose-poids<br>3x/jour pendant 5j<br><br>Si otorrhée ou otite<br>récurrente (= récurrence des<br>symptômes plus de 4 jours<br>après l'arrêt des traitements<br>antibiotiques)<br><br>Amoxicilline PO : 80mg/kg/j<br>en 2 prises pendant 10j |

### 2.3. Les sinusites

Ce sont des inflammations des sinus de la face et elles font souvent suite à une rhinopharyngite. L'infection se caractérise par la sécrétion d'un mucus par la muqueuse des sinus pouvant provoquer une congestion nasale, une sensation de pesanteur sous les yeux et derrière les pommettes, des maux de tête, fièvre et parfois de la toux (36).

Les germes les plus fréquents sont les virus. Pour les bactéries, on retrouve le pneumocoque, *Haemophilus Influenzae*, streptocoque, *Staphylococcus aureus*.

Chez l'enfant, les sinusites sont :

- Ethmoïdales surtout entre 6 mois et 5 ans.
- Maxillaires à partir de 3 ans.
- Sphénoïdales à partir de 4-5 ans.
- Frontales à partir de 7 ans.

Cependant, lors d'une sinusite bactérienne, au moins deux des trois critères suivants sont nécessaires afin d'entamer une cure d'antibiothérapie :

- Augmentation de la rhinorrhée et caractère continu de la purulence.
- Persistance ou augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomatique pendant au moins 48 heures.
- Caractère unilatéral de la douleur ou augmentation quand la tête est penchée avec un caractère pulsatile.

### 2.3.1. Traitement de la sinusite chez l'adulte

Ci-dessous, dans le Tableau 4 nous verrons la prise en charge des sinusites chez l'adulte.

Tableau 4: Prise en charge de la sinusite bactérienne chez l'adulte (37)

|  | <b>1 ère intention</b>   | <b>En cas d'allergie<br/>bénigne à la<br/>pénicilline</b>   | <b>En cas de contre-<br/>indications aux<br/>bêta-lactamines ou<br/>sinusite grave</b>     |  |
|--|--|---|--|--|
| <b>Traitement de la sinusite<br/>maxillaire chez l'adulte</b>                        | Amoxicilline PO : 1g 3x/j pendant 7j<br><br>Si unilatéral et infection dentaire<br>homolatérale supérieure :<br>Amoxicilline-acide clavulanique PO :<br>1g 3x/j pendant 7j | Céfuroxime-axétil PO<br>250 mg 2x/j pendant<br>5j<br><br>Cefpodoxime-proxétil<br>PO : 200 mg 2x/j<br>pendant 5j | Pristinamycine PO : 1g<br>2x/j pendant 4j  | En cas d'échec, après<br>une documentation<br>bactériologique et/ou<br>radiologique :<br><br>Amoxicilline-Acide<br>clavulanique PO : 1g<br>3x/j pendant 7j |
| <b>Traitement de la sinusite frontale,<br/>ethmoïdale, sphénoïdale chez l'adulte</b> | Amoxicilline-acide clavulanique PO :<br>1g 3x/j pendant 7j   | Céfuroxime-axétil PO<br>250 mg 2x/j pendant<br>5j<br><br>Cefpodoxime-proxétil<br>PO : 200 mg 2x/j<br>pendant 5j | Levofloxacin PO 500<br>mg 1x/j pendant 5j<br><br>Moxifloxacin PO 400<br>mg 2x/j pendant 5j |  |

### 2.3.2. Traitement de la sinusite chez l'enfant

Ci-dessous, le Tableau 5 présente la prise en charge des sinusites bactériennes chez l'enfant.

Tableau 5: Prise en charge de la sinusite bactérienne chez l'enfant (38)

SMX : Sulfaméthoxazole TMP : Triméthoprime

|   | <b>1 ère intention</b>   | <b>En cas d'allergie<br/>bénigne à la<br/>pénicilline</b>                    | <b>En cas de contre-<br/>indications aux<br/>bêta-lactamines</b>  |  |
|---|--|--|---|--|
| <b>Traitement de la sinusite<br/>maxillaire chez l'enfant</b>   | Amoxicilline PO : 80 mg/kg/j en 2<br>à 3 prises/j pendant 10j<br><br>En cas de sinusite d'origine<br>dentaire : Amox-acide<br>clavulanique PO : 80 mg/kg/j soit<br>une dose-poids 3x/j pendant 10j | Cefpodoxime-proxétil<br>PO : 8mg/kg/j en 2<br>prises par jour<br>pendant 10j | Enfant de < 6 ans :<br><br>Cotrimoxazole PO :<br>SMX 30 mg/kg/j + TMP<br>6 mg/kg/j en 2 prises<br>pendant 10j | <b>En cas d'échec, il est<br/>nécessaire d'avoir<br/>un avis spécialisé</b>  |
| <b>Traitement de la sinusite<br/>frontale</b>   | Amoxicilline : 80 mg/kg/j en 2 à 3<br>prises pendant 10j   | Cefpodoxime-proxétil<br>PO : 8mg/kg/j en 2<br>prises pendant 10j             | Enfant > 6 ans :<br>Pristinamycine PO : 50<br>mg/kg/j en 2 prises<br>pendant 10j                              | <b>En cas de sinusite<br/>grave à risque de<br/>complications, une<br/>hospitalisation en<br/>urgence est<br/>nécessaire</b> |
| <b>Pour une sinusite ethmoïdale ou sphénoïdale ou frontale compliquée, il est nécessaire d'avoir un avis<br/>spécialisé en urgence.</b> |  |  |   |  |

#### 2.4. Les infections urinaires

L'urine est stérile grâce à son pH, sa concentration en urée, son osmolarité et sa concentration en ammoniacque. Lors de l'agression du tissu urinaire par des micro-organismes, cet équilibre est altéré provoquant une infection urinaire. On retrouve dans les urines des germes qui sont responsables de douleurs et de brûlures à la miction. Ces infections sont aussi responsables de pollakiurie (39). On distingue plusieurs types d'infections urinaires que nous allons détailler.

### 2.4.1. Bactériurie asymptomatique

On la définit comme une colonisation urinaire de micro-organismes sans que ces derniers ne déclenchent de symptômes. Il n'y a pas de seuil de bactériurie sauf chez la femme enceinte où celui-ci doit être supérieur ou égal à  $10^5$  UFC/mL.

On ne fera un dépistage et un traitement que dans deux cas de figure : à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse et en cas de procédure urologique invasive et programmée. Dans ces deux cas, le risque de développer une pyélonéphrite aiguë est d'autant plus important.

Une fois le traitement réalisé, il sera nécessaire de faire un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) de contrôle 8 à 10 jours après le traitement ainsi qu'un ECBU mensuel tout au long de la grossesse.

Ci-dessous le Tableau 6 concernant la prise en charge des bactériuries asymptomatiques chez la femme enceinte.

Tableau 6: Prise en charge de la bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte (39)

| <b>Traitement à adapter à l'antibiogramme</b> | <b>Antibiotiques</b>   |
|---|--|
| <b>1ère intention</b>                         | Amoxicilline PO : 1g 3x/j 7 jours  |
| <b>2ème intention</b>                         | Pivmécillinam PO : 400 mg 2x/j pendant 7 jours   |
| <b>3ème intention</b>                         | Fosfomycine PO : 1 sachet en prise unique  |
| <b>4ème intention</b>                         | Triméthoprim PO (CI 1 <sup>er</sup> trimestre) : 300 mg/j pendant 7 jours  |
| <b>5 ème intention</b>                        | Nitrofurantoïne PO : 100 mg/j pendant 7 jours<br>Ou Cotrimoxazole (CI 1 <sup>er</sup> trimestre) : 800 mg/160mg 2x/j pendant 7 jours<br>Ou Amoxicilline-acide clavulanique : 1g 3x/j pendant 7 jours |



## 2.4.2. La cystite

Les signes cliniques de la cystite sont des brûlures mictionnelles notamment à la fin, une impériosité, une pollakiurie et parfois une pesanteur au niveau gastrique (40).

Dans 80 % des cas, le germe responsable des cystites est *Escherichia coli*. Selon les facteurs de risque de complications, le traitement antibiotique ne sera pas le même selon les patientes (41).

Voici les facteurs de risque :

- La grossesse.
- Les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire.
- Une insuffisance rénale chronique sévère avec une clairance rénale <30mL/min.
- Une immunodépression grave.
- Âge supérieur à 75 ans ou supérieur à 65 ans si c'est une personne fragile (perte de poids, endurance faible, fatigue...).

On définit trois types de cystite :

- Cystite aiguë simple lorsque l'on n'a aucun facteur de risque de complications.
- Cystite aiguë à risque de complications lorsque l'on a au moins un facteur de risque de complications.
- Cystites récidivantes : lorsque l'on a au moins 4 épisodes de cystite sur 12 mois consécutifs.

Nous allons détailler sur différents tableaux, la prise en charge des différentes cystites.

Pour la cystite aiguë simple (Tableau 7), le diagnostic est clinique et seule la bandelette urinaire est recommandée.

Tableau 7: Prise en charge d'une cystite aiguë simple chez la femme (41)

|  |  |
|--|--|
| <b>Cystite simple</b> : L'amélioration est rapide, en général sous 48h et il n'est donc pas nécessaire de réévaluer. |  |
| <b>En cas d'échec au bout 72h, avec des symptômes persistants un ECBU devra être réalisé</b>                         |  |
| <b>1ère intention médicamenteuse</b>   | Fosfomycine trométamol PO : 3g en prise unique |
| <b>2ème intention médicamenteuse</b>   | Pivmécillinam PO : 400 mg 2x/j pendant 3 jours |

Pour une cystite chez une femme présentant au moins 1 facteur de risque, il faudra réaliser une bandelette urinaire et en cas de positivité, un ECBU. L'ECBU est caractérisé de positif si :

- Leucocyturie  $\geq 10^4$ /mL et bactériurie  $\geq 10^3$  UFC/mL pour *E.coli* et *Staphylococcus saprophyticus*.
- Bactériurie  $\geq 10^4$  UFC/mL pour les autres bactéries.

Dans l'idéal, si c'est possible, il faut différer la prise d'antibiotique en probabiliste pour ne prescrire que l'antibiotique adapté à l'antibiogramme. Effectivement, le risque de résistance étant important dans cette population, il vaut mieux éviter les antibiotiques à large spectre même pour une courte durée. Ci-dessous le Tableau 8 présente la prise en charge des cystites avec un facteur de risque.

Tableau 8: Prise en charge des cystites chez les femmes présentant un facteur de risque (41)

| <b>Cystite avec 1 facteur de risque</b>  |   |
|--|---|
| Un ECBU de contrôle suite au traitement est non recommandé sauf s'il y a une évolution défavorable   |   |
| <b>Traitement différé à privilégier et adapté à l'antibiogramme (dans l'ordre de préférence)</b>   | 1ère intention : Amoxicilline PO : 1g 3x/j pendant 7 jours        |
|  | 2ème intention : Pivmécillinam PO : 400 mg 2x/j pendant 7 jours   |
|  | 3ème intention : Nitrofurantoïne PO : 100 mg 3x/j pendant 7 jours |
| <b>Si le traitement différé est impossible, on ira vers une antibiothérapie probabiliste qui sera adaptée en fonction de l'antibiogramme</b> | 1ère intention : Nitrofurantoïne PO : 100 mg 3x/j pendant 7 jours |
|  | 2ème intention : Fosfomycine trométamol : 3g en prise unique      |

Dans le cas d'une cystite récidivante avec au moins 4 épisodes par an, l'ECBU sera recommandé d'emblée. Par la suite la prise en charge médicamenteuse sera la même que celle d'une cystite. Il faut veiller à ne pas utiliser tout le temps la même molécule, notamment la furadantine qui peut entraîner une toxicité s'il y a des administrations fréquentes.

Dans les cas où des femmes ont au moins un épisode de cystite par mois, il est intéressant d'envisager une antibioprophylaxie (Tableau 9) pour éviter les récurrences après s'être assuré qu'il n'y a pas d'anomalie organique ou physiologique.

Tableau 9: Antibioprophylaxie pour les femmes ayant au moins un épisode par mois de cystite (41) (42)

| <b>Antibioprophylaxie</b> |  |
|---------------------------|--|
| <b>1ère intention</b>     | Fosfomycine-trométamol PO : 3g soit 1 sachet tous les 7 jours maximum ou dans les 2 heures précédant les rapports sexuels si ce sont des cystites liées aux rapports sexuels |
|                           | Triméthoprimine PO : 150 mg par jour au coucher ou dans les 2 heures précédant les rapports sexuels si ce sont des cystites liées aux rapports sexuels                       |
| <b>2ème intention</b>     | Cotrimoxazole PO : 400 mg/80 mg 1x/j ou dans les 2 heures précédant les rapports sexuels si ce sont des cystites liées à des rapports sexuels                                |

### 2.4.3. Règles hygiéno-diététiques pour prévenir les cystites

Il est nécessaire de faire un rappel des règles hygiéno-diététiques pour limiter le plus possible les cystites (42).

- Boire de l'eau en quantité suffisante.
- Ne pas se retenir d'aller aux toilettes.
- Réguler le transit intestinal.
- Ne plus utiliser de spermicides (43).
- Proposer la canneberge en prévention à la dose d'au moins de 36 mg/prise deux fois par jour (44).
- Appliquer localement chez la femme ménopausée des oestrogènes (45).

### 2.5. La rhinopharyngite

Elle se définit comme une inflammation de l'étage supérieur du pharynx.

Les principaux symptômes de la rhinopharyngite aiguë sont l'obstruction nasale, la rhinorrhée, la toux et l'otalgie (46).

Selon les recommandations officielles, cette infection est virale dans la plupart des cas et rarement bactérienne. Il n'est donc pas nécessaire de prescrire des antibiotiques que ce soit chez l'enfant ou l'adulte (47) (48). Il est seulement conseillé un traitement symptomatique :

- Le lavage des fosses nasales avec des solutions salines.
- La prise de paracétamol pour la douleur et/ou la fièvre (49).

## **3. La résistance bactérienne**

### 3.1. Définition et généralités

Selon le dictionnaire de l'Académie de Pharmacie, l'antibiorésistance est « un phénomène naturel ou acquis de défense des bactéries vis-à-vis des antibiotiques.

Elle résulte de la constitution génétique de la bactérie ou de son métabolisme. Les bactéries auparavant sensibles à l'antibiotique ne sont plus détruites ou leur multiplication n'est plus arrêtée. Cette résistance des bactéries remet en question l'efficacité des traitements antibiotiques tant chez l'Homme que chez l'animal. » (50). On pourrait aussi la définir comme une bactérie n'ayant plus de croissance inhibée sous l'effet de l'antibiotique après administration du médicament aux posologies usuelles recommandées (51).

Il existe deux types de résistance : la résistance naturelle et acquise.

### 3.2. Résistance naturelle

C'est une caractéristique propre à une espèce ou à un genre qui ne la rend pas sensible naturellement à certains antibiotiques. Cette résistance est inscrite dans le code génétique, sur le chromosome et donc sa transmission est assurée à la descendance lors de la division cellulaire (50) : c'est la transmission verticale<sup>4</sup> (52).

Autrement dit, c'est un marqueur d'identification du phénotype de la bactérie. Cette résistance est connue depuis des années et c'est ce qui permet de guider le choix de prescription pour une infection bactérienne donnée. On remarque que chaque classe d'antibiotiques a donc un spectre d'action bien défini (Cf Annexe 3).

Par exemple, les bactéries à Gram négatif (Figure 2) ont une membrane externe les rendant naturellement résistantes aux glycopeptides, antibiotiques de grande taille ne pouvant franchir les porines. Il en résulte une impossibilité pour les antibiotiques d'aller sur leur site d'action.

---

4 Transmission verticale : C'est le transfert des gènes du parent à sa descendance

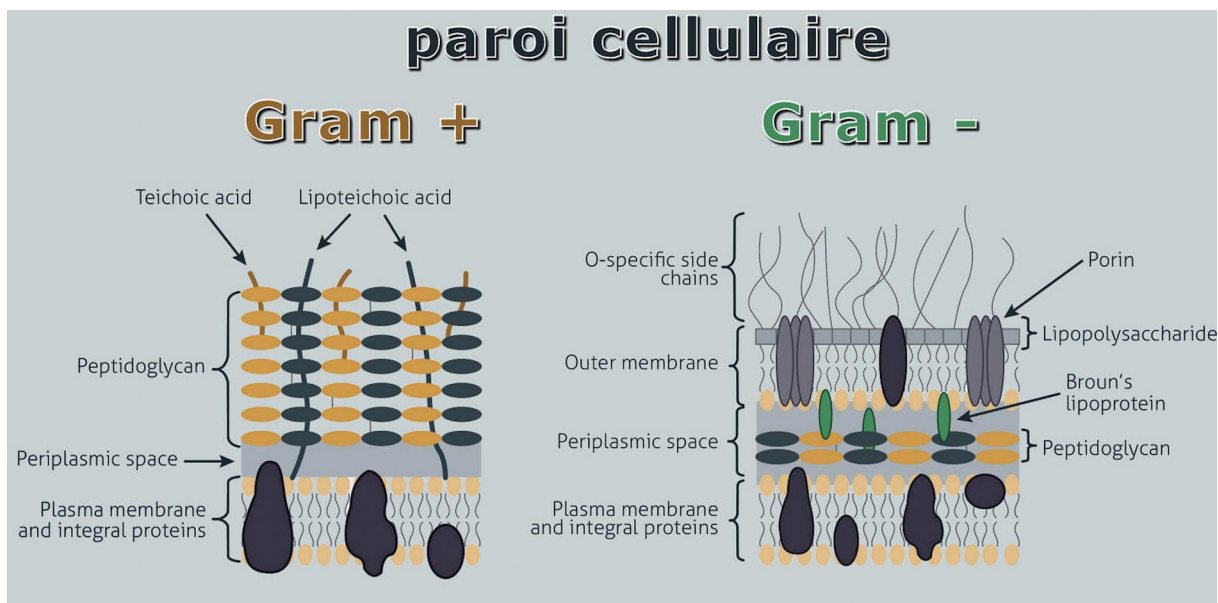


Figure 2: Structure des parois bactériennes des bactéries Gram + et Gram -

### 3.3. Résistance acquise

C'est celle que l'on redoute le plus, car elle est souvent due à l'utilisation massive et inadaptée des antibiotiques.

Elle ne va concerner qu'une proportion d'une espèce donnée, sa transmission peut-être horizontale<sup>5</sup>. Ces résistances s'acquièrent car des mécanismes, sous forme de modification du matériel génétique, se mettent en place. Ces derniers résultent soit de mutations chromosomiques sur des gènes déjà existants soit de l'acquisition fréquente de petits brins d'ADN circulaire, aussi appelés des plasmides qui se transmettent de bactérie à bactérie ou par des éléments génétiques mobiles (53).

Les résistances par acquisition d'un plasmide représentent 80 % des résistances acquises chez les Gram-. La transmission de ces mécanismes se déroule d'une souche à une autre ou d'une espèce à une autre, ce qui à terme peut entraîner l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistance au sein d'une même bactérie. Les conséquences peuvent être dramatiques, car on atteint parfois le stade

5 Transmission horizontale : C'est le transfert de gènes entre des bactéries non apparentées. Plus largement, on peut aussi la définir comme le transfert de maladie/infection par un contact avec un individu infecté

d'impasse thérapeutique où plus aucun antibiotique ne peut fonctionner. La Figure 3 (53) représente l'apparition des résistances des bactéries aux antibiotiques depuis 1920 jusqu'à aujourd'hui.

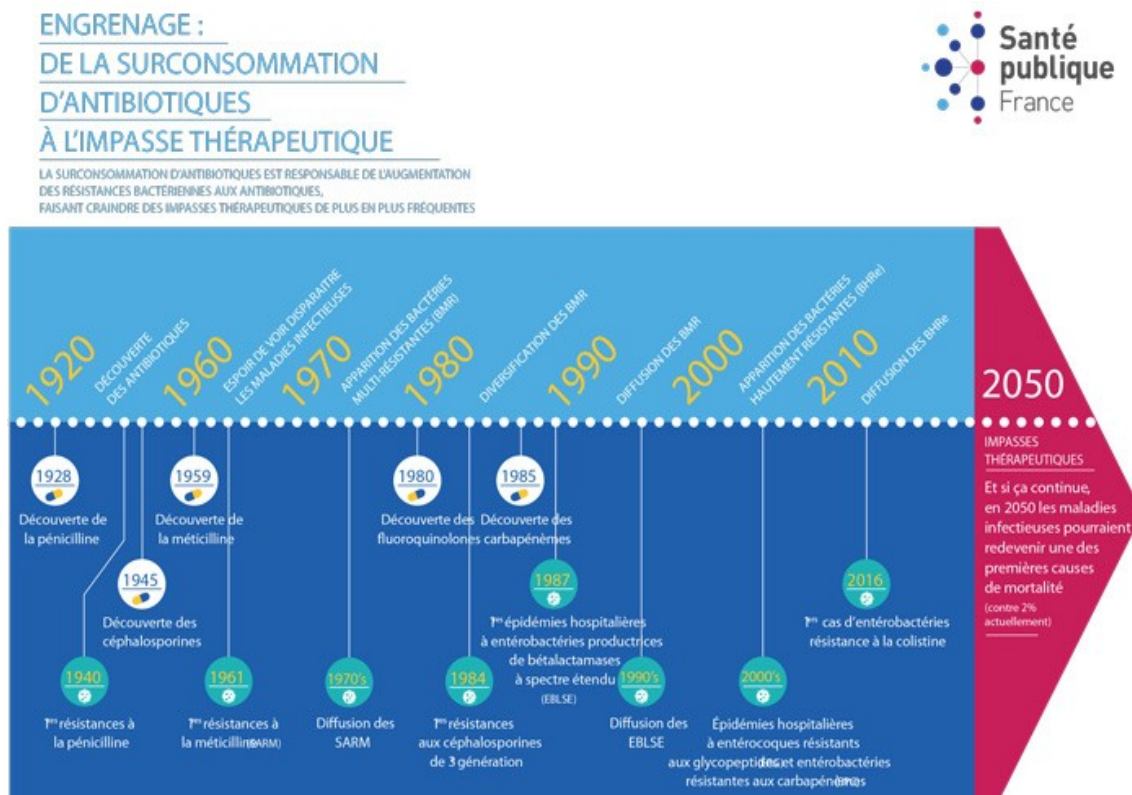


Figure 3: De la surconsommation d'antibiotique à l'impasse thérapeutique

### 3.4. Support génétique de la résistance

#### La résistance chromosomique :

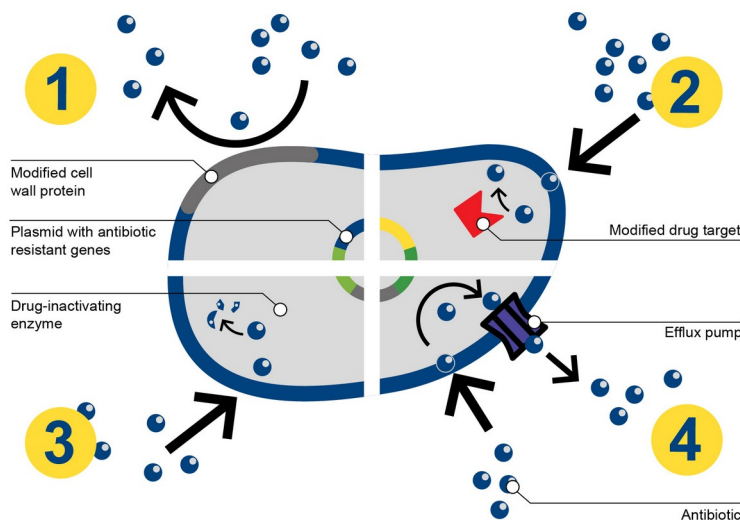
Cette dernière résulte d'une mutation. Elle se révèle lorsqu'un antibiotique est utilisé, car il va sélectionner les bactéries mutantes résistantes et détruire les bactéries sensibles. Ces résistances permettent de justifier notamment l'association de deux antibiotiques pour traiter une infection. Car même si cet événement est un phénomène aléatoire, la mutation reste transmissible à la descendance (52).

## La résistance extra-chromosomique :

On l'appelle également la résistance plasmidique car elle s'explique par la synthèse de protéines additionnelles et non par une modification des protéines déjà existantes dans la bactérie.

Certains plasmides porteurs de gènes de résistance ont la qualité d'être mobilisables, ce qui va permettre plus facilement une dissémination de la résistance au sein des populations bactériennes. Elles ne sont pas acquises par l'utilisation des antibiotiques qui, eux, permettent de sélectionner les bactéries porteuses de résistance (52).

Ci-dessous la Figure 4 (54) montre les différents mécanismes de résistance que les bactéries peuvent développer que nous détaillerons par la suite.



### Resistance mechanisms : how do bacteria resist antibiotics?

- 1. Impermeable barrier:** the bacterial cell membrane develops an impermeable barrier which blocks antibiotics.
- 2. Target modification:** modification of components of the bacteria which are targeted by the antibiotic, meaning the antibiotic can no longer bind properly to its target in order to destroy the bacteria.
- 3. Antibiotic modification:** the cell produces substances (usually a protein called an "enzyme") that inactivate the antibiotic before it can harm the bacteria.
- 4. Efflux pump mechanism:** the antibiotic is actively pumped out of the bacteria so that it cannot harm the bacteria.

Figure 4: Mécanismes de résistance aux antibiotiques



### 3.4.1. Production d'enzymes modifiant ou détruisant l'antibiotique

On y trouve notamment la production de bêta-lactamases, des enzymes, qui ont pour fonction d'inactiver une bêta-lactamine. Elles vont ouvrir le cycle bêta-lactamine constituant la structure de l'antibiotique. Il existe une multitude de bêta-lactamases, elles sont classées en 3 groupes (55).

- Classe A : Elle regroupe les pénicillinases et ce sont les plus courantes chez les bactéries Gram négatif comme *E.coli*. Elles sont actives sur les pénicillines G et les céphalosporines.
- Classe B : Elle comprend les métallo- $\beta$ -lactamases, structurellement différentes des autres classes. Elles possèdent des ions zinc qui entraînent plus facilement leur inhibition par des agents chélatants. Elles ont un spectre d'action assez large en inhibant tous les antibiotiques à noyaux bêta-lactame (pénicilline, céphalosporine et carbapénème) à l'exception des monobactames. Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), ici par exemple, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sont un problème en santé publique car les antibiotiques de la classe des carbapénèmes sont utilisés dans les infections graves en dernier recours.
- Classe C : Elle est également connue sous le nom de céphalosporinase qui a une activité étendue sur les céphalosporines. Elle est spécialisée dans l'hydrolyse des céphalosporines. Elle est généralement résistante à l'inhibition par les inhibiteurs de bêta-lactamases.

Plusieurs bactéries sont responsables de la production de ces bêta-lactamases comme *Staphylococcus aureus*, *Hameophilus Influenzae*, *Escherichia coli* (56).

### 3.4.2. Modification de la cible de l'antibiotique

C'est ce qui se passe notamment avec la modification des PLP. Les PLP sont les « protéines liant la pénicilline » qui ont pour rôle de catalyser l'étape terminale de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi bactérienne). Ces PLP sont la cible des bêta-

lactamines, car ces dernières se fixent sur les PLP afin d'empêcher la synthèse du peptidoglycane. On observe trois mécanismes :

- Diminution de l'affinité des PLP pour les bêta-lactamines.
- Augmentation de la synthèse des PLP existantes avec une hyper-expression de ces dernières.
- Synthèse d'une ou de plusieurs nouvelles PLP insensibles aux bêta-lactamines notamment par l'intégration dans le chromosome du gène *mecA*. Par exemple, chez *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), on a une diminution de l'affinité des protéines de liaison des pénicillines pour les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines.

#### 3.4.3. Imperméabilisation de la membrane de la bactérie

La mutation qui opère ici affecte la structure des porines ou diminue leur synthèse, ce qui a pour conséquence la diminution de la pénétration de l'antibiotique au sein de la bactérie.

On observe également un efflux actif où une pompe au sein de la membrane bactérienne va être capable d'expulser l'antibiotique grâce à un canal. Ce mécanisme conduit à une diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique au sein de la bactérie.

Par exemple, c'est le cas pour l'imipénem qui n'est plus efficace sur *Pseudomonas aeruginosa* car cette dernière a modifié une porine sur sa membrane externe entraînant une impossibilité de passage de l'antibiotique (56).

## **4. Usage inadapté des antibiotiques**

Depuis la découverte des antibiotiques, leur consommation n'a cessé d'augmenter à la fois en santé humaine et chez l'animal notamment pour appuyer la croissance économique des pays.

Du fait de l'efficacité redoutable des antibiotiques, leur surutilisation répétée en santé humaine et animale a engendré une pression de sélection sur les populations

bactériennes provoquant l'apparition de souches résistantes. Par conséquent, la surconsommation est apparue comme un facteur accélérateur de l'émergence des résistances bactériennes.

Au fil du temps, les bactéries se sont dotées de systèmes de défense contre les antibiotiques notamment à cause de la mauvaise utilisation de ces derniers : des traitements trop courts ou trop longs, des posologies inadaptées, des indications non respectées.

Il y a encore quelques années, il n'y avait que des cas isolés alors qu'aujourd'hui, de nombreuses bactéries multirésistantes voir totorésistantes aux antibiotiques sont retrouvées (9).

#### 4.1. Émergence et propagation de la résistance

L'antibiorésistance est définie comme une « pandémie silencieuse » d'après le Professeur Jean-Yves Madec qui va « conduire à l'horizon 2050 à environ 10 millions de morts par an dans le monde, c'est-à-dire cinq fois plus qu'à l'heure actuelle » (57). C'est une menace croissante à l'échelle mondiale qui a et aura des conséquences dramatiques sur la santé publique.

##### 4.1.1. L'impact de la santé humaine sur la propagation des bactéries résistantes

La transmission des bactéries résistantes chez l'Homme se produit de la même manière que pour les bactéries non résistantes. Elle se fait principalement par contact croisé physique direct entre les individus, que cela soit entre humains, animaux ou par voie respiratoire ou par contact croisé indirect via un vecteur : objets, environnement, alimentation ou encore par un vecteur vivant tel qu'un moustique par exemple (58).

La transmission croisée est le mode de transmission le plus fréquent. On va avoir la dissémination d'une bactérie résistante d'une personne à une autre personne de façon indirecte via des matériaux contaminés, des surfaces contaminées ou directement via les humains ; par contact direct des mains avec une personne

porteuse (saine ou malade) ou par les sécrétions respiratoires émises lors de la parole et de la toux (59).

Les établissements de santé, notamment les hôpitaux, sont des lieux propices à la propagation des bactéries. Les résistances bactériennes peuvent se transmettre par contact direct entre patients, entre ces derniers et les visiteurs ou le personnel soignant ou encore par l'intermédiaire de surfaces et de dispositifs médicaux ayant déjà été contaminés (60). Les hôpitaux sont des endroits où les bactéries vont faire émerger plus facilement des mécanismes de résistance en réponse aux contraintes exercées par l'environnement : concentration élevée de patients vulnérables, utilisation fréquente d'antibiotiques (61).

Les échanges commerciaux, voyages, migrations humaines et animales sont responsables d'une amplification de ce phénomène. Il existe également une disparité des bactéries résistantes selon le pays notamment par rapport au niveau d'hygiène de la population, de son système de soins (62). Il en résulte qu'un voyageur pourra être contaminé via l'environnement, l'alimentation, l'eau lors de son voyage et propager la bactérie à son retour (63).

#### 4.1.2. L'impact du secteur de la santé animale sur la propagation des bactéries résistantes

Les bactéries résistantes peuvent également être transmises par le biais des animaux (63). Un animal de compagnie, qui porte une bactérie résistante, peut la transmettre à son propriétaire et vice-versa. Les animaux d'élevage jouent également un rôle important dans la transmission des bactéries résistantes, car ces dernières peuvent être transmises aux éleveurs ou aux vétérinaires lors des soins, mais aussi aux consommateurs via la viande crue ou insuffisamment cuite. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la moitié des antibiotiques produits dans le monde est destinée aux animaux. En Europe, depuis 2006, les antibiotiques sont interdits en santé vétérinaire comme facteurs de croissance contrairement aux Etats-Unis (64).

#### 4.1.3. L'impact du secteur environnemental sur la propagation des bactéries résistantes

La propagation des bactéries se produit dans l'environnement par le biais des excréments de leurs porteurs, qu'ils soient humains ou animaux. Les stations d'épuration ne parviennent pas à retenir totalement ces bactéries, ce qui entraîne leur présence dans les eaux de surface et les eaux souterraines (63).

Les techniques d'arrosage, d'irrigation et l'utilisation de la purine pour la fertilisation des champs peuvent également contribuer aux dépôts de ces bactéries sur des aliments d'origine végétale tels que les fruits, les légumes et les céréales.

De plus, l'environnement peut être contaminé par des résidus d'antibiotiques provenant de l'usage humain et animal.

Selon un rapport de la Fondation pour la Recherche sur la Biodiversité (FRB) publié en juin 2019, l'exposition environnementale à ces molécules, même à des concentrations inférieures aux concentrations cliniquement efficaces, a un impact sur la composition microbienne des environnements aquatiques (65).

Les effets observés sont de deux types :

- Effet direct : l'exposition aux antibiotiques entraîne la disparition de certaines populations bactériennes, ce qui modifie la structure et le fonctionnement des communautés bactériennes aquatiques.
- Effet indirect : grâce à l'évolution adaptative, on observe une augmentation du nombre de certaines bactéries au sein des écosystèmes aquatiques ; en particulier lors d'une exposition à des concentrations sublétales d'antibiotiques, c'est-à-dire 10 à 100 fois inférieures aux concentrations minimales inhibitrices cliniquement définies.

Trois voies d'entrée dans les eaux douces ont pu être identifiées :

- Les effluents des stations d'épuration des eaux usées.
- Les usines de produits chimiques.

- Les sites d'élevage, d'agriculture et d'aquaculture.

Ces effets sont potentialisés par la présence de biocides tels que les désinfectants, les métaux, les produits phytosanitaires et les microplastiques. Ils véhiculent dans l'environnement, via les eaux de surface, des antibiotiques et des gènes de résistance. Les antibiotiques ont donc un impact dans les eaux douces à la fois sur les communautés bactériennes naturelles et sur les organismes unicellulaires qui composent l'environnement.

Il faut également souligner que le changement climatique joue sur la dynamique de propagation des résistances à travers les différents écosystèmes. En France, les résultats des mesures de la qualité des eaux de surface en France, publiés par le portail Naiade, décrivent la présence d'antibiotiques tels que le sulfaméthoxazole, la clarithromycine et l'érythromycine (66) (67).

Cette surveillance est importante afin d'éviter le plus possible l'émergence des résistances et la destruction des écosystèmes, qui, *in fine*, peut avoir un réel impact sur la santé humaine.

#### 4.2. L'interconnexion des trois secteurs : Humains, Animaux et Environnement

Les pratiques hospitalières, vétérinaires, la médecine de ville et l'environnement sont toutes interconnectés dans cette dissémination des bactéries multirésistantes.

C'est de cette constatation qu'est née l'approche *One World, One Health* par l'OMS depuis le début des années 2000 afin de promouvoir une vision et une lutte globale contre les pathogènes résistants aux antimicrobiens. La Figure 5 illustre l'interconnexion entre les trois milieux (Humains, Environnement et Animaux). La prescription d'antibiotiques par les médecins pour la population, et par les vétérinaires pour les animaux domestiques et d'élevage, est le point de départ. La consommation d'antibiotiques entraîne la sélection de bactéries résistantes qui circulent entre les humains, mais aussi entre les humains et les animaux. Les déjections humaines contenant des bactéries résistantes ne sont pas entièrement traitées par les stations d'épuration, ce qui les dispersent dans les eaux de surface

(rivières, mers...). Une transmission entre les animaux domestiques et sauvages est également possible. Les bactéries résistantes se retrouvent dans les eaux qui sont elles-mêmes utilisées pour la pisciculture et l'agriculture. Les aliments peuvent donc se retrouver contaminés, puis ils pourront être consommés par la population. Ces aliments peuvent aussi être contaminés par les animaux d'élevage dont les déjections iront contaminer à leur tour les eaux souterraines utilisées pour les cultures ou directement déversées dans les rivières. Enfin, la mondialisation et la facilité des échanges entre les pays grâce aux transports aériens, maritimes et terrestres ont accéléré ces disséminations de bactéries résistantes à travers le monde.

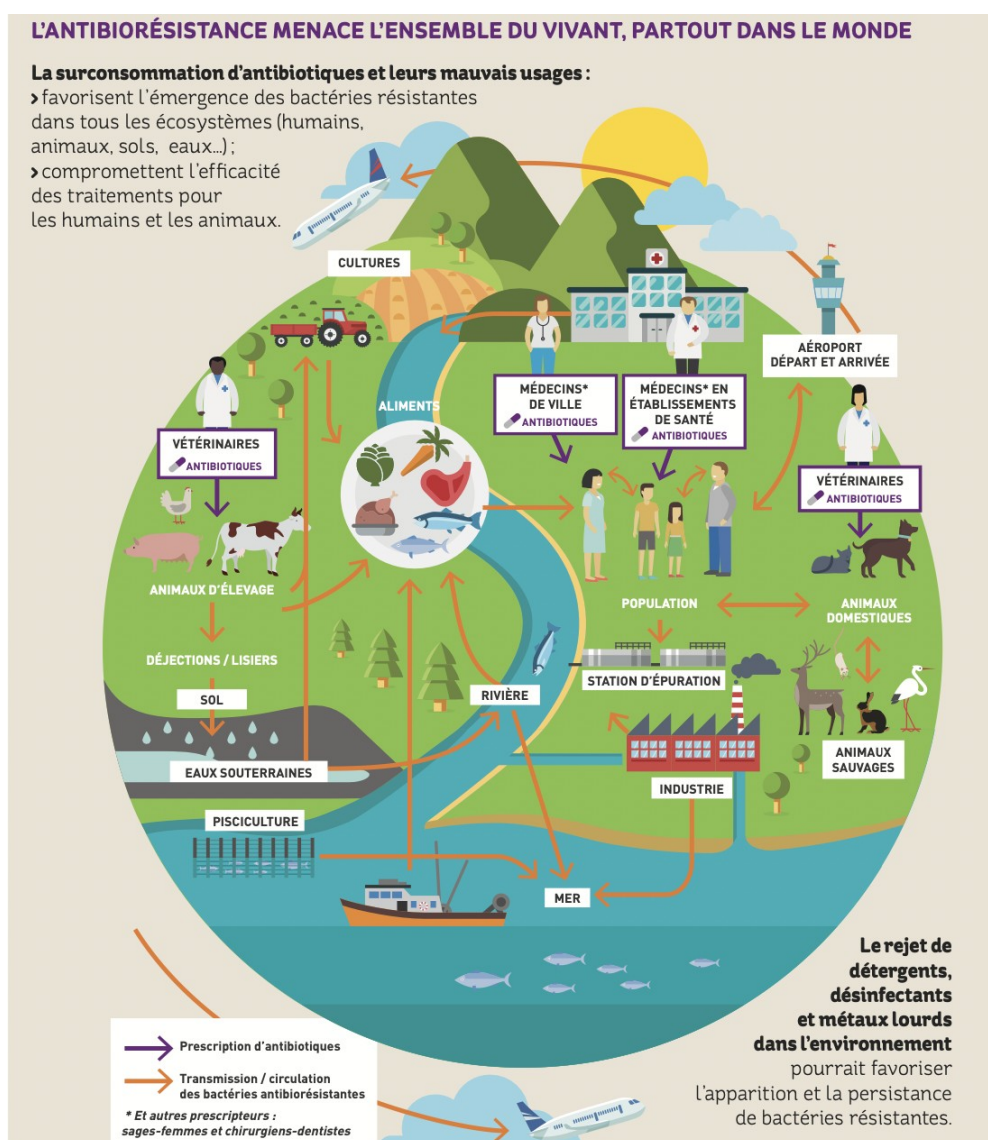


Figure 5: L'antibiorésistance menace l'ensemble du vivant : l'interconnexion entre Humains, Animaux et Environnement

## **II. Etat des lieux des consommations et de l'antibiorésistance**

### **1. La consommation des antibiotiques**

#### **1.1. En France**

Santé publique France publie en novembre 2022 une synthèse sur la « Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2011 à 2021 ». Pour détailler ces résultats, Santé publique France utilise deux indicateurs : la dose définie journalière et le nombre de prescriptions.

Avant de détailler la méthodologie utilisée pour traiter ces données, il est important d'évoquer ses limites.

Dans un premier temps, elle estime que l'ensemble des antibiotiques délivrés aux patients a été consommé, ce qui n'est pas forcément le cas.

Dans un second temps, elle ne prend en compte que les antibiotiques qui ont donné lieu à un remboursement par l'Assurance maladie alors que certains antibiotiques ne le sont pas.

Par conséquent, les analyses qui vont suivre ne reflètent qu'une partie de la consommation des antibiotiques en France.

##### **1.1.1. La dose définie journalière**

L'Assurance maladie a, pour cette synthèse, compilé le nombre de boîtes d'antibiotiques prescrites et remboursées à un patient grâce au Système National des Données de Santé (SNDS) ainsi que la nature de ces derniers.

Les données recueillies intègrent les prescriptions en médecine de ville ainsi que les prescriptions hospitalières délivrées par les officines de ville.

Ces chiffres ont été convertis en quantité de principe actif puis sont divisés par une « dose définie journalière » (DDJ) selon les recommandations de l'OMS.



La DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de 70 kilos dans l'indication principale de chaque antibiotique. Cela permet d'obtenir un indicateur exprimant le nombre de DDJ relatives à ces prescriptions et étant exprimé pour 1000 habitants et par jour (68). On notera qu'il n'existe pas de DDJ en pédiatrie donc il n'est pas possible de comparer les niveaux de consommation entre les adultes et les enfants.

Cependant, cet indicateur a ses limites. En effet, la valeur de la DDJ OMS est différente de la valeur des doses utilisées pour certains antibiotiques en France. C'est par exemple le cas pour l'amoxicilline qui a sa DDJ fixée à 1,5 gramme mais qui en pratique est inférieure aux doses recommandées en France, c'est-à-dire 2 à 3 grammes. De plus, on observe une évolution des prescriptions vers une augmentation des administrations des pénicillines à large spectre ayant pour finalité d'augmenter le nombre de DDJ d'amoxicilline consommé.

#### 1.1.2. Les prescriptions

L'indicateur repose sur le nombre total de prescriptions d'antibiotiques rapportées à 1000 habitants par an. Il faut noter que si deux antibiotiques sont prescrits sur une même ordonnance, on comptera deux prescriptions même si c'est pour un seul traitement (68).

#### 1.1.3. L'évolution des consommations entre 2011 et 2021

Globalement on observe une diminution régulière depuis 2011 jusqu'à un changement radical en 2020, expliqué par les périodes de confinement dues à la COVID-19. En 2019, la DDJ était de 22,5 pour 1000 habitants et par jour tandis qu'en 2020 elle tombe à 18,1 DDJ/1000 hab/j soit une progression de -4,4 DDJ/1000 hab/j (69). La Figure 6 montre bien cette rupture en 2020. Sur l'année 2021, la consommation connaît une légère hausse, mais elle reste toujours en dessous des consommations des années précédant 2020 notamment à cause des nouveaux confinements et des diminutions des consultations. *In fine*, cela a permis de diminuer les transmissions des épidémies saisonnières (gastroentérite, grippe, bronchite...).

De 2011 à 2021, le nombre de prescriptions/1000 hab/ an a également connu une légère diminution avant la rupture en 2020 expliquée par la pandémie.

Effectivement en 2019, on compte environ 920 prescriptions/1000 hab/an contre 704,6 prescriptions/1000 hab/an sur l'année 2021. Pendant les confinements successifs en 2020, ce nombre chute même à 663,5 prescriptions/1000 hab/an à cause de la diminution des consultations.

Cette augmentation en 2021 s'explique par les périodes de confinement plus courtes, et les règles de sortie assouplies avec la réouverture des commerces, restaurants et des écoles.

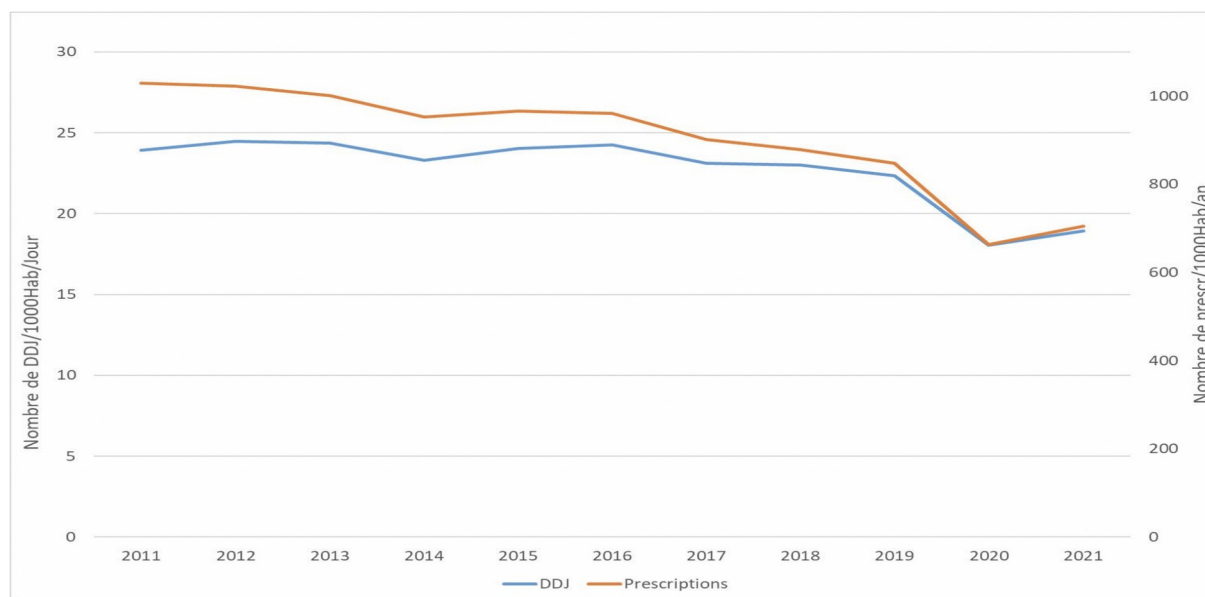


Figure 6: Evolution des consommations exprimées en DDJ/1000 hab/j et en nombre de prescriptions/1000 hab/an en France entre 2011-2021

La consommation est inégalement répartie selon les classes d'âge et le sexe. La consommation est plus importante lorsque l'âge augmente avec une différence entre les hommes et les femmes. En 2021, pour la classe des 80 ans et plus, on a chez les femmes 24 DDJ/1000hab/j contre 27 DDJ/1000hab/j chez les hommes. Tandis que la classe des 15-64 ans a une DDJ/1000hab/an à 22 dans la population des femmes contre 17 DDJ/1000hab/an chez les hommes. Cependant, si on compare par rapport au nombre de prescriptions dans la population des 80 ans et plus en 2021, les femmes ont une consommation plus importante, 1000 prescriptions/1000 hab/an contre 900 chez les hommes. Cela s'explique par les durées de prescription et/ou des posologies qui sont souvent plus importantes pour les hommes que pour les femmes, comme le montre la Figure 7 (69).

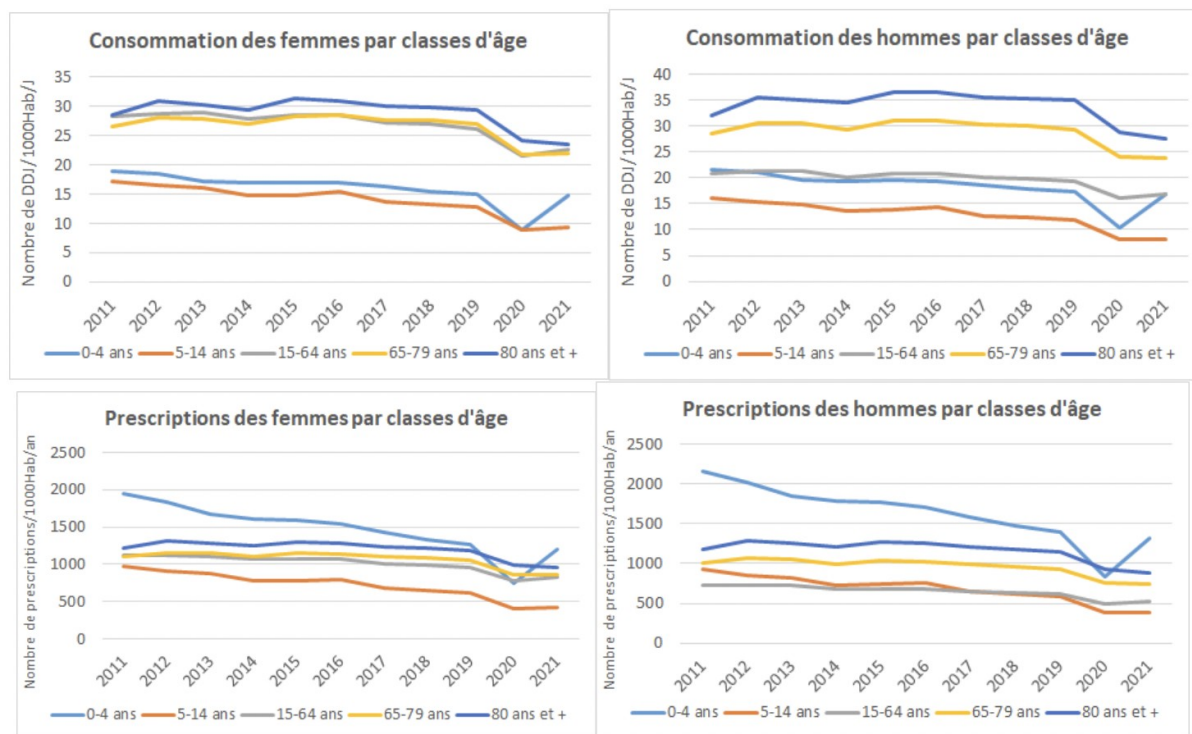


Figure 7: Consommation et prescription d'antibiotiques par sexe et par classes d'âge en France entre 2011 et 2021

La répartition de la consommation et des prescriptions diffèrent selon la classe d'antibiotiques étudiée. Au cours de la période 2011 à 2021, on observe une diminution pour la plupart des classes d'antibiotiques.

Dans le Tableau 10 on voit que les bêta-lactamines occupent une part prépondérante, leur consommation a augmenté, ici +14,9 % en 10 ans, notamment en raison du report des prescriptions des céphalosporines vers l'amoxicilline conformément aux recommandations de bon usage. Effectivement, l'utilisation des céphalosporines a diminué de 68,4 % en 10 ans.

D'autre part, on observe une augmentation de la consommation des sulfonamides avec le triméthoprime qui peut s'expliquer par son extension d'indication notamment dans des cas d'infections résistantes documentées.

On constate une divergence entre le Tableau 10 et le Tableau 11 dans la classe des autres antibactériens. La consommation des autres antibactériens en nombre de DDJ/1000hab/jour a diminué de 16,3 % tandis que le nombre de prescriptions/1000 hab/an de cette même classe augmente de 28,7 %. Cette différence peut s'expliquer

par le fait que cette classe contient la fosfomycine et la nitrofurantoïne et, conformément au respect des bonnes pratiques il y a eu des reports de prescription de la nitrofurantoïne vers la fosfomycine. Or la fosfomycine est un antibiotique monodose et donc sa prescription entraîne une faible augmentation de la DDJ /1000/hab contrairement à la nitrofurantoïne.

Un point positif est à souligner car en 10 ans la consommation de quinolones, classée comme antibiotique critique, est réduite de près de 50 % (69).

Tableau 10: Consommation par classes d'antibiotiques dans le secteur de ville en nombre de DDJ/1000 hab/jour en France entre 2011-2021

| CLASSE ATC | 2011                          | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | % 2021/2011 |        |
|------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|--------|
| J01A       | Tetracyclines                 | 3,12 | 3,21 | 3,3  | 3,03 | 3,12 | 3,06 | 2,97 | 2,9  | 2,78 | 2,61 | 2,77        | -11,2% |
| J01CA      | Penicillines à large spectre  | 5,82 | 6,36 | 6,83 | 6,8  | 7,37 | 7,99 | 8,06 | 8,46 | 8,54 | 6,18 | 6,69        | 14,9%  |
| J01CR      | Association de pénicillines   | 4,6  | 4,8  | 4,77 | 4,65 | 4,77 | 4,76 | 4,4  | 4,3  | 4,24 | 3,56 | 3,76        | -18,3% |
| J01D       | Autres bêta-lactamines        | 2,69 | 2,49 | 2,19 | 2,11 | 2,12 | 1,97 | 1,59 | 1,42 | 1,25 | 0,88 | 0,85        | -68,4% |
| J01E       | Sulfonamides & Trimethoprime  | 0,37 | 0,38 | 0,38 | 0,38 | 0,38 | 0,39 | 0,4  | 0,4  | 0,41 | 0,41 | 0,42        | 13,5%  |
| J01F       | Macrolides                    | 3,65 | 3,65 | 3,44 | 3,04 | 3,16 | 3,05 | 2,91 | 2,87 | 2,74 | 2,3  | 2,33        | -36,2% |
| J01M       | Quinolones                    | 1,88 | 1,88 | 1,81 | 1,71 | 1,61 | 1,52 | 1,38 | 1,29 | 1,1  | 0,95 | 0,94        | -50,0% |
| J01R       | Association d' antibacteriens | 0,82 | 0,82 | 0,78 | 0,74 | 0,7  | 0,69 | 0,66 | 0,62 | 0,58 | 0,53 | 0,52        | -36,6% |
| J01X       | Autres antibacteriens         | 0,49 | 0,44 | 0,44 | 0,41 | 0,44 | 0,45 | 0,42 | 0,43 | 0,43 | 0,36 | 0,41        | -16,3% |

Tableau 11: Prescriptions par classes d'antibiotiques dans le secteur de ville en prescriptions/1000 hab/an en France entre 2011-2021

| CLASSE ATC | 2011                          | 2012  | 2013  | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  | 2018  | 2019  | 2020  | 2021  | % 2021/2011 |        |
|------------|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|--------|
| J01A       | Tetracyclines                 | 48,53 | 48,29 | 48,75 | 46,57 | 44,92 | 43,7  | 41,94 | 40,66 | 39,78 | 38,17 | 40,35       | -16,9% |
| J01CA      | Penicillines à large spectre  | 243,2 | 260   | 275,3 | 272,2 | 289,2 | 307,9 | 305,8 | 313,8 | 314,2 | 221   | 246,5       | 1,4%   |
| J01CR      | Association de pénicillines   | 156,5 | 159,4 | 155,9 | 150,2 | 151,3 | 149,5 | 136,6 | 131,6 | 128,7 | 104,2 | 112,1       | -28,3% |
| J01D       | Autres bêta-lactamines        | 198,2 | 179,2 | 160   | 147,6 | 146,1 | 133,9 | 107,2 | 93,57 | 81,54 | 53,9  | 55,53       | -72,0% |
| J01E       | Sulfonamides & Trimethoprime  | 15,56 | 15,71 | 15,76 | 15,63 | 15,63 | 15,88 | 16,2  | 16,4  | 16,66 | 16,86 | 17,12       | 10,0%  |
| J01F       | Macrolides                    | 168,4 | 165,9 | 156,1 | 138,5 | 143,3 | 138,3 | 129,9 | 126,8 | 121,2 | 99,17 | 102,2       | -39,3% |
| J01M       | Quinolones                    | 84,19 | 83,5  | 79,8  | 74,19 | 68,9  | 63,77 | 56,36 | 51,85 | 42,09 | 34,98 | 34,53       | -59,0% |
| J01R       | Association d' antibacteriens | 46    | 45,68 | 42,85 | 40,48 | 38,36 | 37,54 | 35,53 | 33,2  | 30,91 | 27,69 | 27,07       | -41,2% |
| J01X       | Autres antibacteriens         | 48,28 | 48,13 | 50,34 | 52,4  | 55,53 | 58,51 | 60,38 | 61,77 | 64,06 | 59,88 | 62,14       | 28,7%  |

La consommation globale des antibiotiques diminue depuis ces dernières années avec une amélioration des prescriptions respectant davantage les recommandations. Cependant, la France reste toujours le 4ème pays européen le plus consommateur derrière la Grèce, la Roumanie et la Bulgarie (23).

## 1.2. En Europe

Selon les données du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), la France se classe 23<sup>ème</sup> sur 27 parmi les pays Européens sur la

consommation moyenne d'antibiotiques (70). Malgré une diminution ces dernières années, cette consommation reste 30% supérieure à la moyenne en Europe.

On observe que sur la période 2011-2020, la consommation globale d'antibiotiques chez l'homme dans l'Union Européenne a toutefois diminué de 23%, en particulier en 2020 pendant la pandémie de COVID-19. Cette baisse a été beaucoup plus importante dans le secteur agricole où la consommation a chuté de près de 43% en 9 ans (70).

D'après l'OMS, il y a une grande disparité selon les pays en Europe sur la consommation des antibiotiques. En 2019, la moyenne était de 17,9 DDJ pour 1000 habitants. Mais si on analyse par pays, les pays de l'Europe du Sud sont de plus gros consommateurs que les pays de l'Europe du Nord. A titre d'exemple, la Grèce avait la consommation la plus élevée en 2019 avec une DDJ de 38,4 contre 10,7 pour la Suède, pays le moins consommateur.

### 1.3. Au niveau mondial

D'après une étude Américaine publiée en 2018, la consommation des antibiotiques a augmenté de 39% entre 2000 et 2015 avec une DDJ/1000 hab/j passant de 11,3 à 15,7 (71). Si à l'échelle nationale notre consommation diminue, elle augmente dans d'autres pays. C'est le cas par exemple des pays émergents comme l'Afrique du Sud, la Chine, l'Inde qui ont vu leur système de santé évoluer avec un meilleur accès aux soins et aux médicaments. De plus, une partie de la population de ces pays voit ses revenus augmenter permettant de mieux se soigner (72).

En 2015, les pays aux revenus élevés les plus consommateurs d'antibiotiques étaient les Etats-Unis, la France, l'Italie tandis que dans les pays aux revenus faibles ou intermédiaires, la Chine, l'Inde et le Pakistan étaient à la tête du classement. Effectivement, entre 2000 et 2015, la Chine est passée de 5,1 à 8,4 DDJ/1000hab/j l'Inde de 8,2 à 13,6 DDJ/1000 hab/j et le Pakistan de 16,2 à 19,6 DDJ/1000hab/j (71).

## **2. État des lieux de l'antibiorésistance**

Malgré une diminution de la consommation d'antibiotiques, les efforts restent insuffisants. Paradoxalement, la résistance aux antimicrobiens n'a fait que croître et de plus en plus de bactéries ne sont plus sensibles aux antibiotiques dont nous disposons.

Depuis 2015, un concept de l'OMS, « One Health » élargit les actions déjà mises en œuvre depuis 2001 par les plans nationaux. Ces derniers ont pour but de préserver l'efficacité des antibiotiques en santé humaine. Parallèlement, en France depuis 2012 les plans Ecoantibio 1 et 2 visent à réguler l'utilisation des antibiotiques en santé animale. Actuellement, 95 % des utilisations d'antibiotiques chez les animaux sont destinées à la consommation humaine, ce qui est inquiétant car il est maintenant établi que la propagation se fait entre animaux, humains et environnement (66).

### **2.1. Quelques chiffres sur l'antibiorésistance**

En France, ce sont 125 000 patients qui, chaque année, développent une infection liée à une bactérie multirésistante et ce sont 5500 décès par an attribuables à ces bactéries (73). Il est important de noter que, rapporté à la population, c'est un des chiffres les plus élevés d'Europe (73).

En Europe, ce sont 671 689 patients chaque année, qui développent une infection due à une bactérie multirésistante et ce sont 33 110 décès attribuables à une bactérie résistante aux antimicrobiens (73).

Dans le monde en 2019, 1,27 million de décès seraient attribuables à l'antibiorésistance (74).

#### **2.1.1. Les résistances les plus préoccupantes**

En 2019, une étude internationale portant sur les données de 204 pays a montré que 70 % des décès attribuables à une infection bactérienne étaient dus à un échappement aux traitements antibiotiques. Il était notamment question d'une résistance aux fluoroquinolones et aux bêta-lactamines (74).

Les bactéries les plus impliquées sont dans l'ordre croissant : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

Il est important de noter, que selon les pays et les régions, cette situation peut varier en fonction de nos modes de vie, de consommation ainsi que des habitudes liées aux soins (74).

### 2.1.2. La classification AWaRe de l'OMS

L'OMS a créé la classification AWaRe en 2017 dans le but de soutenir une gestion responsable à l'échelle locale, nationale et mondiale quant à l'utilisation des antibiotiques (75). Elle se divise en 3 groupes répartis en fonction de l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance aux antimicrobiens : Accès (Access = A), Surveillance (Watch = Wa) et Réserve (Reserve = Re).

En France, par rapport à d'autres pays Européens, l'utilisation d'antibiotiques sélectifs de résistance ou de dernier recours représente 30 % de la consommation totale.

La classification a pour principal but de fournir des outils aux pays pour soutenir les activités de surveillance et de gestion de l'antibiorésistance. Il est important de noter que cette liste n'est pas vouée à servir de liste de médicaments essentiels.

#### a. Les antibiotiques « Access »

Ils comprennent les antibiotiques qui ont une activité à large spectre sur différents pathogènes sensibles et souvent retrouvés, mais qui présentent un potentiel de résistance inférieur aux antibiotiques des autres groupes (75).

- Pénicillines : Amoxicilline, Amoxicilline-acide clavulanique, Ampicilline, Cloxacilline, Pivmécillinam, Oxacilline.
- Tétracyclines : Doxycycline.
- Lincosamides : Clindamycine.

- Imidazolés : Métronidazole.
- Autres antibiotiques : Triméthoprime, Sulfaméthoxazole-Triméthoprime.

#### b. Les antibiotiques « Watch »

Ce groupe comprend les antibiotiques qui ont un potentiel de sélection de résistance, notamment les antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine. Ils sont les cibles clés des programmes de gestion et de surveillance afin de limiter leur usage (75).

- Pénicillines : Azlocilline, Carbénicilline.
- Carbapénèmes : Biapénem.
- Céphalosporines : Cefpodoxime-proxétil, Céfixime, Ceftriaxone, Céfuroxime.
- Aminoglycosides : Tobramycine, Streptomycine.
- Tétracyclines : Oxytétracycline, Lymécycline.
- Macrolides : Azithromycine, Érythromycine, Spiramycine, Roxithromycine.
- Fluoroquinolones : Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Loméfloxacine, Norfloxacine.
- Glycopeptides : Vancomycine.
- Autres antibactériens : Acide fusidique, fosfomycine.

#### c. Les antibiotiques « Reserve »

Ce sont les antibiotiques et les classes d'antibiotiques qui ne doivent être utilisés qu'en dernier recours, dans le traitement des infections confirmées dues à des organismes multirésistants.

Ils doivent rester accessibles, mais leur utilisation doit être restreinte à des patients avec des contextes bien particuliers lorsque toutes les alternatives ont échoué ou qu'elles ne sont pas adaptées (75).



- Monobactame: Aztréonam, Carumonam.
- Carbapénème : Imipénem/Cilastatine/Rélébactam, Méropénem/Vaborbactam
- Céphalosporines : Céfidéocol, Ceftazidime/Avibactam, Ceftolozane/tazobactam.
- Polymyxines : Colistine, polymyxine.
- Glycopeptides : Dalbavancine, Oritavancine.
- Lipopetide : Daptomycine.

## 2.2. Concept « One world One health »

L'OMS a défini le concept « One Health » pour encourager une approche globale de la santé humaine, animale et environnementale. Ce concept repose sur le fait que ces trois secteurs sont interconnectés, interdépendants et qu'une collaboration est nécessaire et essentielle pour prévenir, contrôler les maladies et agir sur les autres menaces.

Par la suite, l'OMS a développé le concept « One World, One Health » ou « Un seul monde, une seule santé » qui élargit le concept à une perspective mondiale.

Ce concept met en lumière les faits suivants :

- Les problèmes de santé ne s'arrêtent pas aux frontières nationales mais peuvent se répercuter au-delà.
- La santé humaine est liée à la santé des animaux et à l'environnement, et cela dans le monde entier.

L'objectif est de renforcer à toutes les échelles la surveillance, la prévention des maladies émergentes et de promouvoir la sécurité alimentaire et de préserver la biodiversité afin de réduire les risques. Dans le cadre de l'antibiorésistance, *Escherichia coli* (*E.coli*) a été choisi comme indicateur pour comparer les trois secteurs par l'OMS sur avis du Groupe Consultatif sur la Surveillance Intégrée de la

Résistance aux Antimicrobiens (AGISAR). Du fait qu'elle ait développé des mécanismes de résistance aux C3G par la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) c'est un choix pertinent (76).

C'est sous le nom du « protocole Tricycle » que se concentre la surveillance des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) produites par *E.coli*. Des méthodes standardisées ont été mises en œuvre, dans des contextes à ressources limités, afin de faciliter sa mise en place dans les secteurs, et cela, dans le monde entier. Les pays peuvent utiliser ce protocole comme base pour établir un système national complet de surveillance en l'étendant dans leurs différentes villes et provinces afin d'obtenir différentes preuves sur la propagation de la résistance aux antimicrobiens dans les divers secteurs (77).

### 2.3. La résistance en santé humaine en France

La mission nationale de surveillance et de prévention de la résistance aux antibiotiques a collecté des données à partir d'un réseau de 1564 laboratoires d'analyse biologique répartis dans les 15 régions de France (78).

En 2021, 578 731 antibiogrammes ont été inclus pour des souches de *E. coli*, isolées de prélèvements urinaires de patients vivant à domicile. La résistance aux céphalosporines de 3ème génération diminue depuis 2015 tandis que la résistance aux fluoroquinolones augmente depuis 2019.

Pour les souches d' *E. coli* isolées de prélèvements urinaires chez des résidents d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), 28081 antibiogrammes ont été inclus en 2021. Ils ont montré une proportion de souches résistantes plus élevée que chez les patients à domicile.

La mission Spares assure la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les établissements de santé (79). Elle a enregistré une augmentation de l'incidence des infections résistantes entre 2008 et 2016 suivie d'une baisse jusqu'en 2019. Puis en 2020, l'incidence a augmenté en raison de la pandémie de COVID-19 pour revenir à des niveaux similaires à 2019 sur l'année 2021.

La résistance aux céphalosporines de 3ème génération chez *E. coli* retrouvé isolé à partir d'un prélèvement sanguin dans le cas de bactériémie a augmenté jusqu'en 2016 pour ensuite diminuer tandis que la résistance aux fluoroquinolones est, elle, en diminution constante depuis 2011 (Figure 8).

La France présente une faible proportion de résistance aux antibiotiques chez *E. coli* isolé en cas d'infection invasive par rapport aux autres pays Européens (80). Elle se situe en 2021 au 8ème rang pour la résistance aux fluoroquinolones et au 7ème rang pour la résistance aux céphalosporines de 3ème génération (C3G).

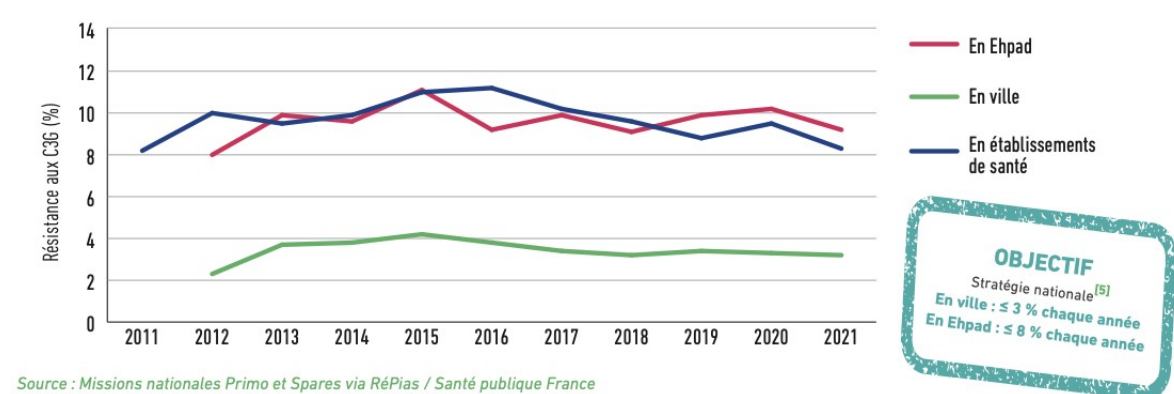


Figure 8: Résistance aux céphalosporines de 3ème génération chez les souches de *Escherichia coli* isolées en établissements de santé, en ville et en Ehpad en France entre 2011 et 2021

### 2.3.1. *Escherichia coli*, une bactérie surveillée

Selon les données nationales de 2019 relatives aux résistances aux antibiotiques en ville et en Ehpad, la bactérie *E. coli* serait retrouvée dans 90 % des prélèvements, du fait de sa place prépondérante dans les infections urinaires (78).

Sur les prélèvements en médecine de ville, cela représente :

- 3,3 % de résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) contre 4,2 % en 2015.
- 11,8 % de résistance aux fluoroquinolones (FQ) contre 12,5 % en 2015.

On observe donc une tendance à la baisse depuis 2015.

Sur les prélèvements en établissements de santé cela représente :

- 14 % de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) contre 14,9 % en 2019.
- 8,3 % d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) contre 8,5 % en 2019.

On observe également une tendance à la baisse.

#### 2.4. La résistance en santé animale

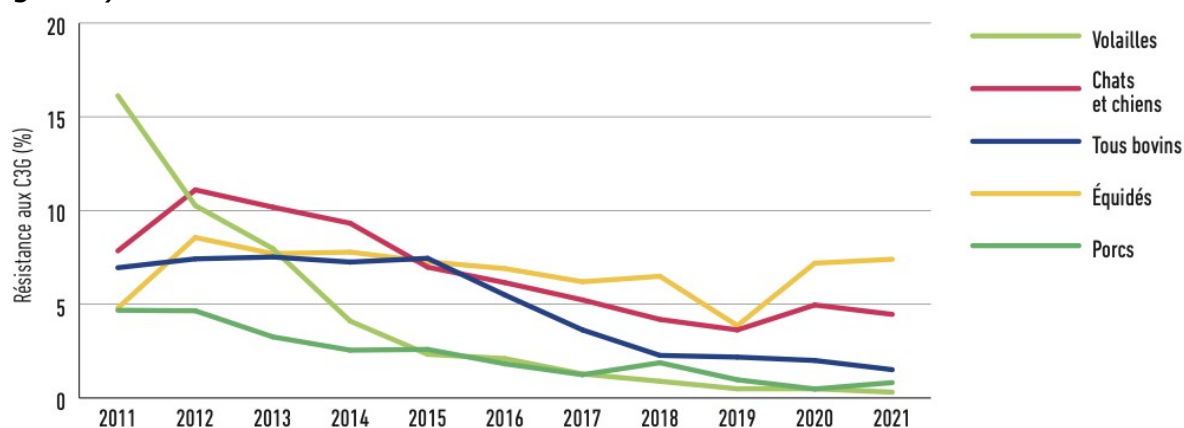
Les données du Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath) indiquent une baisse de la résistance de *E. coli* aux C3G et aux fluoroquinolones chez toutes les espèces animales depuis plusieurs années, dans le cadre de l'obligation européenne de surveillance harmonisée (81).

De plus, on observe une diminution significative des souches *E. coli* BLSE/AmpC (céphalosporinase) chez les poulets de chair car seulement 11 % en étaient porteurs. Ceci représente au total une diminution de 81 % par rapport à 2016 (82).

Actuellement, il n'existe aucune donnée sur les résistances des bactéries isolées chez les animaux malades au niveau européen. Cela a pour conséquence de limiter la formulation de recommandations de bonnes pratiques d'antibiothérapie en médecine vétérinaire.

Dans le cadre de l'action conjointe européenne sur l'antibiorésistance et les infections associées aux soins, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses) a lancé l'initiative EARS-Vet (Réseau Européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en médecine vétérinaire) saisie à des fins de construction d'un réseau européen de surveillance de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Le but est d'analyser et d'harmoniser les données pour formuler des recommandations de pratiques vétérinaires, notamment sur l'utilisation des antibiotiques (83).

Concernant la surveillance européenne obligatoire des souches sauvages d'*E. coli* isolées de poulets sains à l'abattoir, la France se situe au 10ème rang des pays européens ayant la plus forte proportion de souches sensibles à tous les antibiotiques testés. Grâce aux plans EcoAntibio, les vétérinaires ont réussi à diminuer fortement leurs prescriptions d'antibiotiques entraînant donc une diminution de pression de sélection sur les bactéries résistantes. Le graphique ci-dessous (Figure 9) nous montre la forte diminution des souches *E. coli* résistantes aux C3G.



Source : Resapath via Anses

Figure 9: Résistance aux céphalosporines de 3ème génération (C3G) chez les souches *E. coli* isolées selon l'espèce en France entre 2011 et 2021

## 2.5. La résistance dans le domaine de l'environnement

Le groupe de travail AMR-ENV (Résistance aux antimicrobien dans l'environnement) fait partie du réseau PROMISE (Méta-réseau One Health de lutte contre l'antibiorésistance en France) de lutte contre l'antibiorésistance (84). Il regroupe 17 unités de recherche en France et les réseaux de surveillance existants concernant l'eau. Son objectif est de mettre en place un système de surveillance de l'antibiorésistance dans l'environnement afin d'uniformiser les méthodes de prélèvement et d'analyse pour rendre les données interprétables en vue d'une surveillance « Une seule santé ». Deux principaux indicateurs de résistance ont été sélectionnés :

- le ratio *E. coli* BLSE / *E. coli* totaux mesuré par culture sur boîte.

- le ratio gène *int11*<sup>a</sup> d'intégron/ gène présent chez toutes les bactéries (ici gène de l'ARN 16S<sup>b</sup>) mesuré par qPCR (Polymerase chain reaction en temps réel).

Nous rappelons que les intégrons sont des systèmes génétiques utilisés par les bactéries pour capturer et intégrer des gènes de résistance aux antibiotiques dans leur propre génome. La protéine Int11 est responsable de ce processus d'intégration. Ainsi la présence du gène *int11* dans le génome des bactéries est un indicateur fiable de la résistance potentielle.

Actuellement, le groupe travaille sur la calibration et la standardisation des méthodes afin d'avoir des indicateurs fiables et pertinents. L'objectif est de montrer l'efficacité d'une surveillance régulière de l'antibiorésistance dans l'environnement (Figure 10).

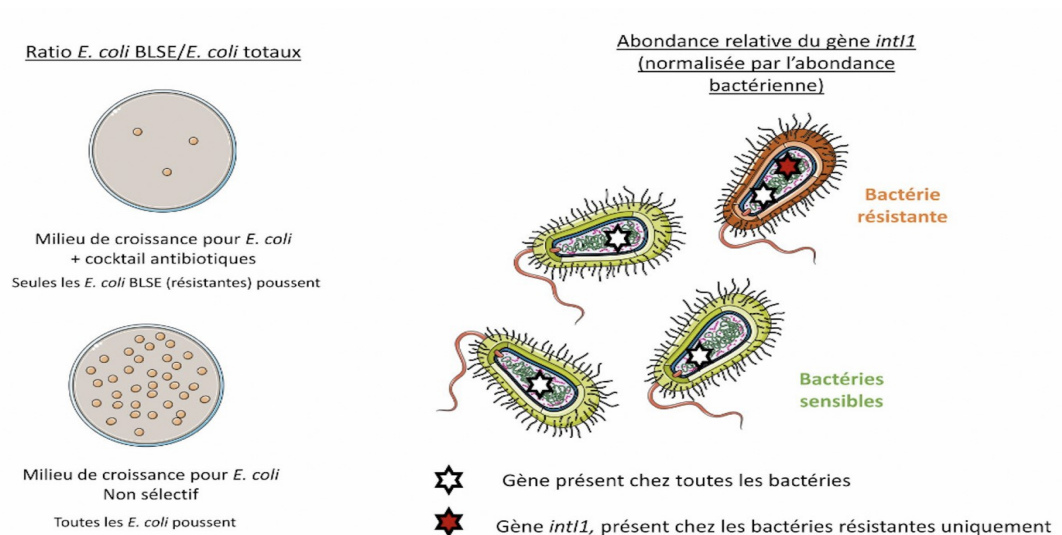


Figure 10: Indicateurs préliminaires de surveillance de l'antibiorésistance dans l'environnement retenus par le groupe de travail AMR-ENV du réseau PROMISE

### **3. Les actions menées en France**

La France a entrepris depuis le début des années 2000 de maîtriser l'antibiorésistance en lançant plusieurs plans ministériels en santé humaine et animale ainsi que plusieurs campagnes de communication à visée du grand public et des professionnels de santé.

### 3.1. 2002 : Les antibiotiques, c'est pas automatique

C'est sans aucun doute la campagne qui aura le plus marqué les esprits avec son slogan « Les antibiotiques, c'est pas automatique ». Elle a été en partie initiée par le ministère de la Santé, en collaboration avec l'Assurance Maladie et l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), pour sensibiliser le grand public sur les risques de la surconsommation d'antibiotiques et pour encourager une utilisation plus raisonnée.

A l'époque, de nombreux spots publicitaires avaient été diffusés en masse.

Cette campagne avait permis une baisse significative de la consommation et selon l'Institut Pasteur, 40 millions de prescriptions auraient été évitées entre 2002 et 2007 grâce à cette campagne.

Malheureusement, même si elle a connu un véritable effet positif entre 2002 et 2004, en 2005 la prescription d'antibiotiques retrouve les mêmes niveaux qu'entre 1985 et 1990.

Toutefois, même si les consommations réaugmentent, il y a un changement de répartition. En effet, on observe une baisse du taux de prescription dans les infections de type rhinopharyngite, pharyngite et la grippe ainsi qu'une modification du choix des antibiotiques dans les angines avec un « switch » des C3G vers l'amoxicilline.

### 3.2. 2011 : « Les antibiotiques, si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts »

L'Assurance maladie cible, au cours de cette campagne, deux pathologies très répandues et connues du public : la bronchite aiguë et l'angine.

Deux publicités sont relayées à travers les médias télévisuels :

- Une première, où deux antibiotiques personnifiés, dans un univers mélangeant la fiction et la réalité sont mis en scène. Face à différentes situations, les deux antibiotiques, un expérimenté et l'autre beaucoup moins, doivent décider

d'agir ou pas sur la situation concernée à savoir l'angine virale ou bactérienne. Plusieurs conseils pratiques sont rappelés au cours de la vidéo (85) (86).

- La deuxième vidéo est sur le même principe que la première mais la publicité cible la bronchite aiguë pour laquelle il est rappelé qu'il n'est pas nécessaire de prendre des antibiotiques lorsque l'on a une simple bronchite (86).

### 3.3. 2022 : « Les antibiotiques : bien se soigner c'est d'abord bien les utiliser »

Depuis le 8 octobre 2022, deux films ont été créés pour la campagne afin de rappeler que les antibiotiques ne sont efficaces qu'en cas d'infection bactérienne et qu'ils doivent être pris uniquement lorsqu'un médecin les prescrit.

Dans un des spots, on y voit Zoé, atteinte d'une bronchite, qui a pris des antibiotiques mais qui n'ont eu aucun effet. La voix off explique que les antibiotiques n'ont aucun effet sur les virus en cause dans une bronchite aiguë (87).

A travers le slogan « Une infection évitée, c'est un antibiotique préservé », on rappelle que le premier geste à faire pour diminuer l'utilisation de ces derniers est de pratiquer les gestes barrières lorsqu'on est malade, de se vacciner et de se laver régulièrement les mains.

François Braun, ministre de la Santé et de la Prévention à l'époque, apparaît dans une vidéo afin de rappeler les règles simples que nous pouvons tous appliquer (88) :

- Bien respecter la dose du traitement.
- Ne pas arrêter le traitement avant la fin même si l'état s'améliore.
- Ne jamais donner ses antibiotiques à un proche.
- Une fois le traitement terminé, ne pas réutiliser un antibiotique sans prescription même si les symptômes sont similaires.



Des affiches et des messages ont été diffusés via les cabinets médicaux, pharmacies, réseaux sociaux, radio (89).

### 3.4. La semaine mondiale du bon usage des antibiotiques

Cette semaine a pour objectif de faire connaître à toutes les populations le phénomène de résistance aux antibiotiques et d'encourager le public et les professionnels de santé à utiliser les meilleures pratiques afin de limiter l'apparition et la dissémination de bactéries multirésistantes aux antibiotiques.

La dernière a eu lieu entre le 18 et le 24 novembre 2022.

Sous le thème « Ensemble, prévenons la résistance aux antimicrobiens », différents événements ont été organisés : Webinaire sur la prévention et le contrôle des infections, sur l'hygiène des mains, sur l'accès durable aux antibiotiques existants, sur la vaccination, etc.(90).

Différents supports étaient disponibles afin que les professionnels de santé puissent en installer dans leur structure d'exercice afin d'engager la conversation avec les patients qui seraient intéressés.

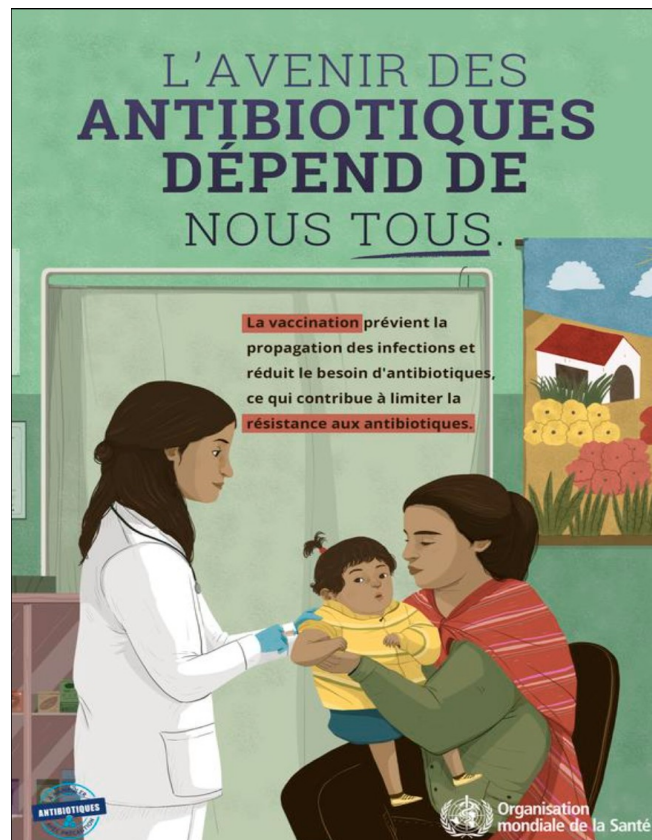


Figure 11: Affiche de sensibilisation sur la résistance aux antibiotiques dans le cadre de la semaine de lutte contre l'antibiorésistance réalisée par l'OMS

Globalement les différentes campagnes ont pour but de diffuser des messages simples et de casser les croyances populaires ancrées depuis des décennies dans l'imaginaire des gens (91).

- L'automédication est à proscrire.
- La vaccination permet de se protéger contre des maladies infectieuses graves et donc de prévenir l'utilisation des antibiotiques.
- Les infections bénignes ne justifient pas forcément la prise d'antibiotiques, notamment chez les enfants. Cela va permettre de renforcer le système immunitaire de ces derniers. Les maladies virales vont souvent guérir spontanément, évitant les surinfections bactériennes.

- Les antibiotiques sont inefficaces sur les infections virales, c'est-à-dire la majorité des angines, otites et rhumes.
- Le traitement antibiotique doit être observé à la lettre même si des symptômes diminuent, voire disparaissent.

### 3.5. 2022-2025 : Stratégie de plans nationaux pour lutter contre l'antibiorésistance en France

Cette stratégie est le premier plan national qui allie à la fois des actions de prévention et de contrôle des infections à celles de promotion du bon usage des antibiotiques. La stratégie est portée par le ministère des Solidarités et de la Santé et est dirigée par Céline Pulcini, elle remplace le Programme de prévention des infections associées aux soins 2015 (PROPIAS). Ce plan fixe des objectifs ambitieux avec une volonté de réduire de 25 % notre consommation d'antibiotiques par rapport à 2019. La stratégie est organisée autour de 9 axes pour lesquels un premier rapport annuel sorti en septembre 2023 est paru ; nous allons le détailler ci-dessous (92).

#### 3.5.1. 1<sup>er</sup> axe : L'appropriation par le grand public des principes de la prévention des infections et de l'antibiorésistance

Le premier axe s'articule autour de la sensibilisation à l'antibiorésistance et l'amélioration de sa compréhension. Elle passe par le renforcement de la formation initiale et continue des professionnels de santé ainsi que par la sensibilisation de la population sur l'antibiorésistance. Voici quelques points que nous pouvons noter :

- La création d'un espace numérique « Antibio'Malin » a vu le jour grâce à la campagne publicitaire « Les antibiotiques, bien se soigner c'est d'abord bien les utiliser » lancée en octobre 2022 dans le but d'informer le grand public sur les antibiotiques. Il propose des fiches thématiques et des vidéos explicatives simples et courtes sur les infections, les antibiotiques et l'antibiorésistance. Au vu du taux de visite du site, la campagne sera renouvelée en 2023/2024.
- La plateforme e-Bug, initiée en 2022 pour les enseignants, a intégré de nouveaux contenus ludiques et pédagogiques sur les micro-organismes, leur

transmission et la prévention des infections pour des enfants âgés entre 3 et 6 ans.

- Pour les étudiants en Santé, de nouveaux documents ont été mis à disposition pour le service sanitaire afin de développer la « mission sur la prévention des infections ».
- La Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a mis en place l'ordonnance de non-prescription des antibiotiques.
- Des contenus informatifs à destination des parents et des professionnels de la petite enfance ont été mis en place pour éduquer sur la prévention des infections par l'hygiène et également informer sur les antibiotiques et l'antibiorésistance.
- Des mobilisations régionales sous l'influence des ARS avec l'appui des Centres de Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIAS) et des Centres Régionaux en Antibiothérapie (CRAtb) se créent afin d'échanger sur la prévention des infections et de l'antibiorésistance.

### 3.5.2. 2ème axe : Du citoyen usager du système de santé au professionnel du secteur de la santé

Le deuxième axe a pour objectif de renforcer les connaissances par la surveillance et la recherche sur les bactéries et les antimicrobiens. Le réseau RéPias (Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins) a développé plusieurs missions nationales de surveillance et de prévention des infections associées aux soins et de l'antibiorésistance.

Le but est de produire des indicateurs afin de suivre au plus près l'évolution de l'antibiorésistance, les consommations et les infections associées aux soins.

### 3.5.3. 3ème axe : Renforcement de la prévention des infections et de l'antibiorésistance auprès des professionnels de santé

Le troisième axe de travail a pour finalité de réduire l'incidence des infections à travers la certification des établissements de santé pour la qualité des soins. Des

indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS) et d'incitation financière à l'amélioration de la qualité (IFAQ) sont également mis en place . Quelques axes ont été développés au cours de l'année :

- L'indicateur sur la consommation des solutions de désinfection des mains dans les établissements de santé a été consolidé pour refléter leur utilisation dans l'hygiène des mains avec l'ajout de l'activité de radiothérapie.
- La promotion de la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) via un plan de communication dédié au grand public a mis en lumière l'examen de santé obligatoire à réaliser entre 11 et 13 ans ainsi que l'envoi de mails ciblés aux parents d'enfants non vaccinés ou avec une vaccination incomplète.
- L'élargissement des compétences vaccinales des pharmaciens d'officine, des sages-femmes et des infirmiers.
- Le développement des échanges entre chirurgiens-dentistes et pharmaciens autour de l'usage des antibiotiques et de l'hygiène bucco-dentaire afin de sensibiliser les professionnels de santé. La CNAM a rédigé une note d'information à destination des dentistes sur le bon usage des antibiotiques.
- Une mise à jour par la SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française) de la liste des antibiotiques critiques a été faite afin d'adapter la liste établie par l'OMS au contexte national.
- La réalisation de vidéos à destination des pharmaciens et des médecins pour la promotion du TROD angine et l'élargissement du téléservice de commande de ces tests pour les services d'urgence, de pédiatrie et d'ORL.
- Pour améliorer la pertinence des prescriptions d'antibiotiques, la direction de la sécurité sociale (DSS) a élaboré un référentiel d'aide à la décision en antibiothérapie afin de guider les prescripteurs pour favoriser la bonne indication, la bonne molécule, la bonne dose et la bonne durée.

#### 3.5.4. 4ème axe : Renforcement du maillage territorial de la prévention et du contrôle de l'infection et du bon usage des antibiotiques

La quatrième partie cherche à optimiser l'utilisation des antibiotiques. D'une part, depuis 2020, elle recommande que toutes les régions disposent d'un centre régional en antibiothérapie.

D'autre part, la HAS, en partenariat avec la Spilf, a rédigé des fiches mémo assorties d'un tableau synthétique sur les différentes infections et leur traitement. Ceci dans le but d'améliorer la visibilité et la compréhension par les professionnels de santé.

Dernièrement, dans le cadre du recours à la téléconsultation, les sociétés savantes ont produit des recommandations professionnelles. Elles ciblent les infections courantes aiguës en soins primaires afin de garantir la pertinence des prescriptions antibiotiques.

Au cours de l'année, les ARS de chaque région ont mis en place des CRA**t**b. En septembre 2023, 16 des 18 ARS disposaient de CRA**t**b pleinement fonctionnels. Ils servent à promouvoir le bon usage des antibiotiques à l'échelle régionale et de contribuer à la lutte contre l'antibiorésistance.

#### 3.5.5. 5ème axe : Utilisation partagée des données de santé et de surveillance au service de l'action

Le 5ème axe se focalise sur l'innovation et l'accès aux antibiotiques existants. Concernant l'accès, l'ANSM est chargée d'informer les professionnels de santé sur les ruptures existantes ou à venir et de proposer des alternatives disponibles.

Quant à l'innovation, des discussions se sont mises en place avec les industriels afin de stimuler l'innovation et l'investissement dans de nouveaux produits antimicrobiens mais également dans le domaine du diagnostic *in vitro*.

C'est dans ce cadre que des indicateurs ont été mis en place, se basant sur le volume de prescriptions des médecins, afin d'établir le niveau de pertinence des

prescriptions pour contribuer à faire évoluer les pratiques professionnelles et la qualité des soins. De plus, une analyse est en cours sur la base des évènements indésirables graves associés aux soins, comme les infections, afin de réaliser des rédactions de « flash sécurité » pour limiter les infections associées aux soins.

#### 3.5.6. 6ème axe : Pour une recherche innovante et attractive

Il a pour but d'encourager une recherche transversale, collaborative et interdisciplinaire dans le cadre de la prévention des infections et de l'antibiorésistance et également de développer des secteurs de recherche notamment afin de trouver des alternatives à l'antibiothérapie classique.

C'est dans ce cadre que des recherches alternatives à l'antibiothérapie, notamment sur les bactériophages, ont été initiées. L'autorisation d'accès compassionnel (AAC) du bactériophage anti-*Staphylococcus aureus* dans le traitement d'infections osseuses et ostéo-articulaires graves chez l'adulte et l'adolescent lorsque le pronostic vital est engagé a été validé courant 2022.

#### 3.5.7. 7ème axe : Développer une dimension « Préservation de l'environnement »

Afin de réduire la pollution environnementale associée à la production des antibiotiques, la mise en place de critères écologiques est évoquée au niveau des laboratoires pharmaceutiques.

Des actions de sensibilisation des particuliers afin qu'ils rapportent à l'officine les médicaments non consommés seront également discutées afin de limiter les médicaments retrouvés dans les ordures ménagères et les eaux usées. Ainsi, la dispensation à l'unité a été mise en avant dans un contexte de rupture mais également afin de limiter le gaspillage. Les logiciels métiers se sont mis à jour en vue de permettre cette dispensation pour les antibiotiques. Au cours de mai 2022 à janvier 2023, 1400 officines ont réalisé 137 000 dispensations à l'unité. Cette activité a augmenté notamment à cause du contexte de rupture sur la période hivernale de 2023. De plus, des campagnes de communications via la télévision, la radio, les réseaux sociaux, des affiches dans les cabinets médicaux ou à l'officine ont été

réalisées afin de promouvoir la collecte des médicaments non consommés via les officines grâce au système Cyclamed®.

#### 3.5.8. 8ème axe : Valoriser et préserver les produits contribuant à la prévention des infections et à la maîtrise de l'antibiorésistance

Cet axe a pour objectif de préserver l'arsenal thérapeutique existant en adoptant des mesures permettant de garantir la disponibilité des antibiotiques et de limiter le nombre de ruptures de stocks.

#### 3.5.9. 9ème axe : Participer au rayonnement de la France à l'International

Par cette stratégie, la France souhaite continuer à financer les instances internationales comme l'OMS ou l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur les actions de prévention des infections et de l'antibiorésistance.

### 3.6. Plan Eco antibio : « Les antibiotiques, comme il faut, quand il faut »

Le ministère de l'Agriculture et le Souveraineté alimentaire a lancé une campagne de communication du plan Ecoantibio 2 dans la presse autour du message clé : «Les antibiotiques, comme il faut, quand il faut ».

Elle s'adresse principalement aux éleveurs des animaux, aux vétérinaires ainsi qu'aux propriétaires des animaux de compagnie. Les objectifs sont les suivants :

- Maintenir la mobilisation sur le bon usage des antibiotiques à destination vétérinaire.
- Promouvoir la vaccination et le bien-être animal afin de prévenir le plus possible l'utilisation des antibiotiques (93).

Ce plan EcoAntibio 2 n'est finalement que la continuité de celui initié entre 2012-2016 (EcoAntibio 1) qui visait une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques en 5 ans. L'objectif avait été atteint avec une réduction de 36,5 % en 5 ans.



Finalement, le plan Ecoantibio de 2017 visait à inscrire dans la durée la baisse de la consommation des antibiotiques et ce fut encore une réussite puisqu'en 5 ans, l'exposition a encore diminué de 16,5 % (82).

Il est important de noter que la baisse de la consommation des antibiotiques a été beaucoup plus marquée dans le domaine vétérinaire qu'humain.

#### 3.6.1. Les raisons de limiter le recours aux antibiotiques

- Continuer de pouvoir les utiliser dans le futur : compte tenu du peu d'alternatives possibles lorsqu'un antibiotique ne fonctionne pas, c'est un défi majeur de conserver les antibiotiques uniquement si nécessaire.
- Préserver et renforcer la performance de l'élevage sur le long terme : la mise en place de mesures de prévention est un investissement moins coûteux sur le long terme que l'utilisation d'antibiotiques.

Le fait de diminuer cette consommation permet d'accroître durablement la performance de l'exploitation d'un point de vue sanitaire, technique et économique.

- Favoriser la santé de tous : comme précisé plus haut, à travers le concept « One world, one health », il y a une circulation des bactéries résistantes entre les animaux, l'environnement et les hommes. Une utilisation moindre d'antibiotiques en santé animale, c'est protéger les êtres humains ainsi que l'environnement.

#### 3.6.2. Limiter le recours aux antibiotiques, quelles solutions ?

Pour limiter l'utilisation abusive des antibiotiques et la dissémination des pathogènes, il est essentiel d'améliorer les pratiques d'hygiène et de biosécurité dans les élevages. En parallèle, favoriser la vaccination des animaux et améliorer leurs conditions de vie (alimentation, eau, logement) contribuent à réduire les infections bactériennes, limitant ainsi le recours aux antibiotiques. De plus, investir dans la recherche pour développer des alternatives efficaces et abordables aux antibiotiques est crucial pour une gestion plus responsable de la santé animale.

### **III. Les perspectives d'avenir : innovations et recherches**

#### **1. L'antibiorésistance, la prochaine épidémie mondiale ?**

On estime qu'à l'horizon 2050, 10 millions de décès seront imputables à l'antibiorésistance (74). Définie comme un fardeau mondial, la résistance aux antimicrobiens aura des conséquences qui iront au-delà de la mortalité : augmentation des morbidités avec des maladies plus longues et difficiles à soigner et avec plus de risques de complications mais également une augmentation des coûts de santé. Le phénomène d'antibiorésistance ne connaît pas de frontière et certains experts parlent d'une « ère post-antibiotiques », où des infections aujourd'hui maîtrisées deviendraient à nouveau responsables de décès.

La menace de cette « épidémie silencieuse » est accentuée par l'absence de développement de nouvelles technologies médicamenteuses ciblant les bactéries. La rapidité avec laquelle la résistance arrive à chaque nouvelle classe d'antibiotique est un défi majeur. Il n'est plus possible de s'appuyer uniquement sur la recherche de nouveaux antibiotiques mais il faut inclure d'autres stratégies comme la vaccination, les anticorps monoclonaux, les bactériophages ou encore les interventions sur le microbiote. Certaines pistes sont en développement et nous allons en détailler quelques-unes qui seront peut-être un jour disponibles en officine.

#### **2. La phagothérapie**

##### **2.1. Définition**

Elle se définit comme l'utilisation de bactériophages lytiques, c'est à dire des virus, pour traiter certaines maladies infectieuses d'origine bactérienne (94). Cette méthode a été utilisée bien avant les antibiotiques, au début du XXème siècle avant d'être abandonnée au profit de l'apparition des antibiotiques.

Pour utiliser la phagothérapie, il faut dans un premier temps identifier des phages spécifiques contre une bactérie cible puis les isoler en vue de leur administration au patient soit par voie orale soit par voie topique.

Ils ont l'avantage d'infecter uniquement les bactéries et de ne pas pouvoir rentrer dans les cellules eucaryotes, ils sont donc inoffensifs pour les humains, animaux, poissons.

Actuellement, il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des bactériophages du fait du manque de données cliniques.

## 2.2. Les avantages

La phagothérapie offre plusieurs avantages par rapport aux antibiotiques puisque les phages vont cibler la bactérie précise que l'on souhaite traiter, elle est donc plus spécifique. Les phages sont bien tolérés par l'organisme et provoquent moins d'effets secondaires. Du fait de leur présence partout dans le monde du vivant et de leur polyvalence, ils sont capables de traiter un large panel de bactéries.

Les phages ont l'avantage de co-évoluer avec les bactéries, ce qui pourrait éviter le développement de résistance au fil du temps. Ils agissent rapidement et peuvent être administrés de plusieurs façons différentes. Cela rend leur utilisation en clinique plus facile (95).

## 2.3. Les limites

Cette technique est encore à ses débuts et beaucoup d'interrogations persistent concernant l'interaction entre les phages et les humains. Il n'est pas exclu, malgré la coévolution avec les bactéries, que ces dernières développent des résistances aux phages suite à leur sur-utilisation ou leur mauvaise utilisation. D'ailleurs il existe déjà un système moléculaire, identifié chez des bactéries, nommé CRISPR/Cas qui joue un rôle de défense immunitaire contre les bactériophages. Il va permettre de conserver une mémoire immunologique de l'ADN viral afin de le détruire lors d'une prochaine rencontre avec ce dernier (96).

La fabrication et la conservation peuvent être complexes et on ne sait pas encore quel est le profil de sécurité des phages notamment chez les patients immunodéprimés. Aujourd'hui, il manque encore des essais cliniques à grande échelle afin de valider leur innocuité (95).

## 2.4. Le cycle infectieux d'un phage

Le cycle se définit en 4 parties (Figure 12 (97)) (95) :

- Adsorption : Une partie du phage va se fixer à des récepteurs spécifiques sur la surface de la bactérie que l'on veut traiter.
- Pénétration : Après l'adsorption, les phages vont injecter leur acide nucléique dans le cytoplasme bactérien.
- Synthèse d'acide nucléique et de protéines de phage : Une fois l'acide nucléique à l'intérieur de la bactérie, la fabrication des composants du phage peut commencer. La fabrication en grand nombre de protéines de structure et du génome permettra par la suite l'étape d'assemblage. Cette réplication de nouveaux phages commence déjà à perturber la synthèse de protéines bactériennes, puis celle de l'ADN et de l'ARN, qui cessent.
- Assemblage et maturation : Les protéines structurelles et l'acide nucléique du phage s'assemblent. L'ADN est inséré dans la tête du phage.
- Libération : À la fin de cette synthèse intracellulaire dans la bactérie hôte, la libération des phages va entraîner la lyse de la bactérie. Les nouveaux phages créés vont à leur tour aller infecter de nouveaux hôtes.

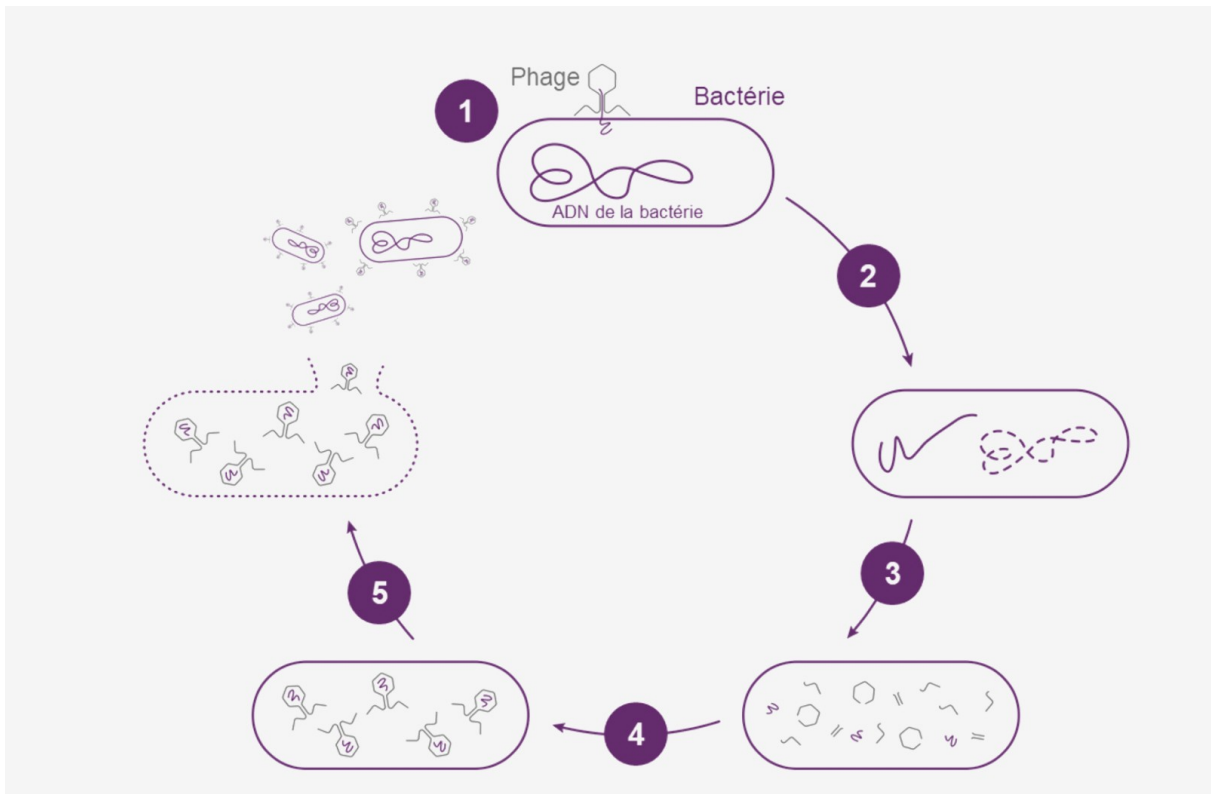


Figure 12: Cycle d'un bactériophage (9,97)

## 2.5. Des pistes en études

### 2.5.1. Une stratégie prometteuse pour le traitement de la pneumonie

La pneumonie est une infection respiratoire aiguë qui est une des causes de décès les plus fréquentes au monde, notamment chez les enfants (98). La bactérie *E.coli* peut être retrouvée dans certains cas de pneumonies sévères (99).

C'est dans ce cadre que le Dr.Ricard, anesthésiste à l'hôpital de Colombes, explique dans une de ses études être confronté à des échecs thérapeutiques pour le traitement de pneumonies dues à *E.coli*. C'est ainsi qu'il lance une étude en 2015 sur la phagothérapie (100).

Les chercheurs ont isolé deux bactériophages spécifiques de la souche bactérienne *E. coli* responsable de pneumonies sévères chez les souris. Par la suite, ils ont répartis les souris en quatre groupes : un groupe témoin non traité, un groupe ayant inhalé un premier bactériophage, un groupe ayant inhalé un deuxième bactériophage et le dernier ayant reçu un traitement antibiotique standard.

Les résultats sont encourageants car toutes les souris ayant reçu un des deux bactériophages ont survécu sans effets indésirables notables. Les souris ayant reçu l'antibiotique ont également toutes guéri. Cependant, les souris témoins sont toutes décédées. La vitesse de guérison a été similaire entre celles qui ont inhalé le phage et celles qui ont pris le traitement antibiotique (101).

#### 2.5.2. Projet « PhagoBurn » : premier essai contrôlé randomisé sur les phages

Lancé en 2010, le projet « PhagoBurn » a comparé l'utilisation d'un cocktail de 12 phages nommé PP1131 à la crème d'argent à la sulfadiazine 1% chez des grands brûlés infectés afin d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité du cocktail PP1131. La phagothérapie a montré la même efficacité que la crème mais à un rythme beaucoup plus lent : atteinte du critère d'évaluation au bout de 144 heures pour les phages contre 47 heures pour la crème.

Cependant, le groupe traité par le cocktail a présenté moins d'effets indésirables que le groupe de soin standard, ici 3 contre 7. De plus, six cas d'infections bactériennes multirésistantes ont été traités avec succès par les phages (102).

#### 2.5.3. Programme prioritaire en France

En 2016, l'ANSM a créé un comité scientifique spécialisé temporaire pour la phagothérapie (CSST), avec parallèlement plusieurs accès compassionnels pour des patients (103). Par la suite, en 2018, le plan de financement et de recherche sur l'antibiorésistance a alloué un budget pour financer des études sur le sujet de la phagothérapie. L'année qui a suivi, de nouvelles préparations de bactériophages contre *Pseudomonas aeruginosa* ont vu le jour et une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a été acceptée. L'ANSM a décidé de créer un nouveau CSST pour faciliter l'échange entre les expériences cliniques et les chercheurs afin de discuter des perspectives d'avenir. Selon le Sénat, il est crucial de mettre en place des échanges au niveau Européen et international afin de faciliter les recherches dans ce domaine (103).

### **3. Les oligonucléotides**

#### **3.1. Définition**

Un oligonucléotide est une chaîne courte de nucléotides (unité de structure de base de l'ADN ou de l'ARN). Ils sont le résultat de l'assemblage de plusieurs nucléotides via des liaisons phosphodiester. La séquence spécifique d'un oligonucléotide lui confère un rôle biologique spécifique. Ils sont capables de moduler l'expression de gènes cibles et leurs transcrits (104).

Ici, leur usage serait intéressant car ils pourraient rendre de nouveau sensibles des bactéries devenues résistantes à certains antibiotiques.

#### **3.2. Étude de 2020 : Les oligonucléotides lipidiques**

Dans cette étude publiée en janvier 2020, les chercheurs ont utilisé des oligonucléotides couplés à des molécules de lipides pour faciliter leur pénétration bactérienne (105). Les chercheurs se sont intéressés à la bactérie *E. coli*, car cette dernière a développé de nombreux mécanismes de résistance notamment aux antibiotiques de la famille des pénicillines et des céphalosporines. L'intégration d'un oligonucléotide va venir bloquer l'expression du gène codant pour la résistance, qui par la suite permettra de bloquer l'ARN messager transcrit et donc la production de l'enzyme responsable de l'inactivation de l'antibiotique.

Les chercheurs ont testé plusieurs conjugués nucléolipidiques ciblant directement l'ARNm de la bêta-lactamase des *E. coli* résistantes. Il apparaît *in vitro* que la bactérie à BLSE ayant reçu des oligonucléotides, devenait 26 fois moins résistante à la ceftriaxone que les bactéries n'ayant pas reçu d'oligonucléotides (105). Ce premier essai est prometteur pour la suite car il présage une piste intéressante de développement pour lutter contre l'antibiorésistance (106).

### **4. Des vaccins contre des bactéries résistantes**

La vaccination est une avancée majeure dans la médecine moderne et permet le recul, voire l'éradication de certaines maladies. De nombreux vaccins contre des bactéries résistantes aux antimicrobiens sont en étude actuellement car ils seraient une solution intéressante pour lutter contre ces bactéries résistantes aux

antimicrobiens, à la fois pour prévenir mais aussi pour réduire les infections. Comme pour n'importe quel vaccin, si une couverture vaccinale optimale est atteinte dans une population, la protection indirecte par l'immunité collective empêcherait la propagation des bactéries.

Nous allons détailler quelques vaccins en cours de développement qui pourraient avoir un intérêt dans le contrôle des bactéries résistantes.

#### 4.1. Les principaux agents pathogènes résistants aux antimicrobiens

Certaines bactéries sont jugées critiques par l'OMS notamment *E. coli*, *S. aureus*, *Clostridium difficile* (107). Malgré la disponibilité de certains traitements antibiotiques initialement actifs sur ces dernières, ils sont de plus en plus inefficaces. Ces pathogènes sont la cible de multiples recherches, notamment la mise en œuvre de vaccins les ciblant spécifiquement.

#### 4.2. Les vaccins actuellement en étude

##### 4.2.1. Des vaccins contre *Clostridioides* en essais cliniques

Aucun vaccin pour le traitement de *Clostridioides* n'est disponible actuellement. Plusieurs entreprises travaillent sur le développement de vaccins qui ciblent les toxines produites par *C. difficile*, TcdA et TcdB (108).

- Sanofi® a mené un essai clinique de phase III pour évaluer son efficacité sur les personnes de plus de 50 ans, mais cet essai a été arrêté car les résultats n'étaient pas probants (109).
- Pfizer® est actuellement en phase III pour un vaccin à base d'anatoxines TcdA et TcdB sur des patients âgés de 50 ans ou plus, susceptibles de développer une infection à *C. difficile* (110).
- GSK® est en phase I pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité d'un vaccin basé sur l'antigène F2 avec ou sans adjuvant. Il est administré sur des personnes en bonne santé, âgées entre 18 et 70 ans (111).



La question est de savoir si des anticorps ciblant uniquement les toxines A et B sont suffisants pour bloquer la maladie et pour réduire la capacité du pathogène à coloniser l'intestin. C'est pourquoi, des études précliniques sont en cours pour des vaccins ciblant également les antigènes de surface impliqués dans la colonisation et la formation de spores au niveau de l'intestin (112).

#### 4.2.2. Des vaccins contre *Escherichia coli*

Il n'existe pas encore de vaccin ciblant *E. coli* pathogène extra-intestinal. Deux candidats vaccins sont en étude avec seulement des résultats préliminaires pour le moment.

- Sequoia Sciences® développe un vaccin de la protéine adhésine bactérienne FimH et d'un adjuvant. Il a été testé en phase I sur 67 femmes dont 30 avaient des antécédents d'infection urinaire récurrente. Les résultats ont montré une réduction de la fréquence des infections urinaires (113).
- Janssen Vaccines® et LimmaTech Biologics® travaillent sur un vaccin ciblant quatre sérotypes courants d'*E. coli*. Des résultats encourageants ont été démontrés en essai clinique de phase I impliquant des femmes en bonne santé et ayant des infections urinaires récurrentes. Cependant, l'étude n'était pas suffisamment puissante pour détecter une réduction significative de l'incidence des infections urinaires causées par les sérotypes du vaccin malgré une diminution de l'incidence des infections urinaires tous sérotypes confondus (114).

Le développement de tels vaccins est complexe et nécessite encore beaucoup d'essais indépendants pour attester ou non de leur efficacité.

#### 4.2.3. Des vaccins contre *Staphylococcus aureus*

Beaucoup de vaccins contre *S. aureus* ont été testés notamment par Pfizer®, mais tous ont pour le moment été arrêtés du fait de faibles résultats (115)

D'autres candidats vaccins prometteurs, associés ou non à des adjuvants pour stimuler l'immunité, sont en phase préclinique. Cependant, des défis subsistent dans

le développement de tels vaccins, notamment la détermination des populations à cibler pour les essais. Bien que certaines populations présentent un risque d'infections graves, se limiter à certaines niches de population ne résoudrait pas le problème d'émergence et de propagation de la résistance aux antibiotiques (108).

#### 4.3. Perspectives d'avenir sur les vaccins contre les pathogènes résistants aux antimicrobiens

Le développement de ces vaccins est complexe même si cela semble être une solution prometteuse. Nous avons tendance à penser à tort que les infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques se limitent aux hôpitaux, alors qu'elles émergent également dans les communautés avant de parfois se propager aux hôpitaux. Il apparaît donc important de chercher des candidats vaccins qui cibleraient l'ensemble de la population.

Si de tels vaccins voyaient le jour, ils ne supprimeraient pas complètement les pathogènes mais pourraient réduire les infections ou la gravité de ces dernières et ainsi diminuer l'utilisation des antibiotiques.

### **5. Les anticorps monoclonaux**

#### 5.1. Définition

Les anticorps sont les molécules de défense de notre système immunitaire lorsqu'il est exposé à un micro-organisme ou un vaccin. Par la suite, les anticorps vont reconnaître spécifiquement le pathogène afin d'envoyer un signal au système immunitaire pour que celui-ci le détruise. Le terme monoclonal s'est ajouté suite à la décision d'en fabriquer par des cellules en culture pour aller cibler spécifiquement des maladies (116).

Ils sont utilisés depuis des années pour lutter contre de nombreuses maladies. Récemment, les chercheurs se sont intéressés aux anticorps monoclonaux (mAb) car ils sont capables de se lier aux facteurs de virulences exprimés par les bactéries comme les polysaccharides, les toxines ou les adhésines entraînant soit l'inhibition de l'activité de la cible, la lyse cellulaire médiée par le complément ou encore permettre l'opsonophagocytose.

Le défi majeur à surmonter avec l'utilisation des anticorps monoclonaux est que ces derniers ne sont actifs que sur une seule cible alors que les infections bactériennes sont souvent multifactorielles. Cependant, les technologies d'aujourd'hui permettent de créer des mAb bispécifiques pour augmenter leur efficacité. Il serait très intéressant de les utiliser notamment pour les patients immunodéprimés ou âgés qui ne peuvent pas développer de réponse immunitaire face aux vaccins (108).

## 5.2. Les anticorps monoclonaux contre *Pseudomonas aeruginosa*, exemple d'une étude de 2017

Actuellement, plusieurs anticorps sont au stade de développement, nous allons détailler un des plus avancés ciblant *Pseudomonas aeruginosa*.

Une étude de septembre 2017 publiée dans le journal « Nature communication », a utilisé des anticorps monoclonaux ciblant *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie responsable de nombreuses infections graves chez des patients immunodéprimés et étant très résistante aux antibiotiques (117).

Les scientifiques ont identifié deux cibles : l'exopolysaccharide Psl qui joue un rôle dans la fixation des cellules hôtes et la formation du biofilm et la protéine PcrV qui intervient dans l'infection en injectant des effecteurs dans les cellules hôtes. Des anticorps semblables ont montré des résultats positifs dans des cas d'infection à *P. aeruginosa*. Effectivement, une étude antérieure de 2014 publiée dans le « Journal Science Translational Medicine », a utilisé un anticorps bispécifique MEDI3902 ciblant à la fois Psl et PcrV qui s'est montré protecteur chez des souris ayant des pneumonies (118).

Dans l'étude de 2017, les chercheurs ont testé l'administration de ces même anticorps, appelé ici BiSPA, mais avec une autre stratégie impliquant l'administration via des vecteurs d'ADN plasmidique (DMab). Cette méthode réduirait les coûts de production et l'administration chez l'homme serait plus aisée, permettant de traiter de nombreuses personnes. Ces DMab ont d'abord montré leur efficacité à se lier aux cibles thérapeutiques, ici *P. aeruginosa*, avant qu'ils ne soient testés en application thérapeutique, en association avec le méropénem sur des modèles de souris. Des

doses sous thérapeutiques de méropénem et DMab-BiSPa ont été combinées pour être administrées. Cette combinaison a entraîné une survie de 67 % des animaux infectés contre 10 % pour ceux ayant reçu le DMab-BiSPA seul. Les souris ayant reçu uniquement le méropénem ou un autre traitement sont toutes décédées. Suite à l'injection, les chercheurs ont identifié qu'une dose unique avait permis au vecteur DMab de rester entre 3 et 4 mois au sein de l'organisme des souris et leur conférait donc une protection contre *P. aeruginosa*.

L'étude suggère que cette approche pourrait offrir une alternative aux patients à haut risque présentant des infections récurrentes. Dans le cas de la résistance aux antibiotiques, les anticorps monoclonaux pourraient réduire la durée d'exposition aux antibiotiques chez les patients, voire un arrêt d'utilisation de ces derniers puisqu'on pourrait prévenir les infections (117).

### 5.3. Le Zinplava (bezlotoxumab) : un anticorps monoclonal contre *Clostridioides*

Depuis 2017, le Zinplava® est disponible en France, c'est le premier anticorps monoclonal humain ciblant une bactérie, ici *C. difficile*. Il se lie à la toxine B de *C. difficile* avec une haute affinité et neutralise son activité. Il a également un rôle dans la prévention, car il stimule l'immunité passive contre la toxine produite par la prolifération de spores persistantes de *C. difficile*.

Il est indiqué dans la prévention des récives d'infection à *C. difficile* chez les adultes à haut risque de récive (119). Il est administré en dose unique au cours d'un traitement antibactérien lors d'une infection à *C. difficile*.

## **6. La modulation du microbiote**

### 6.1. Définition

Le microbiote, autrement appelé flore intestinale, est défini comme l'ensemble des bactéries, virus, parasites et champignons non-pathogènes présents dans notre tube digestif. Il y aurait *a minima*  $10^{13}$  micro-organismes qui le constituent et il aurait un rôle primordial dans notre état de santé (120). Les antibiotiques ciblent les agents pathogènes mais aussi la flore commensale de notre microbiote, ce qui peut favoriser

la colonisation par des pathogènes opportunistes pouvant provoquer des infections. La manipulation du microbiote se réalise par la « greffe » de souches individuelles ou de plusieurs communautés, mais aussi par l'apport de nutriments ou de facteurs de croissance afin de réparer les fonctions bénéfiques du microbiote ou encore d'exclure les pathogènes invasifs ou résistants aux antimicrobiens (121).

## 6.2. Étude sur *Clostridioides*

La transplantation de microbiote fécal n'est actuellement pratiquée que pour des cas d'infection récurrente à *C. difficile*, où un taux de rechute supérieur ou égal à 60% est observé pour ces patients. L'administration orale d'un mélange de plusieurs bactéries isolées à partir d'échantillons fécaux d'un donneur sain a montré des résultats intéressants dans le traitement de l'infection (122).

En effet, dans une étude de 2016 parue dans le journal des maladies infectieuses, la transplantation fécale nommée SER-109 d'un échantillon de selles provenant de donneurs sains présentait des résultats favorables, associés à un profil de sécurité rassurant pour prévenir la récurrence des infections à *C. difficile*. Le critère d'évaluation principal était la prévention des rechutes pendant 8 semaines après administration de SER-109. Les patients étaient âgés entre 18 et 90 ans et avaient une réponse clinique à l'antibiothérapie pour un épisode d'infection à *C. difficile* actuel avant l'administration de SER-109. Les échantillons de selles venaient de 7 donneurs différents (122).

## 6.3. Les perspectives sur les modulations du microbiote

Anticiper et comprendre la stabilité du microbiome et l'impact que les antibiotiques peuvent avoir sur lui est une nécessité bien que pour le moment, tout ne soit pas encore élucidé. Toutefois, le microbiote humain pourrait apporter de multiples solutions par la manipulation et le criblage pour renforcer la lutte contre l'émergence de résistances aux antimicrobiens.

## **7. Le plan de développement des nouveaux antibiotiques**

Le développement des antibiotiques est en ralentissement depuis la fin du XXème siècle. Effectivement, le financement de nouveaux traitements est un défi économique associé à leur production et à leur utilisation.

### **7.1. Le programme prioritaire de recherche sur l'antibiorésistance**

La France a lancé en 2020 un programme prioritaire de recherche (PPR) sur l'antibiorésistance avec un financement à hauteur de 40 millions d'euros sur 10 ans. Il a pour objectif de mettre en œuvre un programme de recherche et de proposer de nouvelles stratégies et mesures de lutte contre l'antibiorésistance en adéquation avec les actions internationales. Il est piloté par l'Inserm et l'Agence nationale de la recherche (ANR) (123).

Ce programme regroupe 11 projets actuellement et a permis la création de plusieurs outils, notamment la mise en place d'une plateforme de données microbiologiques et multi-omiques intégrées. Cela a pour objet de modéliser la résistance, l'intégration des bases de données de santé, la création d'un réseau professionnel pour favoriser la collaboration et la création d'un observatoire national des sciences humaines et sociales pour comprendre les racines socioculturelles de l'antibiorésistance. Le PPR s'engage à coordonner un réseau de recherche dans les pays en faible développement dans le but de les aider à lutter contre l'antibiorésistance (123).

### **7.2. Le fond d'action contre l'antibiorésistance**

A l'échelle mondiale depuis 2020, le fond d'action contre l'antibiorésistance a été initié en impliquant plus de 20 sociétés pharmaceutiques, ayant pour objectif principal de mettre à disposition d'ici à la fin de la décennie 2 à 4 nouveaux antibiotiques pour lutter contre les infections résistantes aux antimicrobiens. Près d'un milliard de dollars ont été mobilisés pour soutenir la recherche clinique. Le fond s'engage à agir rapidement pour répondre aux besoins urgents en terme de santé publique en fournissant des aides financières aux entreprises de biotechnologie engagées dans la recherche sur les antibiotiques. Effectivement, malgré les graves

conséquences humaines et économiques que peut déclencher l'antibiorésistance, il n'y a actuellement pas assez de motivation financière pour développer des antibiotiques. Cela s'explique par le fait que les antibiotiques étant utilisés avec parcimonie afin de préserver leur efficacité, les recherches et leur commercialisation ne seraient pas suffisantes pour assurer la pérennité du marché et permettre aux entreprises d'avoir une rentabilité des investissements. Le besoin de nouveaux antibiotiques est crucial, mais il ne pourra être possible qu'avec des investissements financiers à la fois du côté des entreprises, mais également du côté des gouvernements afin de mettre en place des réformes politiques nécessaires pour garantir la durabilité de la production d'antibiotiques (124).

Les objectifs principaux du fond d'action sont :

- Investir dans les petites sociétés de biotechnologie, qui se concentrent sur le développement de nouveaux traitements antibactériens innovants en mettant l'accent sur les besoins de santé publique les plus pressants.
- Fournir un soutien technique aux entreprises en leur donnant accès à l'expertise et aux ressources de grandes sociétés pharmaceutiques.
- Constituer une vaste coalition entre les acteurs industriels, les banques et autres organismes engagés dans la lutte contre l'antibiorésistance afin de mobiliser les gouvernements à créer un environnement de marché favorable permettant des investissements durables dans le domaine des antibiotiques.

## **IV. Rôle du pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance**

### **1. Retour du questionnaire**

#### **1.1. Objectif de l'enquête**

Le métier de pharmacien est en profond remaniement depuis quelques années notamment depuis la crise COVID, où le pharmacien a occupé une place prépondérante dans la gestion de la crise. En 2021, la France est le 4ème pays le plus consommateur d'antibiotiques en Europe et selon le « plan de stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance 2022-2025 », plus de la moitié des prescriptions sont inadaptées, voire inutiles (24).

Le pharmacien étant un acteur de proximité pour la Santé Publique, son rôle semble primordial pour lutter contre le mésusage des antibiotiques.

L'objectif du questionnaire est d'évaluer les pratiques des pharmaciens, préparateurs et étudiants en pharmacie concernant les prescriptions et les délivrances d'antibiotiques (intervention pharmaceutique, dispensation à l'unité, TROD, vaccinations) et de savoir quels étaient leurs ressentis sur le sujet de l'antibiorésistance.

#### **1.2. Présentation du questionnaire**

Ce questionnaire comporte deux parties, une première faisant un état des lieux des prescriptions d'antibiothérapies et les pratiques des pharmaciens face à celles-ci. La seconde partie porte sur les missions relatives à la gestion des antibiotiques et la prévention des infections. Il est à destination des pharmaciens, préparateurs et étudiants en pharmacie.

##### **1.2.1. Recueil des données**

Le questionnaire a été diffusé sur les réseaux sociaux ainsi qu'à un groupe d'entraide de pharmaciens entre février 2023 et juillet 2023. Au total, 233 réponses ont été recueillies. Cet échantillon est satisfaisant pour établir quelques pistes d'analyse sur le rôle du pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance.



### 1.2.2. Traitement des données

Les résultats ont été transcrits dans un tableur Excel®.

### 1.2.3. Caractéristiques démographiques

Il y a eu au total 233 réponses récoltées. Parmi les personnes ayant répondu, il y a : 53,2% de pharmaciens, 33,1% d'étudiants en pharmacie et 13,7% de préparateurs en pharmacie.

La répartition selon les tranches d'âge des personnes ayant répondu est la suivante : 77,2% ont entre 20 et 30 ans, 19,3% ont entre 31 et 50 ans et enfin 3,5% ont plus de 50 ans.

## 1.3. Présentation des données

### Partie I : Etat des lieux des prescriptions

#### 1) **Dans votre pratique, intervenez-vous sur les prescriptions d'antibiotiques «non-conformes» ?**

*On entend par non conforme : une durée de prescription trop longue ou trop courte, la posologie inadaptée, l'arbre décisionnel non respecté, voire l'absence d'antibiothérapie, la sur-prescription ou encore la présence d'une interaction ou d'une contre-indication.*

10,7% ont répondu toujours, 40,8% ont répondu souvent, 45,5% ont répondu parfois, 3% ont répondu jamais.

#### 2) **Pour quelles raisons n'intervenez-vous pas ?**

Les raisons pour lesquelles les personnes n'interviennent pas sont nombreuses (183 réponses) et ont été classées selon 12 catégories en fonction des réponses rédigées par les participants à l'enquête. Les réponses classées dans la catégorie « non exploitables » ne répondaient pas à la question posée.

- Difficulté de communiquer avec le prescripteur : 26,22 %
- Difficulté de joindre le prescripteur : 11,47 %

- Manque de temps / manque de rémunération : 11,47 %
- Refus du côté du patient : 10,4 %
- Manque d'informations cliniques et/ou biologiques : 7,10 %
- Blocage du titulaire : 7,10 %
- Manque de formation : 7,10 %
- « Auto-censure » du pharmacien / n'osent pas appeler : 7,10 %
- Réponses non exploitables : 4,37 %
- Modification est jugée « non primordiale » : 3,3 %
- Rupture de médicaments « on appelle déjà beaucoup » : 2,73 %
- Manque de moyen légal pour agir sur une prescription : 1,64 %

**3) Si vous intervenez sur les prescriptions, même parfois, quel(s) est (sont) le(s) problème(s) que vous rencontrez le plus souvent ?**

**1 : Vous n'appellez jamais et 5:Vous appelez systématiquement**

|          | <b>La durée de prescription</b> | <b>La posologie</b> | <b>Les arbres décisionnels non respectés</b> | <b>Les indications</b> | <b>Les contres-indications, interactions...</b> |
|----------|---------------------------------|---------------------|--|------------------------|---|
| <b>1</b> | 39,90 %                         | 9 %                 | 35,62 %                                      | 22,75 %                | 3,86 %  |
| <b>2</b> | 23,2 %                          | 16,3 %              | 24,03 %                                      | 26,60 %                | 6,0 %   |
| <b>3</b> | 15,45                           | 19,3 %              | 18,9 %                                       | 24,03 %                | 15,9%   |
| <b>4</b> | 18,45 %                         | 26,2 %              | 12,0 %                                       | 15,02 %                | 14,16 %   |
| <b>5</b> | 3 %                             | 29,2 %              | 9,45 %                                       | 11,6 %                 | 60,08   |

Tableau 12: Réponses à la question 3 sur les problèmes rencontrés lors d'une intervention pharmaceutique

**4) Dans votre pratique, utilisez-vous des outils d'aide à la décision pour les prescriptions d'antibiotiques ?**

18,9 % ont répondu toujours, 42,5 % ont répondu souvent, 29,2 % ont répondu parfois et 9,4 % ont répondu jamais.

**5) Quel(s) outil(s) utilisez-vous ?**

*Plusieurs réponses étaient possibles et il était également possible de rajouter de nouvelles options.*

Pour cette question, les réponses ont été classées par catégorie.

- Vidal : 77,7 %
- La base de données publique des médicaments : 56,69 %
- Antibiodic : 56,3 %
- Posos : 14,3 %
- MSDmanual : 8 %

- Dorosz : 4,91 %
- Thériaque : 3,12 %
- Spilf : 3,12 %
- Dentibiotique : 2,23 %
- Pilly : 1,78 %
- Epopi : 1,33 %
- BCB : 1,33 %
- AntibioEst : 0,89 %
- CRAtb : 0,89 %
- Prescrire : 0,44 %
- Ddi predictor : 0,44 %

**6) Si vous souhaitez intervenir sur une prescription, le prescripteur est-il réceptif à votre appel et à votre proposition pour adapter la prescription ?**

3,5 % ont répondu toujours, 30 % ont répondu souvent, 61,8 % ont répondu parfois et 4,7 % ont répondu jamais.

**7) Vous sentez-vous légitime d'intervenir sur des prescriptions en vue de réaliser une intervention pharmaceutique ?**

87,6 % ont répondu oui et 12,4 % ont répondu non.

**8) Dans le cas où vous êtes face à un problème quant à la prescription d'antibiotiques et que le médecin ne souhaite pas adapter, quelle est votre position ?**

Les résultats ont été classés en 6 catégories. Les réponses classées dans la catégorie « non exploitables » ne répondaient pas à la question posée.

- Je délivre quand même le médicament en ne changeant rien à la prescription : 51,07 %.
- Je délivre quand même le médicament mais je prends la responsabilité de modifier la prescription en le précisant au médecin : 20,6 %.
- Je ne délivre pas le médicament : 14,16 %.
- Réponses non exploitables : 6 %.
- Je laisse le pharmacien décider : 4,29 % (50 % d'entre eux expliquent que c'est parce qu'ils sont étudiants ou préparateurs).
- Je laisse le choix au patient de suivre la prescription du médecin ou d'adapter selon les recommandations officielles : 4,29 %.

Partie II : Les missions du pharmacien

**9) Selon le décret n°2021-1631 paru au Journal Officiel qui pose les bases de la dispensation conditionnelle d'antibiotiques dans le cadre d'une angine bactérienne au streptocoque bêta-hémolytique du groupe A : Réalisez-vous les TROD angine ?**

54,9 % ont répondu oui et 45,1 % ont répondu non.

**10) Si-oui, avez-vous déjà eu affaire à une ordonnance pour des antibiotiques traitant une angine avec la mention « Si résultat au TROD angine positif » ?**

46,8 % ont répondu oui et 53,2 % ont répondu non.

**11) Si non, pour quelle(s) raison(s) ne réalisez-vous pas les TROD angine ?**

Les réponses ont été classées en 8 catégories. Les réponses classées dans la catégorie « non exploitables » ne répondaient pas à la question posée.

- Formation non réalisée : 65,3 %.
- Par manque de temps : 41,12 %.
- La pharmacie n'est pas adaptée d'un point de vue logistique : 13,7 %.
- Réponses non conformes : 4 %.
- Par manque de confiance quant à l'efficacité : 1,61 %.
- Le cabinet médical les réalise : 1,61 %.
- Le titulaire ne veut pas les faire : 1,61 %.
- Les médecins ne veulent pas adapter la prescription malgré un TROD négatif : 0,8 %.

**12) Début 2022 a été annoncé la possibilité de la dispensation à l'unité d'un panel de médicaments, notamment les antibiotiques. Par rapport à cette nouvelle mission qui nous est demandée, notamment pour limiter les mésusages et l'automédication des patients : êtes-vous pour ou contre la dispensation à l'unité ?**

31,33 % ont répondu pour, 36,9 % ont répondu plutôt pour, 17,16 % ont répondu plutôt contre et 11,15 % ont répondu contre. 3,43 % ne se prononcent pas.

**13) Notez de 1 à 4 les propositions suivantes concernant les avantages de la dispensation à l'unité dans le cas des antibiotiques.**

**Note : 1 : Avantage faible et 4 : Avantage important**

|          | <b>Limiter la consommation des antibiotiques</b> | <b>Limiter l'impact écologique</b> | <b>Limiter le gaspillage des médicaments</b> | <b>Améliorer l'observance du traitement</b> |
|----------|--|------------------------------------|--|---|
| <b>1</b> | 6,44 %   | 15,03 %                            | 6,87 %                                       | 15,88 %                                     |
| <b>2</b> | 5,16 %   | 20,6 %                             | 8,59 %                                       | 20,60 %                                     |
| <b>3</b> | 13,3 %   | 18,46 %                            | 18,88 %                                      | 17,59 %                                     |
| <b>4</b> | 75,10 %  | 45,91 %                            | 65,66 %                                      | 45,93 %                                     |

Tableau 13: Réponses à la question 13 sur les avantages de la dispensation à l'unité dans le cas des antibiotiques

14) **Notez de 1 à 4 les propositions suivantes concernant les freins à cette nouvelle procédure : Note : 1 : Frein moindre et 4 : Frein important**

|          | <b>Le manque de rémunération</b> | <b>Une tâche chronophage</b> | <b>Le manque d'identification des blisters par le patient</b> | <b>La sérialisation</b> |
|----------|----------------------------------|------------------------------|---|-------------------------|
| <b>1</b> | 16,73 %                          | 8,58 %                       | 5,58 %  | 13,73 %                 |
| <b>2</b> | 24,03 %                          | 15,45 %                      | 15,45 %   | 23,18 %                 |
| <b>3</b> | 22,76 %                          | 24,03 %                      | 25,75 %   | 24,04 %                 |
| <b>4</b> | 36,48 %                          | 51,94 %                      | 53,22 %   | 39,05 %                 |

Tableau 14: Réponses à la question 14 sur les freins quant à la dispensation à l'unité

**15) Le pharmacien tient un rôle important dans la prévention des épidémies hivernales, notamment en rappelant les règles d'hygiène simples et en promouvant la vaccination. Au quotidien, rappelez-vous régulièrement l'importance de se faire vacciner et d'effectuer les rappels vaccinaux pour prévenir les infections à la fois virales et bactériennes ?**

18,9 % ont répondu toujours, 54,5 % ont répondu souvent, 22,7% ont répondu parfois, 3,4 % ont répondu jamais et 0,4 % n'ont pas répondu

**16) Les conditionnements des médicaments antibiotiques ne sont pas toujours adaptés au traitement prescrit, cela amène à ce que beaucoup de patients pratiquent l'automédication avec les antibiotiques lorsque des symptômes similaires réapparaissent. Lors d'une délivrance d'antibiotiques, proposez-vous au patient de ramener à la pharmacie les comprimés restants du traitement antibiotique pour limiter cet usage ?**

12,87 % ont répondu toujours, 23,6% ont répondu souvent, 27,5 % ont répondu parfois et 34,8 % ont répondu jamais. 3 réponses n'étaient pas exploitables car elles ne répondaient pas à la question.

#### 1.4. Analyse des données

Le terme « toujours » signifie que l'acte est effectué systématiquement et « souvent » est utilisé lorsque l'intervention est faite régulièrement, à raison d'une fois par semaine ou plus. Le terme de parfois désigne une fréquence moins régulière ou de façon plus anecdotique.

Dans la première partie, on observe qu'environ 10 % des sondés interviennent systématiquement sur une ordonnance lorsque celle-ci n'est pas conforme. Parmi ces 10 %, 68 % sont des pharmaciens, 12 % des préparateurs et 20 % des étudiants en pharmacie. Certains préparateurs ou étudiants expliquent ce faible niveau d'intervention par un supposé manque de connaissances, notamment sur les arbres décisionnels. En effet, dans la question suivante, parmi les raisons pour lesquelles les sondés n'interviennent pas, 7,10 % ont répondu par manque de formation. Sur ces 7,10 %, 60 % sont des étudiants en pharmacie ou des préparateurs. 3 % des personnes n'interviennent pas du tout sur une ordonnance, ce qui est encourageant,



mais pas suffisant, car nous devrions en théorie intervenir à chaque fois qu'un problème est identifié.

45,5 % des personnes interviennent parfois, ce qui interroge sur la non-régularité des interventions. Les explications sont multiples, 11,47 % estiment manquer de temps. Effectivement, les nouvelles missions, aussi intéressantes soient-elles, corrélées avec les ruptures de médicaments et la pénurie de personnel, peuvent interférer dans ce manque d'intervention. Cependant, on observe que pour 26 % d'entre eux la raison principale est la communication avec le prescripteur. Ici, on ne parle pas des difficultés à joindre le médecin (horaire du secrétariat, secrétariat débordé d'appels, médecin en déplacement à domicile...) même si cela représente 11,5 % des réponses recueillies. Par le terme « manque de communication », on entend les difficultés humaines à se faire entendre par le médecin : parmi les réponses, beaucoup expliquent un refus de discussion du médecin avec les pharmaciens ou encore un refus d'adapter les prescriptions. Cela amène par la suite à un arrêt total des appels envers le prescripteur, car les professionnels savent que l'intervention ne mènera à aucun changement.

7,1 % des sondés soulèvent le manque d'informations cliniques et/ou biologiques afin de savoir si la prescription est sécurisée. Il est parfois possible d'arriver à trouver des informations en demandant aux patients. Cependant, la plupart du temps, aucune information sur le diagnostic, la fonction rénale ou encore l'antibiogramme ne sont présents sur l'ordonnance, ce qui empêche une analyse correcte de cette dernière. Appeler le médecin pour avoir toutes ces informations est décrit comme une perte de temps et d'énergie des deux côtés. Cela amène donc à ne réaliser aucun changement malgré une prescription inadaptée.

Un autre point soulevé est la réaction du patient : 10,4 % des réponses évoquent un refus total des patients d'appeler le médecin pour discuter avec lui de la prescription. Ces réponses soulèvent un point important : la vision que les patients ont du pharmacien et de ses connaissances. En effet, une partie des patients peut être amenée à considérer que le rôle du pharmacien est de délivrer les médicaments prescrits en suivant scrupuleusement l'ordonnance fournie par le médecin sans l'analyser.

D'autres problèmes sont évoqués, par exemple le titulaire de l'officine décidant d'appliquer sa politique au sein de son entreprise : il est parfois compliqué d'outrepasser les directives. Pour 7 % des réponses, le titulaire ne souhaite pas appeler les médecins pour des interventions. Bien que le pharmacien adjoint soit censé avoir son indépendance quant à l'analyse pharmaceutique, il peut parfois, dans un souci de maintenir de bonnes relations avec l'équipe, se conformer aux attentes du titulaire.

De plus, on observe aussi dans les réponses que beaucoup de pharmaciens « s'autocensurent » dans leurs interventions. Effectivement, 7,10 % d'entre eux se refusent d'appeler car ils craignent la réaction du médecin et ne veulent pas aller au conflit malgré l'intérêt de l'intervention pour le patient.

Parmi les problèmes les plus souvent rencontrés, certains sont plus propices à des appels fréquents que d'autres.

Comme le montre le Tableau 12 (p.89), près de 40 % des professionnels n'appellent jamais pour une durée de prescription inadaptée contre 3 % qui le font systématiquement.

Dans le même sens, 35,62 % des sondés n'appellent jamais lorsque l'arbre décisionnel n'est pas respecté contre 9,44 % systématiquement.

À l'inverse, les pharmaciens contactent bien plus le prescripteur lorsque la posologie n'est pas adaptée : 29 % d'entre eux appellent systématiquement pour proposer un changement de posologie, contre 9 % n'appelant jamais.

De même, lorsqu'il y a des contre-indications ou interactions majeures, 60 % appellent pour évoquer le problème avec le médecin et seulement 3,86 % n'appellent jamais.

Pour ce qui est des appels liés aux indications, il y a une répartition assez diverse entre les différents niveaux d'appels : 22,75 % n'appellent jamais, 11,58 % le font systématiquement et les 65 % restants se situent entre les deux.

Les résultats précédents montrent dans certains cas une absence d'appel envers le prescripteur concernant une prescription inadaptée. Cela s'explique par plusieurs phénomènes. En effet, 61,8 % des sondés déclarent que le médecin n'adapte que parfois sa prescription et 4,70 % estiment même que celle-ci n'est jamais modifiée. Ainsi, seulement un tiers des médecins valident l'analyse du pharmacien quant à leur expertise sur l'ordonnance. Cela montre qu'il y a encore du travail à fournir pour améliorer la communication entre les deux corps de métier, harmoniser les prises de décision et également afin de faire reconnaître nos compétences.

Pourtant, presque 90 % des sondés se sentent légitimes à intervenir sur une prescription non-conforme aux recommandations, ce qui montre bien l'écart entre la volonté d'agir de la part des professionnels de la pharmacie et le résultat mitigé de ces interventions suite à la communication avec le prescripteur.

En dépit des résultats précédents, 20% des sondés décident de modifier tout de même la prescription en engageant leur responsabilité et en avertissant le prescripteur de leur décision. Parallèlement à cela, 51,07 % des sondés, bien qu'en sachant que la prescription est inadaptée, décident de délivrer le médicament sans rien changer. 14 % d'entre eux refusent la délivrance et n'engagent donc pas leur responsabilité sur une ordonnance qui présenterait un risque pour le patient et pour lequel le pharmacien pourrait être tenu responsable en cas de problème.

Certains professionnels interrogés, 4,3 %, décident de laisser le choix au patient en leur présentant les recommandations officielles par rapport à la pathologie qu'ils présentent afin qu'ils décident de leur prise en charge.

Dans la deuxième partie, concernant les TROD angine, près de 55 % des interrogés pratiquent ces tests. Ce n'est qu'un peu plus de la moitié des sondés, ce qui montre bien que malgré un résultat encourageant, cette activité, possible depuis juillet 2021, n'est pas généralisée à l'ensemble des pharmacies. Il reste encore une marge de travail pour développer cette activité primordiale afin d'améliorer le bon usage des antibiotiques.

Dans le même sens, 46,8 % des sondés ont déjà eu affaire à une ordonnance conditionnelle avec la mention « Si résultat TROD (test rapide d'orientation diagnostique) angine positif » (test réalisable par le pharmacien comme expliqué au chapitre IV. 3) ce qui montre également une volonté des prescripteurs de limiter la prescription d'antibiotiques au strict nécessaire.

Les limites du côté des pharmacies pour la réalisation de ces TROD sont multiples et 65 % s'expliquent par le fait que la formation nécessaire pour réaliser ces TROD n'a pas encore été suivie. Avec une offre de formation suffisante, on peut supposer que les sondés seront capables de réaliser ces tests dans un futur proche et ainsi d'augmenter la proportion de pharmacies réalisant ces tests.

L'autre raison principale qui explique la non-réalisation de cette activité est le manque de temps. Comme énoncé auparavant, la conjoncture actuelle est un frein au développement des nouvelles missions qui nous sont accordées.

Sur l'ensemble des personnes, 13,7 % évoquent un problème logistique quant à la réalisation de ces tests car il est nécessaire d'avoir de nouveaux espaces de confidentialité, ce qui est techniquement impossible dans certaines officines de petite taille.

Concernant la dispensation à l'unité, cette mesure est globalement bien accueillie par les personnes interrogées. Les avantages évoqués dans le questionnaire sont tous principalement considérés comme importants, notamment le fait de limiter la consommation des antibiotiques et le gaspillage de médicaments. Les principales limites considérées comme importantes sont le manque de temps et le manque d'identification des blisters par le patient, pouvant mener à une confusion dans l'utilisation du traitement.

Les pharmaciens jouent un rôle primordial dans la prévention des infections, via la promotion des vaccins et rappels vaccinaux. Dans cette étude, nous constatons que ce rôle est bien réalisé par la majorité des professionnels (18,9 % le font systématiquement et 54,5 % régulièrement). Cependant, il est encore possible d'améliorer cette promotion. De plus, dans le cadre de la lutte contre le gaspillage

des antibiotiques et leur utilisation en automédication, les résultats montrent que la prévention via le recyclage des médicaments par Cyclamed® est insuffisante : seulement 12,87 % des sondés informent toujours les patients sur les modalités de retour des médicaments non-utilisés lors d'une délivrance d'antibiotiques, et 23,6 % le font souvent.

### 1.5. Discussion

Les résultats du questionnaire mettent en lumière des aspects essentiels de la pratique pharmaceutique, en particulier en ce qui concerne les interventions des professionnels de la pharmacie sur les ordonnances, la réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique, la dispensation à l'unité, la promotion de la vaccination ou encore le recyclage des médicaments.

Seulement 10 % des répondants interviennent systématiquement sur une ordonnance non-conforme et la majorité d'entre eux sont des pharmaciens. Le fait que 7,1 % des sondés ont cité le manque de formation comme raison de ne pas intervenir souligne la nécessité d'une formation continue pour les professionnels.

De plus, l'étude montre que certains problèmes sont plus susceptibles de déclencher des appels aux prescripteurs que d'autres. Par exemple, les posologies inadaptées et les contre-indications ou interactions conduisent à des appels fréquents, ce qui est encourageant pour la sécurité des patients. En revanche, la durée de prescription inadaptée et le non-respect de l'arbre décisionnel ne mènent que rarement à des appels. Cela souligne la nécessité d'une sensibilisation et d'une formation continue pour identifier ces problèmes sous-évalués.

Les problèmes liés à la communication avec les prescripteurs sont clairement un obstacle majeur à l'intervention. Le manque de temps, les difficultés humaines à se faire entendre par le médecin ainsi que la réaction des patients qui refusent parfois de discuter de leurs prescriptions sont un réel défi pour améliorer les prises en charge. Cela met en évidence la nécessité de renforcer la communication et la collaboration entre pharmaciens et médecins pour garantir des soins optimaux aux patients.

Il est encourageant de constater que près de 90 % des sondés se sentent légitimes à intervenir sur une prescription non-conforme. Cependant, les résultats montrent une certaine réticence à engager réellement leur responsabilité avec seulement 20 % des répondants prêts à modifier la prescription tout en informant le prescripteur. La plupart préfèrent délivrer le médicament tel qu'il est prescrit ou refuser la délivrance en cas de risque pour le patient.

La pratique des TROD angine est répandue mais il reste encore du travail pour la généraliser. Les résultats indiquent également une volonté des médecins de limiter la prescription des antibiotiques aux cas strictement nécessaires, ce qui est positif.

Cependant, de nombreux obstacles liés principalement au manque de temps et de formation ne permettent pas pour le moment d'améliorer la prise en charge des angines. La conjoncture actuelle marquée par des ruptures de médicaments et une pénurie de personnel rend difficile la mise en place de cette nouvelle mission.

Le constat est le même pour la dispensation à l'unité. Bien que cette nouvelle mesure soit relativement bien accueillie, le manque de temps et le risque de confusions par le patient sont des préoccupations importantes à prendre en compte pour garantir une mise en œuvre efficace de cette mesure.

La promotion de la vaccination est plutôt bien réalisée mais il existe encore des opportunités pour augmenter la couverture vaccinale. Cependant, en ce qui concerne le recyclage des médicaments, il est constaté que les résultats actuels sont insuffisants. Il est nécessaire de sensibiliser davantage les patients au retour des médicaments inutilisés pour éviter, dans ce cas, l'automédication avec des antibiotiques.

## 1.6. Conclusion

En somme, les résultats mettent en évidence des domaines où des améliorations sont nécessaires dans la pratique pharmaceutique, notamment en renforçant la communication avec les prescripteurs, en fournissant une formation continue et en sensibilisant les patients à la gestion responsable des médicaments. Il est également indispensable de considérer que dans certains cas, certaines officines

ne sont simplement pas en mesure de mieux faire, faute de moyens matériels suffisants.

Malgré un nombre de réponses important, il existe plusieurs biais à cette étude. L'échantillon n'est pas tout à fait représentatif de la population de personnes exerçant en officine. En effet, le recrutement des personnes interrogées s'est fait sur la base du volontariat et on peut donc supposer que les personnes ayant répondu ont déjà un intérêt pour le sujet. De plus, le questionnaire a été diffusé principalement via des plateformes en ligne, ce qui peut expliquer le faible nombre de réponses des professionnels de la pharmacie de plus de 50 ans. Enfin, concernant la question 3 « Si vous intervenez sur les prescriptions, même parfois, quel(s) est (sont) le(s) problème(s) que vous rencontrez le plus souvent ? », suite à l'analyse des résultats, nous avons remarqué que la formulation de la question ne correspond pas au format des réponses proposées. Il aurait été préférable de la tourner ainsi : « Si vous intervenez sur les prescriptions, même parfois, parmi les problèmes suivants, quel est votre degré d'action ? 1 : Vous n'appellez jamais et 5 : Vous appelez systématiquement ».

## **2. Éducation de la population**

### **2.1. Les croyances des Français**

Les antibiotiques n'agissent pas sur les infections virales, pourtant les chiffres sont édifiants. D'après une étude de Santé Publique France « La France encore trop consommatrice d'antibiotiques », les résultats suivants ressortent (23) :

- 7 Français sur 10 pensent qu'ils sont efficaces et nécessaires en cas de bronchite aiguë.
- 65 % en cas de bronchiolite.
- 55% en cas d'angine virale.
- 53 % en cas de grippe.
- 54 % pensent qu'il est recommandé de prendre des antibiotiques pour un mal de gorge alors que 80 % des angines sont d'origine virale.

- 50 % estiment que les antibiotiques permettent de se remettre plus vite sur pied.
- 44 % pensent qu'il est préférable de prendre des antibiotiques lorsqu'on veut retourner plus vite au travail.

L'ensemble de ces résultats montre qu'il reste encore du chemin à faire pour informer la population sur les infections virales ou bactériennes et sur le rôle d'un antibiotique.

## 2.2. Le pharmacien, un rôle d'information

Au vu des résultats précédents, le pharmacien se place comme un acteur essentiel pour la formation de la population aux nombreuses questions que soulèvent l'antibiorésistance et sa lutte et pour limiter l'usage des antibiotiques.

Il arrive souvent que les patients viennent dans un premier temps à la pharmacie lorsque des symptômes d'infection commencent à apparaître, avant de consulter un médecin. Il est alors important de rappeler que la plupart des infections hivernales sont virales et que des antibiotiques ne sont pas nécessaires dans ce cas(125). Ils peuvent proposer des solutions comme le repos, l'hydratation et l'utilisation de médicaments symptomatiques pour mieux tolérer l'infection le temps de la guérison : paracétamol pour les maux de tête et la fièvre, lavage de nez à l'eau de mer pour le rhume et de la patience sont les principales actions à mener en attendant que le corps élimine l'infection.

Réussir à mettre en place ces conseils et ces mesures de prévention auprès des patients permettrait davantage de désengorger les cabinets de consultations des médecins. Il est important d'alerter les patients des critères de gravité qui doivent amener le patient à consulter, notamment :

- une température supérieure à 38,5°C pendant plus de 3 jours.
- de nouveaux symptômes qui apparaissent.
- une aggravation de l'état de santé.



L'assurance maladie a rédigé une fiche de non-prescription des antibiotiques qui peut être délivrée par les médecins ou les pharmaciens afin d'expliquer les principaux symptômes et leur durée habituelle (Annexe n°2).

Pour aller plus loin, nous pouvons proposer aux patients de consulter des outils en ligne afin de s'informer sur les antibiotiques ou encore la vaccination. Par exemple, le site internet Antibiomalin permet de s'informer sur l'utilisation des antibiotiques, sur les gestes d'hygiène ainsi que sur les résistances bactérienne. Il est ludique et très pédagogique (126). Le site vaccination-info-service délivre quant à lui de nombreuses informations sur l'ensemble des vaccins disponibles et recommandés. Il est très accessible au grand public (127).

Nous verrons par la suite les nombreuses autres missions que le pharmacien peut réaliser dans le but d'aider à limiter la consommation d'antibiotiques et à informer la population.

### **3. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)**

#### **3.1. Définition**

Les TROD permettent un dépistage rapide, en général de l'ordre de quelques minutes, détectant la présence ou non d'un marqueur de maladie ou d'un paramètre physiologique.

Grâce à des réactions chimiques, enzymatiques ou immunologiques, une coloration particulière apparaît permettant d'interpréter le résultat. Ils sont à usage unique et selon le type de test, il faudra prélever du sang, de l'urine, de la salive, ou des selles. Ils sont réalisés par un professionnel de santé.

#### **3.2. Les TROD réalisables en officine**

Selon l'arrêté du 1<sup>er</sup> août 2016, la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques réalisables en officine est la suivante (128) :

- Test capillaire d'évaluation de la glycémie.

- Test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoques du groupe A.
- Test oro-pharyngé d'orientation diagnostique de la grippe.

Depuis 2020, les tests COVID se sont rajoutés à la liste.

Du fait du maillage territorial des pharmacies d'officine et de la saturation des services de santé, solliciter les pharmaciens dans le dépistage est primordial. Par son accès facile et sans rendez-vous, la pharmacie est un lieu idéal pour sensibiliser le public aux dépistages, aux règles d'hygiène et dans ce cas à la surconsommation d'antibiotiques.

### 3.3. Les conditions requises pour le pharmacien

L'arrêté du 29 Juin 2021 précise les conditions de réalisation des TROD. Pour que la réalisation de ces tests soit possible en officine, le pharmacien doit respecter les règles suivantes :

- Locaux adaptés comprenant un espace de confidentialité et accessible depuis la zone client sans possibilité d'accès aux médicaments.
- Disposer d'un point d'eau pour le lavage des mains ou de solution hydro-alcoolique.
- Disposer du matériel nécessaire marquage CE (TROD à usage unique, tests antigéniques, lampe d'examen, gants, chronomètre, abaisse-langue, écouvillons, masques FFP2, blouses, etc).
- Élimination des déchets d'activité de soins à risques infectieux (Dasri) produits dans ce cadre.
- Avoir eu une formation avec une attestation de formation valide dispensée par un organisme de formation indépendant des fabricants et distributeurs de produits de santé. La formation doit couvrir l'ensemble des étapes de réalisation du test en partant de l'éligibilité du patient au respect des

conditions matérielles prévues par les textes. La formation couvre également l'orientation du patient et la lecture du résultat du test.

- Respecter les mesures de prévention de la transmission des infections par le port du masque, le lavage des mains, l'aération régulière de la pièce, etc.
- S'assurer que la personne répond aux critères d'éligibilité des tests.

### 3.4. L'utilisation des différents TROD

#### 3.4.1. Le TROD angine

##### a. Dans quel cadre faire un TROD ?

Le principal signe clinique évocateur d'une angine à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) est l'odynophagie associée à des symptômes moins spécifiques comme la fièvre ou une toux. En complément de l'examen clinique, le TROD permettra de déterminer si un antibiotique est nécessaire car rappelons-le, près de 80 % des angines sont virales. Ils se réalisent sur des angines érythémateuses ou érythémato-pultacées (129). Du fait des complications possibles des angines bactériennes, rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite aiguë, septicémie, il est important de les identifier afin de les traiter.

On réalise le TROD si les conditions suivantes sont respectées (130) :

- Chez un enfant à partir de 10 ans (3 ans s'il est orienté par son médecin).
- Chez un adulte avec un score de Mac Isaac supérieur ou égal à 2.
  - ✓ Fièvre supérieure à 38°C = + 1 point
  - ✓ Âge du patient entre 15 et 44 ans = 0 point
  - ✓ Âge du patient égal ou supérieur à 45 ans = -1 point
  - ✓ Absence de toux = +1 point
  - ✓ Adénopathies cervicales sensibles = +1 point

- ✓ Atteinte amygdalienne (volume ou exsudat)= +1 point

Par conséquent, il ne sera pas nécessaire de réaliser un TROD angine lorsqu'un score de Mac Isaac est inférieur à 2.

L'orientation du pharmacien vers le médecin est nécessaire dans certains cas, notamment chez les enfants de moins de 10 ans car, pour tout enfant fébrile, il est important d'avoir un examen complet (131).

D'autres critères doivent alerter le pharmacien pour pouvoir réorienter le patient : les immunodéprimés, les femmes enceintes fébriles, les patients de plus de 70 ans avec une température supérieure à 38°C, si des épisodes similaires ont déjà été traités récemment, s'il y a une altération de l'état général (AEG), des difficultés respiratoires, des douleurs irradiantes vers la tête et le cou, si la douleur est unilatérale, si la peau est rouge et tuméfiée au niveau du cou, du thorax et du visage (131).

#### b. La performance des tests

La sensibilité du test est supérieure à 90 % et sa spécificité est supérieure à 95 %.

#### c. La réalisation

Après avoir établi toutes les règles d'hygiène et de protection, on demande au patient de mettre la tête légèrement en arrière et d'ouvrir la bouche. L'abaisse langue peut être utilisé pour bien visualiser les zones de prélèvement et on peut proposer au patient d'émettre le son « aaah » afin de limiter le réflexe nauséeux.

Lors du prélèvement, il faut veiller à éviter de toucher la bouche, les gencives, les lèvres car il y a un risque de propager les agents pathogènes ou de prélever les streptocoques de la flore commensale et par conséquent d'avoir un résultat faux positif (132). Il faut aller écouvillonner les amygdales, les piliers du voile du palais et s'il existe un exsudat d'aller également prélever à ce niveau.

Une fois réalisé, il faut introduire l'écouvillon dans le tube d'extraction et selon la marque choisie, suivre les consignes de réalisation (131). Ci-joint, la Figure 13 montre un exemple de notice de TROD angine.

**TROD'ANGINE® Bandelette**  
Mode opératoire\*

**1** Déposer **4 gouttes** du réactif **A** puis **4 gouttes** du réactif **B** dans le tube d'extraction

La couleur du liquide passe du rose clair au jaune clair lorsque le réactif B est ajouté.

**2** Réaliser le **prélèvement** au fond de la gorge à l'aide d'un écouvillon (éviter les dents, les gencives, la langue et l'intérieur des joues)

**3** Introduire l'**écouvillon** dans le **tube** d'extraction puis effectuer **10 rotations**

Attendre **1 minute**

**4** Presser l'**écouvillon** contre les parois du tube puis le jeter

**5** Plonger l'**extrémité de la bandelette** flèches dirigées vers le bas dans le tube d'extraction

Lire le résultat à **5 minutes**

Ne pas lire au-delà de 10 minutes

**INTERPRÉTATION**

Résultat positif

Résultat négatif

Résultat invalide

AAZ  
Votre santé sous contrôle

contact@aazlab.fr

\*Lire intégralement la notice d'utilisation avant la réalisation du premier TROD  
Mise à jour : 4 décembre 2019

Figure 13: Exemple de mode d'emploi d'un test rapide d'orientation diagnostique pour l'angine

En cas de résultat positif, il y a deux cas de figure : soit le patient s'est présenté spontanément à l'officine et il faudra rediriger le patient vers son médecin, soit le TROD était demandé par le médecin à l'aide d'une ordonnance de dispensation conditionnelle et donc le pharmacien pourra délivrer l'antibiotique prescrit.

#### d. La dispensation conditionnelle

Depuis le 13 décembre 2021, le pharmacien a le droit avec une ordonnance de dispensation conditionnelle, de délivrer ou non un antibiotique pour le traitement d'une angine selon le résultat d'un TROD angine. Cela a pour but d'améliorer la pertinence du recours à une antibiothérapie.

### 3.4.2. Les tests antigéniques Covid

Depuis mai 2020, conformément aux recommandations de la HAS, les pharmaciens d'officine sont autorisés à réaliser les TROD Covid. Ils détectent une des protéines du virus SARS-CoV2, il s'agit principalement la protéine de nucléocapside NP.

#### a. La performance des tests

Leur sensibilité est supérieure ou égale à 90 % et leur spécificité est de 98 %.

#### b. Cadre d'utilisation

Les tests sont à utiliser avec des personnes présentant des symptômes de la COVID de type : rhinorrhée, toux, essoufflement, fièvre, maux de tête, courbatures, fatigue.

Les symptômes étant peu spécifiques par rapport à d'autres infections respiratoires bactériennes ou virales, il est intéressant de les diagnostiquer pour limiter les antibiotiques inutiles dans le cas d'une infection due au SARS-CoV2. Effectivement, en 2021, une méta-analyse réalisée par Cochrane confirme que l'azithromycine n'a pas sa place dans le traitement du Covid car il ne réduit pas le risque de décès et n'améliore pas l'état clinique du patient (133). Elle confirme aussi, qu'actuellement il n'y a pas assez de recherches pour attester que d'autres antibiotiques seraient efficaces dans le traitement de la COVID-19 (133).

#### c. La réalisation du test

C'est grâce à un prélèvement nasopharyngé que l'on peut détecter la présence ou non du virus. Par la suite, il faut tremper l'écouvillon dans un réactif et déposer quelques gouttes de réactif sur la cassette de test. Le délai d'un test est de 15 minutes pour interpréter le résultat. Si on observe une seule barre au niveau du « témoin », le test est négatif, au contraire, si deux barres apparaissent dont une notamment au niveau du « cas », la personne est positive au SARS-CoV2. La Figure 14 explique l'utilisation d'un test nasopharyngé pour détecter le SARS-CoV2.

## Comment se déroule un test antigénique

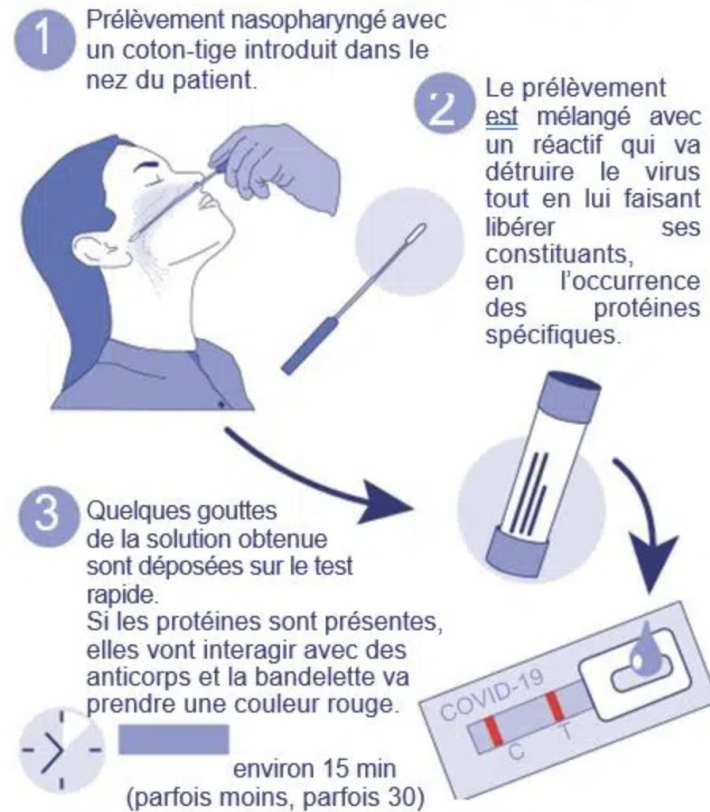


Figure 14: Mode d'emploi de l'utilisation d'un test antigénique pour le SARS-CoV2

### 3.4.3. Les TROD multiplex

#### a. Définition

Les TROD multiplex sont conçus pour détecter plusieurs virus en même temps dans un échantillon biologique en utilisant des réactions antigéniques spécifiques. Ils permettent une détection rapide, ce qui est intéressant notamment dans les contextes d'épidémies saisonnières.

#### b. L'avis de la Haute Autorité de Santé

Le 13 juin dernier, la HAS a évalué les TROD « multiplex » destinés à détecter simultanément plusieurs virus : le SARS-CoV2, le virus Influenzae, le virus respiratoire syncytial. Ces tests ont été développés dans le contexte des épidémies hivernales qui ont mené à une forte augmentation des consultations médicales en ville et à l'hôpital (134).

Selon la HAS, les tests multiplex n'ont pas encore démontré des performances diagnostiques assez importantes pour les utiliser dans le cadre d'un diagnostic individuel. De fait, il manque des données dans la littérature quant à leur intérêt à cause d'un nombre significatif de faux négatifs pour les virus VRS et virus de la grippe, leur intérêt est donc limité.

Cependant, l'intérêt pourrait être notable à l'échelle nationale dans le cadre d'une politique de santé publique. Ces tests aideraient à éviter des prescriptions inutiles d'antibiotiques afin d'identifier clairement des infections virales mais également d'éviter certaines consultations / re-consultations aux urgences ou chez le médecin pour des infections identifiées sans caractère de gravité.

La HAS invite les fabricants des TROD multiplex à améliorer la sensibilité et la spécificité pour qu'ils puissent être utilisés plus largement et également pris en charge par la sécurité sociale (134).

#### c. Des tests pas encore utilisés

Pour le moment, ces tests ne sont pas voués à être utilisés dans le cadre d'une infection pour déterminer son origine virale ou bactérienne. À terme, si les conditions suivantes sont respectées, la HAS évaluera leur intérêt :

- Les TROD utilisés devront présenter des performances diagnostiques cliniques suffisantes (134).
- L'impact auprès de la population devra être conforté avec un recueil prospectif comparatif de données d'utilité clinique en vie réelle (134).
- L'impact sur le taux de prescription d'antibiotiques devra être mesuré.
- Un cadre devra être défini pour lequel ces TROD devraient être utilisés.

## **4. La vaccination**

### 4.1. État des lieux

Les compétences des pharmaciens ont commencé à s'élargir en 2019 avec la possibilité d'administration des vaccins contre la grippe puis plus tard des vaccins



contre la COVID-19. Dans la continuité, le décret du 9 mars 2022 de la convention nationale des pharmaciens élargit les compétences de ces derniers en vue d'améliorer la couverture vaccinale et le parcours vaccinal des patients (135).

Effectivement, avec une mise en application depuis l'hiver dernier, les pharmaciens ont la possibilité d'administrer 14 vaccins différents prescrits chez les patients âgés de 16 ans et plus.

Jusqu'à présent, les pharmaciens n'étaient autorisés qu'à administrer des vaccins prescrits mais récemment, depuis le 8 août 2023, ils peuvent maintenant prescrire et administrer les vaccins selon les recommandations officielles et le calendrier vaccinal en vigueur (136).

Il est possible de vacciner toutes les personnes âgées de 11 ans (avec la nécessité de la présence d'un tuteur légal pour les mineurs) et plus tant que le vaccin fait partie du calendrier vaccinal en vigueur. Cependant, les pharmaciens n'ont pas le droit de vacciner les personnes immunodéprimées avec un vaccin vivant atténué comme pour la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle et le BCG. Il existe deux particularités : Pour la grippe, les personnes non éligibles ont également le droit de se faire vacciner en pharmacie et pour le vaccin contre la COVID, les pharmaciens peuvent vacciner les enfants à partir de 5 ans. De plus, les pharmaciens n'ont pas le droit d'administrer les vaccins du voyageur (Fièvre typhoïde par exemple). Certains critères d'exclusion sont à prendre en compte :

- Antécédents de réaction allergique grave à une précédente vaccination.
- Allergie à un composant du vaccin.
- Si un vaccin vivant atténué a été injecté au cours des 4 dernières semaines.
- Si une transfusion sanguine ou des produits sanguins ont été reçus dans la précédente année.

## 4.2. Les vaccins réalisables en officine

Selon l'arrêté du 21 avril 2022, voici la liste des vaccins réalisables en officine selon le calendrier vaccinal à partir de 11 ans (137). La Figure 15 ci-dessous représente la frise chronologique des vaccins réalisables en officine selon le calendrier officiel en vigueur.

- Diphtérie
  - Tétanos
  - Poliomyélite
  - Coqueluche
- Revaxis®
- Boostrixtetra®, Infanrix®, Repevax®, Tetravac-acellulaire®
- Papillomavirus humains : Gardasil 9®
  - Infections invasives à pneumocoques : Prevenar 13®, Pneumovax®
  - Virus hépatite A : Havrix® 720, Havrix® 1440, Vaqta®, Avaxim® 160, Avaxim® 80, Twinrix®
  - Virus hépatite B : Engerix® B10, Engerix® B20, HbvaxPro® 5, HbvaxPro® 10, Twinrix®
  - Méningocoques du sérogroupes A, B, C, Y, W : Bexsero®, Neisvac®, Nimenrix®
  - Rage : Rabipur®, Vaccin rabique Pasteur®
  - Grippe saisonnière : Influvac Tetra®, Efluelda®, Vaxigriptetra®
  - La Covid-19 : Comirnaty®, Nuvaxovid®
  - La Varicelle : Varilrix®, Varivax®
  - Le Zona : Zostavax®, Shingrix®

- La Rougeole
  - Les Oreillons
  - La Rubéole
- } Priorix®, M-M-Rvaxpro®

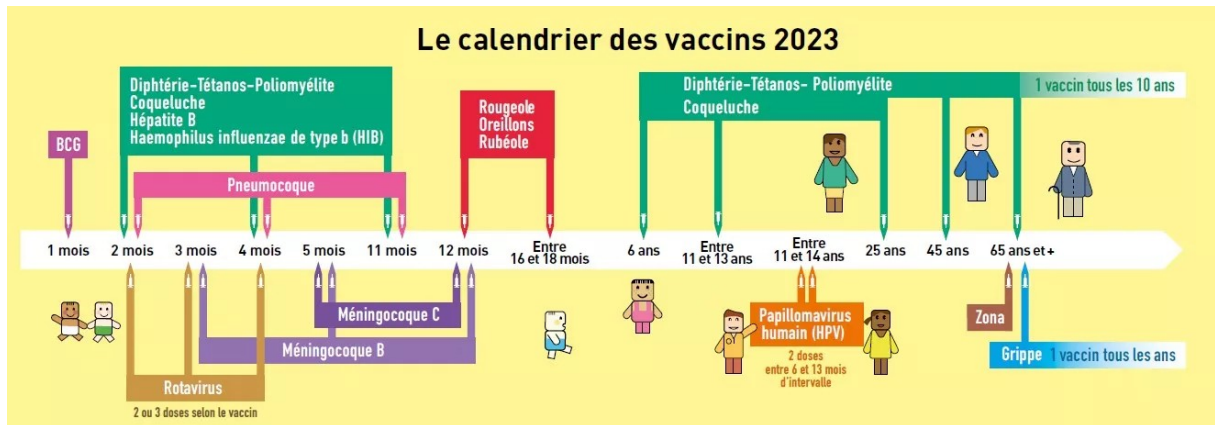


Figure 15: Frise chronologique des vaccinations obligatoires et recommandées

### 4.3. La vaccination, un acte de prévention

#### 4.3.1. Une protection individuelle et collective

La vaccination a une double fonction de protection : individuelle et collective. Sur le plan individuel, elle stimule la réponse immunitaire spécifique chez la personne vaccinée en permettant qu'elle soit protégée contre l'agent infectieux ciblé. Du point de vue collectif, la vaccination évitant la multiplication de l'agent pathogène chez la personne vaccinée, celle-ci est moins susceptible de transmettre le virus ou la bactérie. La personne vaccinée agit comme une barrière contre l'agent pathogène en interrompant la chaîne de transmission. C'est pourquoi plus la couverture vaccinale est importante, plus on réduit la circulation des agents pathogènes (138).

#### 4.3.2. La vaccination réduit les prescriptions d'antibiotiques

Comme évoqué précédemment, il est acquis que l'utilisation excessive des antibiotiques favorise la montée des infections bactériennes multirésistantes. La vaccination a un rôle important à jouer car elle va diminuer le nombre de cas de certaines infections bactériennes et virales et de surinfection bactérienne, conduisant à une moindre utilisation d'antibiotiques (139).

Dans le cas de la grippe : à ce jour, plusieurs études montrent que la vaccination contre la grippe réduit les prescriptions d'antibiotiques. En effet, une étude du 6 décembre 2022 extraite du « Journal des infections » montre que la vaccination contre la grippe réduit la probabilité de syndrome grippal de 24 % et qu'en conséquence, la prescription d'antibiotiques est réduite de 15 % chez des adultes entre 40 et 64 ans sans comorbidités (140).

Dans le cas des infections à *Streptococcus pneumoniae* : le pneumocoque est la première cause de pneumonie bactérienne communautaire entraînant un risque d'infection grave (141). Depuis que la vaccination antipneumococcique existe, on remarque que la vaccination a réduit l'incidence des pneumonies, méningites, bactériémies mais également des otites. Or lorsqu'on rencontre ce type de maladie, une utilisation d'antibiotiques est observée (142). Il est également montré que la vaccination a réduit le taux de pneumocoques résistant aux antibiotiques (143).

Dans le cas des infections à *Haemophilus influenzae* : ce vaccin a été un véritable succès car l'incidence des infections a réduit de près de 100 fois depuis le début de la vaccination, car 95 % des cas graves sont causés par le type capsulaire b, qui est spécifiquement ciblé par le vaccin. Avant la vaccination en 1992, il y avait 500 à 700 cas de méningites chez les enfants alors qu'aujourd'hui, on dénombre autour de 5 cas par an. Cela a eu pour conséquence de diminuer la prescription d'antibiotiques (143).

#### 4.4. Le pharmacien, acteur de prévention

Par son accessibilité du fait de recevoir sans rendez-vous, le pharmacien a un rôle important dans la vaccination de la population. Les décrets récemment parus confirment que notre rôle va au-delà de la dispensation.

Le pharmacien d'officine est en contact permanent avec la population, et de ce fait il est plus facile d'informer et de rappeler aux patients l'importance de se vacciner et de faire ses rappels vaccinaux. Il a aussi son rôle à jouer dans l'information éclairée du patient concernant les avantages du vaccin, ses effets indésirables, et d'aider à dissiper les inquiétudes liées à la vaccination.

Le pharmacien en France est en mesure de prescrire et d'administrer les vaccins selon les recommandations en cours et de tenir à jour le carnet de santé des patients afin d'y renseigner dans leur dossier leur statut vaccinal.

Lors des campagnes spécifiques de vaccination, le pharmacien est en première ligne à la fois pour vacciner mais aussi pour fournir aux autres professionnels de santé les vaccins. De ce fait, chaque acteur de soin se voit intégré dans la chaîne de prévention et de couverture vaccinale de la population.

## **5. La dispensation à l'unité**

### **5.1. Définition**

Elle se définit comme le fait de délivrer la quantité exacte d'un médicament nécessaire pour une prescription particulière, plutôt que de fournir une quantité préemballée standard du médicament. Elle a pour finalité d'optimiser l'utilisation des médicaments, de réduire le gaspillage et d'adapter les quantités aux besoins spécifiques du patient et de son traitement.

### **5.2. Les avantages**

- Réduction du gaspillage : délivrance de la quantité exacte de médicament. Cela évite le surplus de médicaments non utilisés qui pourraient expirer ou être jetés.
- Réduction des coûts de la dispensation : en évitant le gaspillage, les coûts associés aux achats et à la gestion de stocks et par conséquent la facturation à la Sécurité sociale sont réduits.
- Optimisation de la thérapie : les patients sont plus à même de visualiser leur traitement et d'aller au bout de ce dernier s'ils ont la quantité définie par la prescription. Le suivi est alors plus précis pour le patient et les professionnels de santé qui l'entourent.
- Prévenir l'automédication : les patients ont tendance à s'automédiquer. Cela pose problème lorsqu'ils le font avec un antibiotique du fait de la résistance que cela peut engendrer.

- Réduction des erreurs de médication : en délivrant uniquement ce qui est nécessaire, les patients sont moins disposés à se tromper lors de la prise du médicament.
- Réduction de l'impact environnemental associé à la production, à la distribution et à l'élimination des médicaments. L'émission de gaz à effet de serre lié aux antibiotiques est alors diminuée.
- Réduction des déchets pharmaceutiques : en délivrant la quantité exacte, on limite les quantités jetées qui contribuent à contaminer les sols et les eaux de médicaments potentiellement toxiques et nocifs pour la biodiversité.
- Responsabilisation de la consommation : on encourage le patient à ne pas surconsommer les médicaments.
- Réduction des emballages : en réduisant les emballages en carton nécessaires actuellement, on utilise moins de ressources pour les fabriquer, les transporter et les éliminer.
- Sensibilisation à l'écologie auprès des professionnels de santé et du grand public, pour une utilisation plus raisonnée.

### 5.3. Les inconvénients actuels

Dans cette partie ne seront évoqués que des inconvénients liés à la dispensation à l'unité des antibiotiques.

Malgré le fait que la dispensation à l'unité présente des avantages significatifs, notamment en terme de réduction du gaspillage, il existe un certain nombre de limites et défis associés à cette pratique dans le cadre du fonctionnement de l'officine actuellement :

- Le stockage et la gestion : les petits conditionnements individuels peuvent poser des problèmes en terme de lieu de stockage pour les inventaires et le suivi des dates de péremption.

- Complexité logistique : la préparation de chaque ordonnance à l'unité peut être chronophage et nécessite des ressources supplémentaires en terme de personnel, de temps et d'équipement.
- Encombrement : les patients peuvent trouver que de nombreux petits conditionnements individuels soient moins faciles à stocker que les boîtes standards.
- Temps d'attente : les ordonnances seraient préparées avec plus de temps ce qui pourrait diminuer la satisfaction des patients.
- Le manque de rémunération : l'Assurance Maladie a fixé la rémunération à un plafond de 500 euros TTC par an et par officine. Comme énoncé précédemment, au vu du travail que cela demande, c'est une somme dérisoire (144).
- Manque d'identification des blisters : malgré un étiquetage obligatoire sur un nouveau conditionnement extérieur, pour les personnes ayant des difficultés à lire, voir ou comprendre et qui ont l'habitude de se référer à une boîte spécifique, cela peut être compliqué.
- La sérialisation<sup>6</sup> ne sera plus possible alors qu'elle est rendue obligatoire depuis le 9 février 2019 pour les officines (145).

#### 5.4. Étude 2014-2015

Durant un an, entre novembre 2014 et novembre 2015, l'Inserm a mené une étude « Expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques » sur quatre régions de France sur la mise en place de la dispensation à l'unité des antibiotiques (146). 14 antibiotiques ont été sélectionnés.

Sur 100 pharmacies volontaires, 75 ont été tirées au sort pour participer au dispositif. Les conclusions sont les suivantes : il y a eu une diminution de nombre de

---

6 La sérialisation est un processus de suivi et de traçabilité des médicaments pour prévenir la contrefaçon et garantir l'authenticité des produits afin de garantir au maximum la sécurité des patients. Elle attribue un numéro de série unique à chaque boîte de médicament (145)

comprimés à recycler, les patients ont suivi la prescription jusqu'au terme et il y a eu également une réduction de 10 % du volume de comprimés délivrés par rapport à la vente classique. L'étude a également sondé les patients et 80 % d'entre eux étaient favorables à la délivrance à l'unité.

## **6. L'intervention pharmaceutique**

### **6.1. Définition**

L'intervention pharmaceutique (IP) ou opinion pharmaceutique se définit comme l'ensemble actions du pharmacien concernant des problèmes liés à la prescription thérapeutique.

D'après le Code de la Santé Publique, le pharmacien a le devoir de sécuriser et/ou d'optimiser l'acte de dispensation, de « mettre en place des actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique. Il prévient la iatrogénie médicamenteuse, garantit le bon usage des médicaments et le suivi de l'observance en procédant à l'analyse des informations relatives au patient et à l'ensemble de ses traitements. » (147).

Ces interventions sont souvent peu documentées en officine bien qu'elles fassent partie intégrante de la démarche de pharmacie clinique et soient issues de l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance (148).

### **6.2. Tracer les interventions pharmaceutiques**

#### **6.2.1. Les avantages**

Chaque IP doit être tracée dans le dossier patient ou sur la prescription pour améliorer l'assurance qualité. La centralisation des interventions est une démarche promue par les sociétés savantes afin de :

- Contribuer au bon usage du médicament et faciliter les échanges interprofessionnels en constituant un recueil des bonnes pratiques pharmaceutiques, dans le but de valoriser cette activité auprès des prescripteurs.



- Obtenir une base de données individuelle, propre à chaque officine afin d'évaluer qualitativement et quantitativement les interventions réalisées.
- Améliorer les pratiques professionnelles en passant par l'amélioration du service rendu au patient : il est plus facile d'identifier les médicaments posant des problèmes et de mettre en place des actions de formation.
- Contribuer à la démarche qualité et protéger les patients en cas de problème, mais également le pharmacien en traçant ce qu'il réalise.
- Soutenir l'interprofessionnalité : en appelant le prescripteur et en proposant une alternative, il est plus facile de travailler avec ces derniers et de favoriser la continuité des soins pour les patients.

#### 6.2.2. Les inconvénients

Le premier problème évoqué est le temps consacré à cette tâche. Les officines sont déjà débordées et en sous-effectif, et ajouter une tâche administrative chronophage semble compliqué pour certaines d'entre elles.

Le second problème que rencontré est le manque de rémunération. Pour le moment, la rémunération sur l'acte d'analyse pharmaceutique est intégrée à l'honoraire de dispensation, qui n'est pas représentatif de la nécessité de ce travail pour le patient et sa sécurité, et du temps et de l'investissement consacrés à cette tâche par le personnel officinal.

#### 6.2.3. Act-IP

Il s'agit d'une plateforme initialement créée en 2003 pour les praticiens hospitaliers dans le but d'évaluer et de standardiser les activités de pharmacie clinique en France. Elle permet à tout pharmacien de codifier et d'analyser ses interventions pharmaceutiques. C'est seulement depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022 que la plateforme s'est élargie aux officinaux, soit près de 20 ans après sa mise en place à l'hôpital.

Il est très important de documenter une intervention pharmaceutique afin de standardiser et de valoriser les activités de pharmacie clinique. Cela permet

d'optimiser la prise en charge et également de sécuriser les ordonnances pour lesquelles un problème est détecté. La traçabilité permet de valider la prescription par la formulation d'intervention pharmaceutique définie comme « toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien ». Elle comporte (149):

- L'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse.
- La classification et la documentation des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et aux interventions qu'elles engendrent.

Les données renseignées dans Act-IP constituent un observatoire de Santé Publique qui permettra la réalisation d'analyses et d'études sur les pratiques pharmaceutiques à l'officine pour ainsi promouvoir la reconnaissance de ces activités auprès des organismes payeurs (assurance maladie, ministères, ARS...) (148).

#### 6.2.4. Fiche d'intervention pharmaceutique

Elle permet de recueillir et quantifier au quotidien les interventions de pharmacie clinique afin de standardiser les pratiques et sécuriser les actes réalisés sur une prescription si celle-ci a été modifiée (Annexe n°5).

### 6.3. En pratique

Aujourd'hui, le pharmacien ne peut pas de manière « autonome » adapter une prescription sans devoir appeler le prescripteur. Le pharmacien doit toujours contacter ce dernier pour tout questionnement relatif à une ordonnance. Aujourd'hui, le pharmacien appelle le plus souvent lorsqu'il détecte une contre-indication ou une interaction majeure, une posologie inadaptée mais rarement lorsqu'un antibiotique n'est pas prescrit selon la bonne indication ou que la durée de traitement n'est pas conforme.

Pourtant, selon une étude de Cédric Etienne et Céline Pulcini publiée en mars 2015 portant sur l'évaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques par un groupe de médecins généralistes, les résultats sont inquiétants. Effectivement, 232

prescriptions d'antibiotiques ont été étudiées et seules 17% d'entre elles étaient appropriées. Ici, le terme « appropriées » est utilisé par rapport aux recommandations officielles : choix d'antibiothérapie, posologie, durée, examens complémentaires. Sur les 232 prescriptions, 33% étaient inappropriées principalement à cause du choix d'antibiotique ou de la durée de traitement et 50% étaient inutiles du fait d'un diagnostic incorrect (150). L'étude révèle aussi un manque fréquent d'examen complémentaires essentiels comme les radiographies thoraciques pour les pneumonies ou encore la réalisation de TROD angine.

Dans le cas de la délivrance des antibiotiques, plusieurs points seraient intéressants à promouvoir afin d'améliorer l'usage des antibiotiques :

- Avoir l'indication sur l'ordonnance afin de vérifier l'adéquation entre la pathologie et le traitement choisi par le prescripteur. Dans un communiqué du 18 novembre 2022, la Spilf recommande de modifier les conditions de délivrance des antibiotiques à la condition d'un diagnostic inscrit sur l'ordonnance dans un but de restriction des prescriptions par les médecins (151).
- Adapter la posologie et la durée de traitement selon les recommandations officielles.

Par la suite, il serait fondamental d'établir une communication privilégiée avec les médecins pour échanger autour des problèmes souvent retrouvés concernant l'utilisation des antibiotiques, et sur les bonnes pratiques. Si un dialogue constructif et durable s'établit, il serait possible de tendre vers une meilleure prise en charge pour les patients. Les maisons de santé et les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS) se développant sur le territoire sont des outils qui facilitent ces échanges.

## **7. Promotion de l'hygiène et des gestes barrières**

La politique de prévention du risque infectieux constitue un enjeu majeur de santé publique à n'importe quel moment du parcours de soins d'un patient, que ce

soit en ville, à l'hôpital mais aussi au quotidien. Le but est de diminuer voire d'éviter la transmission des agents infectieux.

Récemment, les vagues épidémiques de Covid-19 nous ont rappelé l'importance des gestes barrières et en 2022, un nouveau rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé montre qu'une bonne hygiène des mains et la mise en place de mesures barrières permettent de réduire de 70 % la transmission d'infections (152).

### 7.1. La contamination, le début d'une infection ?

On entend par contamination le premier contact entre un micro-organisme et une personne. Le plus souvent, le micro-organisme est éliminé par l'organisme de l'hôte grâce à ses défenses immunitaires et le patient n'a pas de symptôme. Parfois, cette colonisation peut se produire avec des bactéries résistantes aux antibiotiques mais elle n'entraîne toujours pas de symptômes malgré son portage. Il arrive que certains patients développent une infection suite à la contamination où des symptômes de type fièvre, douleurs, toux, rhume apparaissent, nécessitant parfois un traitement antibiotique.

La prévention par les gestes barrières doit permettre d'éviter les différentes contaminations qui peuvent aller jusqu'à l'infection (153).

### 7.2. Les moyens de prévention

Il existe différents moyens pour limiter ces contaminations et le pharmacien a un rôle essentiel pour rappeler ces gestes du quotidien aux patients. Ces conseils ont tout à fait leur place lors d'une délivrance d'un antibiotique mais aussi lorsque les personnes viennent chercher des conseils à la pharmacie lorsqu'ils présentent un rhume, une toux ou des maux de tête par exemple.

#### 7.2.1. Solutions hydroalcooliques (SHA) et le lavage de main

L'hygiène des mains reste la mesure la plus efficace pour prévenir la transmission des microbes. Les solutions hydroalcooliques (SHA) sont très efficaces si elles respectent les normes de sécurité. Elles doivent contenir au moins 70% d'alcool et doivent répondre aux normes européennes de bactéricidie et de virucidie.

Il est important d'effectuer une friction des mains d'au moins 30 secondes pour que la désinfection soit efficace (153).

Il est nécessaire de se laver les mains avant de préparer les repas, de servir à manger, mais aussi après s'être mouché, avoir toussé ou éternué, avoir rendu visite à une personne malade, avoir pris les transports en commun, avoir été aux toilettes et être sorti à l'extérieur (154).

#### 7.2.2. Le port du masque

Notamment en période d'épidémie ou en période hivernale lorsque de nombreuses maladies respiratoires comme la grippe ou la COVID-19 circulent, le masque bloque la diffusion des gouttelettes respiratoires contenant des agents pathogènes. L'idéal serait de porter un masque dès que l'on ressent des symptômes pouvant être le témoin d'une pathologie contagieuse lorsqu'on est amené à rencontrer d'autres personnes.

#### 7.2.3. Se couvrir le nez et la bouche quand on tousse ou qu'on éternue

Lors d'un éternuement ou d'une toux se disperse une projection des gouttelettes, pouvant à leur tour contaminer quelqu'un qui se trouve à proximité. L'éternuement peut propager sur 1 à 6 mètres à une vitesse de 50 km/h. En utilisant un mouchoir ou en se couvrant la bouche dans son coude lorsqu'on tousse ou qu'on éternue, la diffusion des agents pathogènes se trouvant dans les gouttelettes se trouve alors limitée. Cependant, il n'est pas recommandé de se couvrir la bouche et le nez avec les mains car les microbes déposés seront beaucoup plus facilement transmissibles par contact direct (serrage de main) ou indirect (via des objets), notamment s'il n'est pas possible de se laver les mains juste après (154).

#### 7.2.4. Se moucher dans un mouchoir à usage unique

En cas d'infection, la muqueuse nasale gonfle de même que sa production de mucus afin d'évacuer le plus possible le pathogène hors de la sphère ORL. Lorsqu'on se mouche, les pathogènes contenus dans les mouchoirs peuvent survivre plusieurs heures. A titre d'exemple, le virus de la grippe survit 8 à 12 heures dans un

mouchoir. Il est donc important de jeter le mouchoir utilisé juste après utilisation (154).

### 7.2.5. Autres gestes barrières

D'autres gestes du quotidien peuvent aider à diminuer la transmission de pathogènes (Figure 16):

- Eviter les embrassades.
- Aérer les pièces 10 minutes par jour afin de faire circuler l'air, car les pathogènes peuvent rester en suspension dans l'air plusieurs heures (155).
- Eviter de se toucher le visage, notamment la bouche et le nez qui sont des portes d'entrées des pathogènes via nos mains. En moyenne, notre main touche notre visage 3000 fois par jour (155).

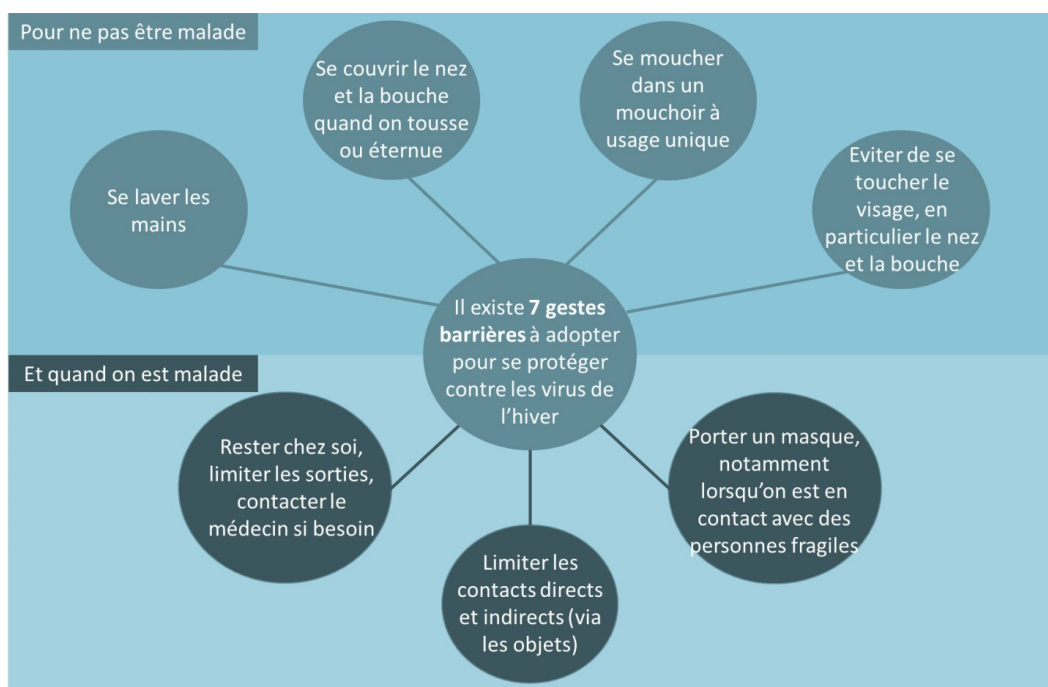


Figure 16: Les 7 gestes barrières à adopter pour se protéger contre les virus

## **8. Les limites de notre rôle**

Malgré les nombreuses missions qui sont au coeur de notre métier pour limiter au mieux le phénomène d'antibiorésistance, le pharmacien reste limité pour plusieurs raisons.

En tant que professionnel de santé, le pharmacien peut fournir des informations aux patients, les éduquer à faire la distinction entre une infection virale ou bactérienne, les encourager dans l'observance des traitements. Cependant, il ne peut pas contraindre les patients à suivre ses recommandations. La coopération des patients est alors essentielle pour sensibiliser au mieux les patients, notamment sur l'automédication des antibiotiques par exemple, mais cela reste parfois compliqué de faire comprendre le problème du mésusage et de l'antibiorésistance qui en découle ou encore de la non-nécessité d'un antibiotique dans une infection virale.

Son rôle dépend aussi énormément des prescriptions émises par les médecins pour délivrer des antibiotiques. Effectivement, même si plusieurs axes ont été levés pour améliorer les prescriptions et la dispensation, le pharmacien est tenu de respecter la prescription même quand il y a un refus du prescripteur d'adapter l'ordonnance. Comme nous avons pu le constater avec le questionnaire diffusé, près de 26% des professionnels de la pharmacie n'interviennent pas sur les ordonnances de prescriptions d'antibiotiques à cause des relations avec les médecins. Il s'ensuit une prise en charge inappropriée pour le patient et une possible augmentation du risque d'antibiorésistance. On peut imaginer que si les relations et la communication avec les prescripteurs était favorisées, les pharmaciens hésiteraient peut-être moins à intervenir et adapter un traitement selon les recommandations officielles en vigueur.

Le manque d'informations tant cliniques que biologiques est un réel problème car il est parfois compliqué de savoir pour quelle indication est prescrit le traitement. Les patients ne savent pas forcément ce qu'ils ont et cela peut amener les pharmaciens, faute d'informations suffisantes, à délivrer des ordonnances d'antibiothérapies non conformes aux recommandations officielles.

Enfin, les compétences et la formation des pharmaciens peuvent varier d'une officine à une autre, ce qui peut entraîner une différence dans leur capacité à jouer un rôle contre l'antibiorésistance. De plus, comme dans n'importe quel domaine, les connaissances et recommandations évoluent, et il en va de la responsabilité des pharmaciens de se tenir à jour des recommandations et de se former régulièrement.

De nombreuses limites organisationnelles au sein des pharmacies d'officine interviennent. Actuellement, la pharmacie connaît un remaniement complet de son activité avec de nombreuses nouvelles missions. Pourtant, la contrainte du temps, à l'heure où le métier fait face à une pénurie de personnel, est omniprésente. Les équipes se retrouvent à devoir faire plus avec moins de temps et moins de personnel ce qui n'est pas favorable à la mise en place de toutes ces missions.



## **V. Conclusion**

La préservation de l'efficacité des antibiotiques constitue un enjeu majeur de santé publique et le rôle central du pharmacien dans cette lutte ne saurait être sous-estimé. En explorant les différentes facettes de son implication, cette thèse a mis en lumière l'importance cruciale des tests rapides d'orientation diagnostique permettant une approche plus ciblée et raisonnée dans l'utilisation des antibiotiques. La vaccination, rendue accessible en pharmacie depuis quelques années va contribuer à préserver l'efficacité des antibiotiques et par conséquent à freiner l'antibiorésistance. De plus, la dispensation à l'unité offre une opportunité concrète de limiter le gaspillage et d'assurer une prise adéquate de ces traitements. Le pharmacien, par sa proximité et son expertise, se révèle être un pilier dans la sensibilisation des patients à l'usage responsable des antibiotiques en favorisant ainsi une meilleure observance thérapeutique. Enfin, la promotion de l'hygiène et des gestes barrières par le pharmacien contribue à prévenir les infections et à limiter la propagation des bactéries résistantes. En conjuguant ces différentes actions, le pharmacien s'affirme comme un acteur incontournable dans la lutte contre l'antibiorésistance, participant activement à la préservation de l'efficacité des antibiotiques.

Au-delà des mesures actuelles, de nouvelles approches thérapeutiques se profilent. La phagothérapie, exploitant les bactériophages offre une piste intéressante. De même, les oligonucléotides et les anticorps monoclonaux ouvrent des perspectives novatrices pour neutraliser les mécanismes de résistance bactérienne. Parallèlement, le développement de nouveaux vaccins spécifiquement dirigés contre des bactéries résistantes représente une piste de recherche à creuser pour prévenir les infections. Enfin, la modulation du microbiote, grâce à des approches comme la transplantation fécale, offre un potentiel considérable pour restaurer l'équilibre microbien.

Ces avancées scientifiques combinées au rôle de chaque professionnel de santé permettent d'offrir des solutions pour préserver l'efficacité des traitements antimicrobiens et d'assurer une prise en charge optimale pour les futures infections bactériennes.

## Bibliographie

1. Le découvreur de la pénicilline était français, affirme un gentleman anglais. Le Monde.fr [Internet]. 18 juill 1999 [cité 27 juin 2023]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/archives/article/1999/07/18/le-decouvreur-de-la-penicilline-etait-francais-affirme-un-gentleman-anglais\\_3576660\\_1819218.html](https://www.lemonde.fr/archives/article/1999/07/18/le-decouvreur-de-la-penicilline-etait-francais-affirme-un-gentleman-anglais_3576660_1819218.html)
2. Duckett S. Ernest Duchesne and the concept of fungal antibiotic therapy. The Lancet. 11 déc 1999;354(9195):2068-71.
3. Gralon [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Les antibiotiques : histoire d'une découverte. Disponible sur: <https://www.gralon.net/articles/materiel-et-consommables/materiel-medical/article-les-antibiotiques---histoire-d-une-decouverte-2192.htm>
4. Seconde Guerre mondiale - Histoire de la médecine - Xavier Riaud - Pénicilline et Seconde Guerre mondiale. [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.histoire-medecine.fr/seconde-guerre-mondiale-penicilline-et-seconde-guerre-mondiale.php>
5. MAZLIAK P. Encyclopædia Universalis. Encyclopædia Universalis; [cité 2 sept 2023]. ANTIBIOTIQUES - repères chronologiques. Disponible sur: <https://www-universalis-edu-com.ezproxy.normandie-univ.fr/encyclopedie/antibiotiques-reperes-chronologiques/>
6. Le manque de nouveaux antibiotiques met en péril les efforts mondiaux visant à lutter contre les infections résistantes [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>
7. VIDAL [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Qu'est-ce qu'un antibiotique ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html>
8. Auchenthaler R, Bergogne E, Dellamonica P. Activité antibactérienne. Spectre. Mode d'action. Cibles bactériennes In: Antibiothérapie en pratique clinique. Paris: Masson; 1995.
9. Inserm [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
10. El Anbassi, S., Bianchi, V. (2018). Médicaments. Belgique: De Boeck supérieur.
11. Léone M, Ayem ML, Martin C. Les glycopeptides. Ann Fr Anesth Réanimation. 1 mars 2000;19(3):177-87.
12. Résumé des caractéristiques du produit - DAPTOMYCINE ACCORD 350 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees->

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?  
specid=69082149&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques

13. Résumé des caractéristiques du produit - CLINDAMYCINE VIATRIS 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur:  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69886424&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
14. Résumé des caractéristiques du produit - LINEZOLIDE ACCORD 600 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62621124&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
15. VIDAL [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Dalfopristine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dalfopristine-18922.html>
16. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Chloramphénicol - Maladies infectieuses. Disponible sur:  
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9riens-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/chloramph%C3%A9nicol>
17. D.Mohammedi.Classification et mode d'action des antibiotiques [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur:  
[https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/classification\\_et\\_mode\\_d\\_action\\_des\\_antibiotiques.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/classification_et_mode_d_action_des_antibiotiques.pdf)
18. Antituberculeux - rifampicine [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur:  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antituberculeux-rifampicine>
19. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours)
20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360\\_synthese\\_durees\\_antibiotherapies\\_coi\\_2021\\_07\\_15\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi_2021_07_15_v2.pdf)
21. Haute Autorité de Santé [Internet] [cité 17 juill 2023] Pyélonéphrite aiguë de la femme. Disponible sur :  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_pyelonephrite\\_durees\\_antibiotherapies\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_pyelonephrite_durees_antibiotherapies_.pdf)

22. AntibioVille : Référentiel Lorrain d'antibiologie en pratique ambulatoire (V7)- Janvier 2018 [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.antibioest.org/wp-content/uploads/2018/10/AntibioVille\\_V7\(1\).pdf](https://www.antibioest.org/wp-content/uploads/2018/10/AntibioVille_V7(1).pdf)
23. La France encore trop consommatrice d'antibiotiques [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/la-france-encore-trop-consommatrice-d-antibiotiques>
24. Ministère des solidarités et de la santé. Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_2022-2025\\_prevention\\_des\\_infections\\_et\\_de\\_l\\_antibiorésistance.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibiorésistance.pdf)
25. DREES. Un médecin généraliste sur deux est confronté à des problèmes d'antibiorésistance. Janvier 2022 [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/ER1217.pdf>
26. Quinolones [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
27. Santé Publique France. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Novembre 2016. [Internet] [cité 19 avr 2023]. Disponible sur : [https://www.anses.fr/fr/system/files/Plaqueette\\_consommation\\_antibiotiques\\_resistance\\_antibiotiques\\_France2016.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/Plaqueette_consommation_antibiotiques_resistance_antibiotiques_France2016.pdf)
28. ANSM [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Dossier thématique - Fluoroquinolones. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/fluoroquinolones>
29. VIDAL [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Fluoroquinolones : mise en garde sur le risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22944-fluoroquinolones-mise-en-garde-sur-le-risque-de-survenue-d-anevrisme-et-de-dissection-aortique.html>
30. Bhatt S, Chatterjee S. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation – A comprehensive review. Environ Pollut. 15 déc 2022;315:120440.
31. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence avis du 7 avril 2021 [Internet]. [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19146\\_CIFLOX\\_MONOFLOCET\\_OFLOCET\\_PIS\\_REEV\\_AvisDef\\_CT19146&19142.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19146_CIFLOX_MONOFLOCET_OFLOCET_PIS_REEV_AvisDef_CT19146&19142.pdf)
32. Malbos D. Angines virales et bactériennes. Actual Pharm. 1 déc 2022;61(621):48-51.
33. VIDAL [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Otite et douleur d'oreille de l'adulte - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/nez-gorge-oreilles/otite-douleur-oreille-adulte.html>

34. Haute Autorité de Santé. Otite moyenne aiguë purulente de l'adulte. [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_oma\\_purulente\\_adulte\\_durees\\_antibiotherapies.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_oma_purulente_adulte_durees_antibiotherapies.pdf)
35. Haute Autorité de Santé. Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant. [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_oma\\_purulente\\_enfant\\_durees\\_antibiotherapies.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_oma_purulente_enfant_durees_antibiotherapies.pdf)
36. Reconnaître une sinusite aiguë [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/calvados/assure/sante/themes/sinusite/reconnaitre-sinusite-aigue>
37. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Sinusite de l'adulte. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722806/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-sinusite-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722806/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-sinusite-de-l-adulte)
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Sinusite de l'enfant. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722824/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-sinusite-de-l-enfant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722824/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-sinusite-de-l-enfant)
39. Barrail-Tran A. Traitement des infections urinaires bactériennes. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier. 2018. Page 791.
40. Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. Fiche 52 - Cystite simple. In: Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A, éditeurs. Méga-Guide Pratique des Urgences (Troisième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2023 [cité 7 sept 2023]. p. 400-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229478036300052X>
41. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722827/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme)
42. Stratégie thérapeutique : cystite aiguë / ADULTE - RÉCIDIV - IR non - G non - A non [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://antibiodic.com/strategie/303/2149>
43. Epp A, Larochelle A. N° 250-Infection Récurrente Des Voies Urinaires. J Obstet Gynaecol Can. 1 oct 2017;39(10):e464-74.
44. Cystites récidivantes : des moyens de prévention non médicamenteux. Prog En Urol. 1 nov 2017;27(14):823-30.
45. Hocké C, Diaz M, Bernard V, Frantz S, Lambert M, Mathieu C, et al. Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). RPC les femmes ménopausées du

CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 mai 2021;49(5):394-413.

46. Question 1 Place des traitements dans la rhinopharyngite aiguë. Médecine Mal Infect. 1 avr 1997;27(4):341-4.
47. Haute Autorité de Santé. Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte. [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_rhinopharyngite\\_angine\\_adulte\\_durees\\_antibiotherapies.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_rhinopharyngite_angine_adulte_durees_antibiotherapies.pdf)
48. Haute Autorité de Santé. Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'enfant. [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur : [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche\\_memo\\_rhinopharyngite\\_angine\\_enfant\\_durees\\_antibiotherapies.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_rhinopharyngite_angine_enfant_durees_antibiotherapies.pdf)
49. François M. Place des traitements non antibiotiques (généraux, locaux) dans la rhinopharyngite. Médecine Mal Infect. 1 avr 1997;27(4):367-71.
50. Antibiorésistance — acadpharm [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Antibior%C3%A9sistance>
51. Schlemmer B. Antibiotiques. Affections et leurs traitements. AGEPS AP-HP. [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/94/files/2013/07/4-94-Antibiotiques.pdf>
52. Lozniewski A, Rabaud C. Résistance bactérienne aux antibiotiques. CCNIN Sud Est. Juillet 2010 [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/cclin\\_arlin/cclinSudEst/2010\\_ResistanceAntibiotiques\\_CClinSE.pdf](https://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CClinSE.pdf)
53. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
54. What is antibiotic resistance? | BioMérieux, Antimicrobial Resistance [Internet]. ANTIMICROBIAL RESISTANCE. [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://amr.biomerieux.com/en/about-amr/what-is-antibiotic-resistance/>
55. Philippon A, Paul G, Nevot P. Classification des beta-lactamases. Médecine Mal Infect. 1 mai 1989;19:6-18.
56. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Revue générale des médicaments antibactériens - Maladies infectieuses. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9riens-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens>
57. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2022 [cité 14 mars 2023]. Antibiotiques :

- « l'antibiorésistance est une pandémie silencieuse ». Disponible sur:  
<https://www.anses.fr/fr/antibiotiques-antibioresistance-pandemie-silencieuse>
58. European centre for disease prevention and control. Comment la résistance aux antibiotiques se propage-t-elle. [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/antibiotic-resistance-spread-fr.pdf>
59. CClin-Arlin Usagers-Lexique [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.cpias.fr/Usagers/Usagers\\_lexique.html#C](https://www.cpias.fr/Usagers/Usagers_lexique.html#C)
60. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la prévention des infections associées aux soins selon le référentiel de certification.[Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/fiche\\_pedagogique\\_prevention\\_infection\\_soins\\_certification.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/fiche_pedagogique_prevention_infection_soins_certification.pdf)
61. Les infections nosocomiales, côté recherche.La lettre de l'institut pasteur n°72. Février 2011. [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur:  
[https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique\\_nous\\_soutenir/lip/lip72\\_infections\\_nosocomiales-institut-pasteur.pdf](https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip72_infections_nosocomiales-institut-pasteur.pdf)
62. Institut Pasteur [Internet]. 2023 [cité 8 oct 2023]. Vision mondiale des déterminants des résistances aux antibiotiques. Disponible sur:  
<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/vision-mondiale-determinants-resistances-aux-antibiotiques>
63. Office Fédéral de la Santé Publique. Comment l'antibiorésistance se propage-t-elle ?. [Internet] [cité 8 oct 2023] Disponible sur :  
[https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/antibiotikaresistenzen/wie-breiten-sich-antibiotikaresistenzen-aus-.html?fbclid=IwAR0YRjLSuQ5-YtLruiwcoie68iX8tV00\\_BHY4B8b3jl7MuZvaq4-V8rRFh4#:~:text=Les%20bact%C3%A9ries%20r%C3%A9sistantes%20se%20transmettent,de%20transmission%20nombreuses%20et%20complexes](https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/antibiotikaresistenzen/wie-breiten-sich-antibiotikaresistenzen-aus-.html?fbclid=IwAR0YRjLSuQ5-YtLruiwcoie68iX8tV00_BHY4B8b3jl7MuZvaq4-V8rRFh4#:~:text=Les%20bact%C3%A9ries%20r%C3%A9sistantes%20se%20transmettent,de%20transmission%20nombreuses%20et%20complexes)
64. Santé.fr [Internet]. 2018 [cité 30 mai 2023]. Résistance aux antibiotiques : un phénomène massif et préoccupant. Disponible sur:  
<https://www.sante.fr/resistance-aux-antibiotiques-un-phenomene-massif-et-preoccupant-0>
65. Coulomb P. Fondation pour la recherche sur la biodiversité. 2019 [cité 30 mai 2023]. La pollution antibiotique des eaux de surface : occurrence et effets. Disponible sur: <https://www.fondationbiodiversite.fr/la-pollution-antibiotique-sur-les-eaux-de-surface-occurrence-et-effets/>
66. Santé Publique France Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. [Internet]. [cité 8 oct 2023]. 2018. Disponible sur :  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/>

documents/rapport-synthese/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-une-menace-mondiale-des-consequences-individuelles

67. Recherche | Naiades [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://naiades.eaufrance.fr/acces-donnees#/physicochimie/resultats?debut=08-10-2020&fin=08-10-2023&parametres=6537,7041,6522,5356,7001>
68. SPF. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2018. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-de-2009-a-2018.-synthese-des-indicateurs-mis-en-ligne-sur-geodes>
69. Santé Publique France. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021. [Internet] [cité 20 avr 2023]. Novembre 2022. 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>
70. Résistance aux antimicrobiens dans l'UE/EEE - Une réponse One Health [Internet]. 2022 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-one-health-response>
71. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci*. 10 avr 2018;115(15):E3463-70.
72. OFSP O fédéral de la santé publique. Combien consomme-t-on d'antibiotiques? [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/antibiotikaresistenzen/wie-viele-antibiotika-verbrauchen-wir---.html>
73. 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*. 1 janv 2019;19(1):56-66.
74. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 févr 2022;399(10325):629-55.
75. OMS. The WHO AwaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Décembre 2022. [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>



76. Hilliquin D, Lambert W, Legeay C, Zahar JR, Grall I. Escherichia coli sécréteur de bêta-lactamase à spectre élargi, quelles mesures faut-il prendre pour maîtriser le risque? Rev Francoph Lab. 1 nov 2016;2016(486):61-6.
77. OMS. Who integrated global surveillance on ESBL-producing *E.coli* using a "One Health" approach : Implementation and opportunities. [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340079/9789240021402-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
78. Santé Publique France. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes. Avril 2023. [Internet][cité 22 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-mission-primos3>
79. SPARES - Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en ES [Internet]. Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.preventioninfection.fr/actualites/spares-surveillance-de-la-consommation-des-atb-et-des-resistances-bacteriennes-en-es/>
80. European Centre for Disease Prevention and Control. et World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022. [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>
81. ANSES. Resapath Bilan 2021. [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur : [https://resapath.anses.fr/resapath\\_uploadfiles/files/Documents/Rapport%20annuel/2021\\_Resapath\\_Rapport\\_annuel.pdf](https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Rapport%20annuel/2021_Resapath_Rapport_annuel.pdf)
82. SPF. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé » [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevention-de-la-resistance-aux-antibiotiques-une-demarche-une-seule-sante>
83. Mader R, Damborg P, Amat JP, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM, et al. Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). Eurosurveillance. 28 janv 2021;26(4):2001359.
84. AMR-Env – (English) Promise [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://amr-promise.fr/fr/amr-env/>
85. Les Antibiotiques : si on les utilise à tort ils deviendront moins forts (angine) [Internet]. 2010 [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=T6ryOyQ1CKw>

86. Les Antibiotiques : Si on les utilise à tort ils deviendront moins forts [Internet]. 2010 [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.youtube.com/watch?v=M3a3g4x\\_JIw](https://www.youtube.com/watch?v=M3a3g4x_JIw)
87. Les antibiotiques : bien se soigner, c'est d'abord bien les utiliser (Zoé) [Internet]. 2022 [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=KSHM8I02MbA>
88. A D, A D. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 13 juill 2023]. Les antibiotiques : bien se soigner c'est d'abord bien les utiliser. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/les-antibiotiques-bien-se-soigner-c-est-d-abord-bien-les-utiliser>
89. Les antibiotiques : bien se soigner c'est d'abord bien les utiliser [Internet]. Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.preventioninfection.fr/actualites/les-antibiotiques-bien-se-soigner-cest-d-abord-bien-les-utiliser/>
90. WAAW Events [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week/2022/waaw-events>
91. VIDAL [Internet]. [cité 1 juin 2023]. « Les antibiotiques, c'est pas automatique ! ». Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-pas-automatique.html>
92. Ministère des solidarités et de la santé. Quelques mesures innovantes du plan d'action national français de lutte contre l'antibiorésistance. Mai 2021. [Internet] [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/8\\_pages\\_antibioresistance-final\\_-fr.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/8_pages_antibioresistance-final_-fr.pdf)
93. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 17 mai 2023]. Campagne 2022 - « Les antibios, comme il faut, quand il faut ». Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/campagne-2022-les-antibios-comme-il-faut-quand-il-faut>
94. Bertholom C. La phagothérapie : pourquoi des phages aujourd'hui ? Option/Bio. 1 sept 2020;31(621):28.
95. Bactériophages - Définition, morphologie, cycle de vie, signification [Internet]. 2022 [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://microbiologynote.com/fr/bact%C3%A9riophages/>
96. Garneau JE, Dupuis MÈ, Villion M, Romero DA, Barrangou R, Boyaval P, et al. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. Nature. nov 2010;468(7320):67-71.
97. Les phages [Internet]. Pherecydes. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pherecydes-pharma.com/les-phages/>

98. Pneumonie [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
99. Étiologies microbiennes de la pneumonie bactérienne nosocomiale et de la pneumonie bactérienne nosocomiale | Maladies infectieuses cliniques | Universitaire d'Oxford [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Disponible sur: [https://academic.oup.com/cid/article/51/Supplement\\_1/S81/421244?login=false](https://academic.oup.com/cid/article/51/Supplement_1/S81/421244?login=false)
100. Inserm [Internet]. [cité 18 nov 2023]. La phagothérapie fait ses preuves contre la pneumonie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/phagotherapie-fait-ses-preuves-contre-pneumonie/>
101. Dufour N, Debarbieux L, Fromentin M, Ricard JD. Treatment of Highly Virulent Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli Pneumonia With Bacteriophages\*: Crit Care Med. juin 2015;43(6):e190-8.
102. Huang G, Wei Z, Wang D. What do we learn from the "PhagoBurn" project. Burns. 1 févr 2019;45(1):260.
103. Manus JM. Au Sénat : quel avenir pour la phagothérapie ? Rev Francoph Lab. 1 déc 2019;2019(517):10-1.
104. Crouvezier N, Marie AC, Moumné L. Mécanismes d'action et brevetabilité des oligonucléotides thérapeutiques. médecine/sciences. 1 févr 2023;39(2):111-8.
105. Kauss T, Arpin C, Bientz L, Vinh Nguyen P, Vialet B, Benizri S, et al. Lipid oligonucleotides as a new strategy for tackling the antibiotic resistance. Sci Rep. 23 janv 2020;10(1):1054.
106. Inserm [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Les oligonucléotides : une alternative prometteuse contre l'antibiorésistance · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/oligonucleotides-alternative-prometteuse-contre-antibioresistance/>
107. Table 1 Overview of the antimicrobial-resistant pathogens described in this Review. [cité 30 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00506-3/tables/1>
108. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. Nat Rev Microbiol. mai 2021;19(5):287-302.
109. Sanofi Pasteur, a Sanofi Company. Efficacy, Immunogenicity, and Safety Study of Clostridium Difficile Toxoid Vaccine in Subjects at Risk for C. Difficile Infection (Cdiffense™) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mars [cité 28 sept 2023]. Report No.: NCT01887912. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01887912>
110. Pfizer. A PHASE 3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLINDED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A CLOSTRIDIUM DIFFICILE VACCINE IN ADULTS 50 YEARS OF AGE AND OLDER

[Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 janv [cité 28 sept 2023]. Report No.: NCT03090191. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03090191>

111. GlaxoSmithKline. A Phase I, Single-center, Randomized, Observer-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK's Clostridium Difficile Investigational Vaccine Based on the F2 Antigen With or Without AS01B Adjuvant, When Administered Intramuscularly According to a 0, 1-month Schedule to Healthy Adults Aged Between 18-45 Years and Between 50-70 Years, Followed by an Additional Dose Administered in a Partial Blind Manner Within an Interval of Approximately 15 Months After Dose 2, in a Subcohort of Subjects Aged 50-70 Years [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 juin [cité 28 sept 2023]. Report No.: NCT04026009. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04026009>
112. Péchiné S, Bruxelles JF, Janoir C, Collignon A. Targeting Clostridium difficile Surface Components to Develop Immunotherapeutic Strategies Against Clostridium difficile Infection. *Front Microbiol.* 2018;9:1009.
113. Eldridge GR, Hughey H, Rosenberger L, Martin SM, Shapiro AM, D'Antonio E, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted Escherichia coli adhesin vaccine in healthy women with and without histories of recurrent urinary tract infections: results from a first-in-human phase 1 study. *Hum Vaccines Immunother.* 4 mai 2021;17(5):1262-70.
114. Huttner A, Hatz C, van den Dobbelen G, Abbanat D, Hornacek A, Frölich R, et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic Escherichia coli in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis.* mai 2017;17(5):528-37.
115. Fowler VG, Allen KB, Moreira ED, Moustafa M, Isgro F, Boucher HW, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing Staphylococcus aureus infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA.* 3 avr 2013;309(13):1368-78.
116. VIDAL [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Les anticorps monoclonaux. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
117. Patel A, DiGiandomenico A, Keller AE, Smith TRF, Park DH, Ramos S, et al. An engineered bispecific DNA-encoded IgG antibody protects against Pseudomonas aeruginosa in a pneumonia challenge model. *Nat Commun.* 21 sept 2017;8:637.
118. DiGiandomenico A, Keller AE, Gao C, Rainey GJ, Warrenner P, Camara MM, et al. A multifunctional bispecific antibody protects against Pseudomonas aeruginosa. *Sci Transl Med.* 12 nov 2014;6(262):262ra155.
119. Résumé des caractéristiques du produit – ZINPLAVA 25mg/ml [Internet]. [cité 4 oct 2023] Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinplava-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinplava-epar-product-information_fr.pdf)

120. Inserm [Internet]. [cité 30 sept 2023]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
121. Relman DA, Lipsitch M. Microbiome as a tool and a target in the effort to address antimicrobial resistance. Proc Natl Acad Sci. 18 déc 2018;115(51):12902-10.
122. Khanna S, Pardi DS, Kelly CR, Kraft CS, Dhere T, Henn MR, et al. A Novel Microbiome Therapeutic Increases Gut Microbial Diversity and Prevents Recurrent Clostridium difficile Infection. J Infect Dis. 15 juill 2016;214(2):173-81.
123. PPR antibiorésistance [Internet]. [cité 30 sept 2023]. Disponible sur: <https://ppr-antibioresistance.inserm.fr/wp-content/uploads/2021/04/PPR-Antibioresistance-points-essentiels.pdf>
124. European Investment Bank [Internet]. [cité 4 oct 2023]. L'objectif du nouveau Fonds d'action contre l'antibiorésistance: reconstruire un pipeline asséché d'antibiotiques grâce à un investissement d'1 milliard de dollars des entreprises du médicament. Disponible sur: <https://www.eib.org/fr/press/all/2020-190-new-amr-action-fund-steps-in-to-save-collapsing-antibiotic-pipeline-with-pharmaceutical-industry-investment-of-ususd1-billion>
125. Haute Autorité de Santé. Fiche mémo : Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014. [Internet]. [cité 4 oct 2023] Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/fiche\\_memo\\_conseils\\_prescription\\_antibiotiques.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/fiche_memo_conseils_prescription_antibiotiques.pdf)
126. Antibiomalin : pour savoir comment bien utiliser les antibiotiques | Santé.fr [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalin-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques>
127. Accueil | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/>
128. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques - Légifrance [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032967712>
129. Test rapide d'orientation diagnostique (TROD) de l'angine [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/calvados/etablissement/sante-prevention/test-diagnostic-rapide-trod-angine>
130. Arrêté du 31 octobre 2023 modifiant l'arrêté du 29 juin 2021 fixant les conditions de réalisation des tests rapides oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A par les pharmaciens

- d'officine - Légifrance [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048368290>
131. SPILF et al. Fiche mémo pharmacien : Pratique du TROD angine à l'officine, du contexte à la réalisation pratique. Février 2020. [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur:  
[https://drive.google.com/file/d/1ifZ6\\_IhclMm4OZrFkG9LyZcRDjIZBI0N/view?usp=sharing&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/1ifZ6_IhclMm4OZrFkG9LyZcRDjIZBI0N/view?usp=sharing&usp=embed_facebook)
132. Mrozovski JM. Détection du streptocoque du groupe A. Actual Pharm. 1 juin 2023;62(627):57-60.
133. Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 [cité 1 août 2023];(10). Disponible sur:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015025/full>
134. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 août 2023]. La HAS se prononce sur l'intérêt médical des TROD grippe/Covid-19/VRS. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3445214/fr/la-has-se-prononce-sur-l-interet-medical-des-trod-grippe/covid-19/vrs](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3445214/fr/la-has-se-prononce-sur-l-interet-medical-des-trod-grippe/covid-19/vrs)
135. Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886688/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/)
136. Décret n° 2023-736 du 8 août 2023 relatif aux compétences vaccinales des infirmiers, des pharmaciens d'officine, des infirmiers et des pharmaciens exerçant au sein des pharmacies à usage intérieur, des professionnels de santé exerçant au sein des laboratoires de biologie médicale et des étudiants en troisième cycle des études pharmaceutiques - Légifrance [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047948973>
137. Arrêté du 21 avril 2022 fixant la liste des vaccins que les pharmaciens d'officine sont autorisés à administrer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique et la liste des personnes pouvant en bénéficier - Légifrance [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000045638970/>
138. Quels sont les bénéfices de la vaccination ? [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur:  
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/quels-sont-les-benefices-de-la-vaccination>
139. Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y, Datta S, Nissen M, Tambyah PA, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. janv 2020;90:188-96.
140. He WQ, Gianacas C, Muscatello DJ, Newall AT, McIntyre P, Cheng AC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in reducing influenza-like illness and related

- antibiotic prescriptions in adults from a primary care-based case-control study. *J Infect.* 1 déc 2022;85(6):660-5.
141. Fritzell B. Rôle de la vaccination sur les infections invasives à pneumocoque. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 févr 2005;18(1):20-7.
142. VIDAL [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Le vaccin contre les infections à pneumocoques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/vaccins/vaccin-pneumocoques.html>
143. VIDAL [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Des vaccins indispensables, mais de mise au point ou d'évaluation plus complexes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28018-des-vaccins-indispensables-mais-de-mise-au-point-ou-d-evaluation-plus-complexes.html>
144. Dispensation à l'unité des médicaments [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/calvados/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/dispensation-unite-medicaments>
145. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 11 août 2023]. FAQ - La sérialisation en officine. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/faq-la-serialisation-en-officine>
146. VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Expérimentation de la dispensation à l'unité des antibiotiques : résultats d'une étude de l'Inserm. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22228-experimentation-de-la-dispensation-a-l-unite-des-antibiotiques-resultats-d-une-etude-de-l-inserm.html>
147. Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037466340>
148. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 15 août 2023]. L'Intervention Pharmaceutique - Le Moniteur des Pharmacies n° 3441 du 26/11/2022 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3441/l-intervention-pharmaceutique.html>
149. Vo TH, Bardet J □D., Charpiat B, Leyrissoux C, Gravoulet J, Allenet B, et al. Validation of a tool for reporting pharmacists' interventions in everyday community pharmacy. *J Clin Pharm Ther.* avr 2018;43(2):240-8.
150. Etienne C, Pulcini C. Évaluation prospective des prescriptions antibiotiques d'un échantillon de médecins généralistes français. *Presse Médicale.* 1 mars 2015;44(3):e59-66.

151. Rupture de stock d'amoxicilline - Actualités - Documents - spilf - [Internet]. [cité 22 nov 2023]. Disponible sur:  
[https://www.infectiologie.com/fr/actualites/rupture-de-stock-d-amoxicilline\\_n.html](https://www.infectiologie.com/fr/actualites/rupture-de-stock-d-amoxicilline_n.html)
152. L'OMS publie le tout premier rapport mondial sur la lutte anti-infectieuse [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur:  
<https://www.who.int/fr/news/item/06-05-2022-who-launches-first-ever-global-report-on-infection-prevention-and-control>
153. Meunier O. La prévention du risque infectieux : une obligation de chaque instant. Aide-Soignante. févr 2023;37(244):24-6.
154. Centre de gestion de la fonction publique territoriale du Bas-Rhin : Les 7 gestes barrières. Mars 2020. [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur:  
<https://www.cdg67.fr/coronavirus/prevention-des-risques-professionnels/fiche-pratique-les-7-gestes-barriere>
155. Autres mesures de prévention | Objectif Prévention Santé [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur:  
<https://www.objectifpreventionsante.fr/prevention/autres-mesures-de-prevention>
156. Afssaps. Spectres d'activité antimicrobienne. Novembre 2005. [Internet]. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur :  
[https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9379d489550abd7847f842ae671500fe.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9379d489550abd7847f842ae671500fe.pdf)



# Annexes

## 1) Fiche HAS sur la prise en charge de la pyélonéphrite aiguë chez la femme



RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES

**FICHE**

## Pyélonéphrite aiguë de la femme

Validée en novembre 2016

Mise à jour en juil. 2021

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de traiter efficacement les patients tout en diminuant les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques.

**Le choix de l'antibiotique**, la dose, la posologie, la modalité d'administration et **la durée** sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

### À l'exclusion des infections urinaires masculines

**Les facteurs de risque de complication** sont la grossesse, toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, l'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min), l'immunodépression grave, un âge supérieur à 75 ans, ou supérieur à 65 ans avec au moins 3 **critères de Fried\***. Le diabète, type 1 ou 2, n'est pas un facteur de risque de complication.

**\*critères de Fried** : perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite.

### Pyélonéphrite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication) :

- Réalisation d'une bandelette urinaire (BU), et en cas de positivité, d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) :
  - L'ECBU est positif si leucocyturie  $\geq 10^4$ /ml et bactériurie  $\geq 10^3$  UFC/ml pour *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* et  $\geq 10^4$  UFC/ml pour les autres bactéries.
  - Il n'est pas nécessaire de réaliser des hémocultures ou d'autres examens biologiques.
  - Une échographie rénale est indiquée dans les 24 premières heures si pyélonéphrite hyperalgique ou en cas d'évolution défavorable après 72 heures d'antibiothérapie.

## Pyélonéphrite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication) :

→ **Traitement probabiliste** en attendant l'antibiogramme (débuté immédiatement après réalisation de l'ECBU)

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Traitements recommandés</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>1<sup>er</sup> intention</b> : en l'absence de traitement par quinolone dans les 6 mois :<ul style="list-style-type: none"><li>- fluoroquinolones par voie orale : ciprofloxacine : 500 mg 2 fois par jour ou lévofloxacine : 500 mg par jour</li></ul></li><li>- <b>2<sup>e</sup> intention</b> : en cas de prise de fluoroquinolones dans les 6 mois :<ul style="list-style-type: none"><li>- céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération par voie parentérale : ceftriaxone (IM, IV) : 1 g par jour (2 g par jour si signes de gravité ou patient obèse : IMC &gt; 30)</li></ul></li></ul> |
|--------------------------------|--|

→ **Traitement de relais** : (désescalade fortement recommandée pour la molécule active avec le spectre le plus étroit).

- Par ordre de préférence :
  - amoxicilline : 1 g 3 fois par jour pendant **10 jours** ;
  - cotrimoxazole : 800 mg/160 mg 2 fois par jour pendant **10 jours** ;
  - amoxicilline-acide clavulanique : 1g 3 fois par jour pendant **10 jours** ;
  - ciprofloxacine : 500 mg 2 fois par jour ou lévofloxacine 500 mg 1 fois par jour ou ofloxacine : 200 mg 2 fois par jour pendant **7 jours** ;
  - céfixime : 200 mg 2 fois par jour pendant **10 jours** ;
  - ceftriaxone : 1 g à 2 g par jour pendant **7 jours** ;
  - En présence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu :  
→ se référer aux recommandations de la SPILF de 2018.
- Suivi :
  - réévaluation systématique à 72 heures ;
  - pas d'ECBU de contrôle sauf si évolution clinique défavorable après 72 heures.

## Pyélonéphrite aiguë à risque de complication, sans signe de gravité

- Au moins 1 facteur de risque de complication.
- Réalisation d'une BU, et en cas de positivité, d'un ECBU.
  - Réalisation d'un bilan biologique : CRP, créatinine.
  - Un uroscanner est indiqué, le plus souvent en urgence, et au plus tard dans les 24 heures. En cas de contre-indication, l'alternative est une échographie rénale.

→ **Traitements antibiotiques, probabilistes ou de relais** : comparables à ceux de la pyélonéphrite simple, sans signe de gravité, pour une durée de **10 jours** si l'évolution est rapidement favorable.

- Suivi :
  - réévaluation clinique à 72 heures ;
  - pas d'ECBU de contrôle si évolution clinique favorable.

## 2) Ordonnance de non prescription d'antibiotique

### Infection virale : comment vous soigner ?

**LES ANTIBIOTIQUES**  
bien se soigner, c'est d'abord  
bien les utiliser

DATE : ..... / ..... / .....






NOM DU PATIENT : .....

CACHET MÉDECIN

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

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

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

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

#### CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE POUR SOULAGER VOS SYMPTÔMES

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

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

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

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

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

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

3) Tableau 15 : Spectre d'action des différents antibiotiques avec leur résistance naturelle et acquise (10) (156)

| Famille d'antibiotique  | Spectre d'action   | Résistance naturelle   | Résistance acquises   |
|---|--|--|---|
| Sulfamides antibactériens                                     | Gram + : Staphylocoques, Streptocoques, <i>Listeria</i><br><br>Gram - : Entérobactéries, <i>Haemophilus influenzae</i>   | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> ,<br><i>M. intracellulaire</i> ,<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | Mutation chromosomique : hyperproduction de PABA<br><br>Acquisition d'un plasmide : production de dihydroptéroate synthétase d'affinité réduite   |
| $\beta$ -lactames - Pénicilline du groupe A                   | Gram + : <i>Staphylococcus aureus</i> ,<br><i>Streptocoques-<math>\beta</math>-hémolytique</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> ,<br><br>Gram- : <i>Nesseria</i> , Entérocoques | Bêta-lactamase chromosomique :<br><br>Entérobactérie du groupe 2,3,4, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> | Par acquisition de pénicillinase plasmidique : <i>Staphylocoque Méti-S</i><br><br>Par acquisition de pénicillinase : Entérobactérie groupe 1, Gonocoque, <i>Haemophilus influenzae</i><br><br>Diminution affinité des PLP |
| $\beta$ -lactames – Pénicilline + Inhibiteur de pénicillinase | Elargissement du spectre des pénicillines A aux anaérobies digestives, aux bactéries sécrétrices de pénicillinase  |  | Résistance souche productrice de pénicillinase de haut niveau   |
| $\beta$ -lactames – pénicilline hémi-synthétique groupe 3     | Entérobactérie dans les infections urinaires avec une affinité pour la PLP2 de <i>Escherichia coli</i>   | <i>Pseudomonas</i> ,<br><i>Acinetobacter</i>   |   |
| $\beta$ -lactames – Céphalosporines 2ème génération           | Gram + : <i>Staphylococcus Méti-S</i> , Streptocoques  | Entérocoques, <i>Listeria</i> ,<br><i>Clostridioides</i>   | <i>Staphylococcus Méti-S</i> , Pénicillinase de haut niveau (Entérocoques groupe 1 et 2)  |
| $\beta$ -lactames- Céphalosporines de 3ème génération         | Gram - : <i>Nesseria</i> , Entérobactéries, <i>Haemophilus</i><br><br>Gram+ : Bacilles, <i>Staphylococcus Méti-S</i> , Streptocoques   | Entérocoques, <i>Listeria</i> ,<br><i>Clostridioides</i>   | <i>Staphylococcus Méti-S</i> , Souche BLSE,   |

|               |  |  |  |
|---------------|--|--|--|
| Macrolides    | Gram + : Staphylocoques, Entérocoques, Streptocoques,<br><br>Bactéries intracellulaire : <i>Legionella</i> , <i>Chlamydiae</i> , <i>Coxiella</i> , Mycoplasmes<br><br>Action spécifique :<br>Spiramycine : <i>Toxoplasma gondii</i> ,<br><i>Nesseria meningitidis</i><br><br>Clarithromycine : <i>Helicobacter pylori</i><br><br>Azithromycine : <i>Nesseria gonorrhoeae</i> | Bacille gram - :<br><i>Pseudomonas</i> et<br><i>Acinetobacter</i>                      | Modification de la cible (gènes erm)<br>= résistance plasmidique :<br>Staphylocoques, Pneumocoques,<br>Entérocoques<br><br>Efflux de l'antibiotique :<br><i>Streptococcus</i> et <i>Staphylococcus</i>   |
| Cyclines      | Gram + : Staphylocoques, Streptocoques, Entérocoques<br><br>Gram - : <i>Nesseria gonorrhoeae</i>   | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,<br><i>Acinetobacter</i> , <i>Proteus mirabilis</i>     | Par un plasmide codant pour des protéines d'efflux : <i>Streptococcus agalactiae</i>   |
| Aminosides    | Gram + : <i>Listeria</i> , <i>Staphylococcus méti-S</i><br><br>Gram - : <i>E.coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ,<br><i>Klebsiella</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Salmonella</i>   | Anaérobie stricte, bactérie intracellulaire  | Inactivation enzymatique d'origine plasmidique<br><br>Altération de la cible ribosomale par mutation chromosomique<br><br>Hyper expression de la pompe à efflux  |
| Glycopeptides | Certaines Gram + : Staphylocoques, Streptocoques, Entérocoques, <i>Listeria</i> ,<br><i>Clostridioides</i>   | Bacille Gram -   | Acquisition d'un plasmide de résistance Van : Souches d'entérocoques, <i>Staphylococcus aureus</i>   |
| Quinolones    | Large spectre<br><br>Gram + : Staphylocoques<br><br>Gram - : Méningocoques, <i>Haemophilus influenzae</i> , Entérobactérie, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | Streptocoques dont le pneumocoque,<br>Entérocoques, anaérobie stricte, <i>Listeria</i> | Chromosomique : mutation de la cible, imperméabilité, acquisition protéine d'efflux<br><br>Plasmidique : gènes codant pour des protéines qui s'interposent entre la cible et l'antibiotique<br><br><i>Acinetobacter</i> , <i>Campylobacter</i> ,<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> |

## 4) Fiche d'information à destination des patients sous fluoroquinolones

### Il vous a été prescrit :

#### NOM DU MÉDICAMENT

un antibiotique de la famille des fluoroquinolones. Comme tous les médicaments, celui-ci peut exposer à des effets indésirables, certains sont graves.

Cette brochure vise à vous informer de ces effets indésirables et la conduite à tenir en cas de survenue de certains symptômes lors de votre traitement ou dans les mois après son arrêt.

### Quand les utilise-t-on ?

Les fluoroquinolones sont réservées au traitement d'infections bactériennes graves, quand d'autres alternatives présentant moins d'effets indésirables ne sont pas possibles.

Si vous avez déjà présenté des effets indésirables graves ou si vous avez été traités avec une fluoroquinolone dans les 6 derniers mois, **elles NE doivent PAS être utilisées.**

Elles ne doivent pas être utilisées sur des infections non sévères et/ou qui ont tendance à guérir spontanément.

Les différentes fluoroquinolones : Ciprofloxacine (Ciflox, Uniflox), Lévofloxacine (Tavanic), Ofloxacine (Oflocet, Monoflocet), Norfloxacine, Moxifloxacine (Zilox), Loméfloxacine (Décalogiflox, Logiflox), Delafloxacine (Quofenix).

### Les effets indésirables possibles

Ils sont parfois graves, retardés (jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt), invalidants et/ou irréversibles.

Les principaux effets indésirables observés :

- atteintes des tendons (inflammation, rupture), des muscles (douleurs, faiblesse), des articulations (gonflements, douleurs) => **éviter l'utilisation de corticoïdes** (augmente le risque de tendinopathie)

- atteinte des nerfs (fourmillements, sensation de brûlure, picotements, douleurs, engourdissements, surtout au niveau des mains et des pieds)
- atteintes cardiaques : troubles du rythme, anévrisme et dissection aortique, insuffisance des valves cardiaques

- photosensibilisation : réaction cutanée à l'exposition au soleil ou aux UV pendant le traitement ou dans les jours qui suivent l'arrêt => **protection solaire indispensable**

- (vêtements, chapeau, écran total)
- troubles sensoriels (vue, goût, odorat, audition)

- maux de tête, vertiges, chutes
- troubles du comportement, de la mémoire, du sommeil, dépression, fatigue intense

### La conduite à tenir

#### Il faut contacter son médecin dès l'apparition des symptômes suivants :

- gonflement douloureux des tendons ou des articulations,
- douleurs et/ou faiblesse inhabituelles au niveau des bras ou des jambes,
- palpitations ou sensations de battements du cœur irréguliers ou rapides,
- difficultés à respirer, gonflement des jambes,
- baisse de la vision ou apparition de tout autre trouble oculaire,
- rougeurs, irritations ou démangeaisons sur la peau, notamment suite à une exposition au soleil ou aux rayonnements UV artificiels (lampe à bronzer, solarium...).

#### Il faut se rendre immédiatement aux urgences en cas d'apparition de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines et intenses.

Prévenez votre entourage que vous prenez ce traitement et des effets indésirables possibles.

Pendant la durée du traitement et les mois qui suivent son arrêt, il est important de **signaler la prise de fluoroquinolone à chaque professionnel de santé consulté.**

Pour aller plus loin, consultez le dossier d'information de l'ANSM sur les fluoroquinolones



Une création Back-Officine - BOP 10/2022 version 01/2023

## 5) Fiche d'intervention pharmaceutique

|                 |  |          |
|-----------------|--|----------|
| <b>TAMPON :</b> | <b>Fiche Intervention Pharmaceutique</b> |          |
|                 | Démarche assurance qualité               | Page 1/3 |

\*Le N° d'enregistrement est indispensable pour l'externalisation des données patient et médecin (confidentialité)

|  |                        |  |  |   |          |
|--|------------------------|--|--|---|----------|
| Numéro d'enregistrement *  | NOM                    |  | PRENOM   |   |          |
| Date :   | Code CIP du médicament | N° Facture :   | Age : ans ou mois  | Sexe :  | poids Kg |
|  |                        |  |  | <input type="checkbox"/> M<br><input type="checkbox"/> F  |          |
| <b>1 - PROBLEME (1 choix) :</b><br>1.1 <input type="checkbox"/> Contre-indication / Non conformité aux référentiels<br>1.2 <input type="checkbox"/> Problème de posologie<br>1.3 <input type="checkbox"/> Interaction médicamenteuse<br><input type="radio"/> A prendre en compte<br><input type="radio"/> Précaution d'emploi<br><input type="radio"/> Association déconseillée<br><input type="radio"/> Association contre-indiquée<br><input type="radio"/> Publiée<br>1.4 <input type="checkbox"/> Effet indésirable<br>1.5 <input type="checkbox"/> Oubli de prescription<br>1.6 <input type="checkbox"/> Médicament ou dispositif non reçu par le patient<br><input type="radio"/> Indisponibilité<br><input type="radio"/> Inobservance<br><input type="radio"/> Incompatibilité physico-chimique<br>1.7 <input type="checkbox"/> Prescription d'un médicament non justifié<br>1.8 <input type="checkbox"/> Redondance<br>1.9 <input type="checkbox"/> Prescription non conforme<br><input type="radio"/> Support ou prescripteur<br><input type="radio"/> Manque d'information, de clarté<br><input type="radio"/> Voie d'administration inappropriée<br>1.10 <input type="checkbox"/> Pharmacodépendance<br>1.11 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre |                        | <b>2 - PRESCRIPTEUR :</b><br>Nom Prénom :  |  | <b>5 - ORDONNANCE :</b><br>5.1 <input type="checkbox"/> Classée<br>5.2 <input type="checkbox"/> Transmise au prescripteur   |          |
|  |                        | 2.1 <input type="checkbox"/> Médecin généraliste<br>2.2 <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste<br>2.3 <input type="checkbox"/> Médecin hospitalier | 2.4 <input type="checkbox"/> Sage-femme,<br>2.5 <input type="checkbox"/> Dentiste,<br>2.6 <input type="checkbox"/> Infirmier | <b>3 - INTERVENTION (1 choix)</b><br>3.1 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique<br>3.2 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration<br>3.3 <input type="checkbox"/> Améliorer les méthodes de dispensation /d'administration<br>3.4 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique<br>3.5 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle)<br>3.6 <input type="checkbox"/> Changement de médicament<br>3.7 <input type="checkbox"/> Arrêt ou refus de délivrer |          |

**DETAILS POUR ANALYSE DE L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE** préciser : DCI, Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoire) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.

### Contexte de l'intervention

### Problème

### Intervention



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**

## **Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE





UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**

## **Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## **TITRE**

Rôle du pharmacien dans l'antibiorésistance : Etat des lieux et perspectives d'avenir

---

## **Résumé**

Les antibiotiques de part leur consommation excessive et inappropriée depuis des années ont mené à l'apparition de bactéries résistantes aux antimicrobiens. Aujourd'hui on estime le nombre de décès imputables à l'antibiorésistance à 1,3 million et si des changements ne sont pas opérés les chercheurs annoncent d'ici 2050 près de 10 millions de morts par an. La lutte contre les bactéries résistantes aux antimicrobiens est urgente. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine a pleinement son rôle à jouer de par sa proximité avec la population et son expertise dans le domaine du médicament et de la santé publique.

---

## **TITLE**

Role of the pharmacist in antibiotic resistance : Current situation and future prospects

---

## **Summary**

Antibiotics, due to their excessive and inappropriate consumption over the years, have led to the appearance of bacteria resistant to antimicrobials. Today, the number of deaths attributable to antibiotic resistance is estimated at 1.3 million and if changes are not made, researchers predict nearly 10 million deaths per year by 2050. The fight against antimicrobial resistant bacteria is urgent. In this context, the community pharmacist has a full role to play due to his proximity to the population and his expertise in the field of medicines and public health.

---

## **Mots-clés**

Pharmacien ; Antibiotique ; Antibiorésistance ; Officine ; Bactérie, Rôle

---