

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 29 novembre 2022

Par Mr. LELEU Guillaume

Rôle de la vaccination dans la résistance aux antibiotiques

Membres du jury :

Président : Mr Christophe CARNOY, Professeur en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur de thèse : Mr Benoît FOLIGNÉ, Professeur en Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mr Anthony MARTIN-MENA, Enseignant contractuel, Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr Stéphane COUSEIN, Docteur en Pharmacie, Saint-Amand-Les-Eaux)

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Rôle de la vaccination dans la résistance aux antibiotiques

Remerciements :

Tout d'abord, je tiens à remercier tous les membres du jury pour avoir accepté d'assister et de faire partie de ce jury.

- Mr Benoît FOLIGNÉ : Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, d'avoir répondu à mes sollicitations et d'avoir pris de votre temps pour m'aider dans cette thèse.
- Mr Christophe CARNOY : Merci à vous d'avoir accepté de présider ma thèse
- Mr Anthony MARTIN-MENA : Merci également pour avoir répondu favorablement à la soutenance de ma thèse.
- Mr Stéphane COUSEIN : Merci à vous d'avoir répondu présent pour être membre de mon jury.

J'aimerais ensuite remercier tous les membres de ma famille, pour m'avoir soutenu et motivé pendant toutes ces années d'études, plus particulièrement mes parents, ma sœur, mon frère et ma grand-mère.

Je remercie aussi tous mes amis de promo pour avoir vécu ces années d'études avec vous.

Je remercie également les pharmacies qui m'ont accueilli durant mes stages :

- Pharmacie Boudier : Pour mes stages de 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} année.
- Pharmacie de la sentinelle : Pour m'avoir pris comme étudiant et m'avoir appris toutes les bases du métier.
- Pharmacie Cousein-Bacquaert : Merci Mr Cousein et Mme Bacquaert de m'avoir accepté pour mon stage de 6^{ème} année en officine, merci aussi à toute l'équipe pour m'avoir supporté et motivé à finir cette thèse, surtout : Justine, Laetitia, Tatiana, Marine, Monia et Sophie.

Et pour finir un remerciement spécial à l'équipe du Cin'Amand pour ces cinq années passées en votre compagnie.

Liste des abréviations :

- ACE2 : Angiotensin-converting enzyme 2
- ADD : Animal daily dose
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- ARN : Acide ribonucléique
- ARNm : Acide ribonucléique messenger
- BCG : Bacille de Calmette-Guérin
- BFE : Binding free energy
- BHRe : Bactérie hautement résistante émergente
- BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu
- BMR : Bactérie multirésistante
- C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
- CIS : Comité interministériel pour la santé
- ClfA : Protein clumping factor A
- CMSP : Cellule mononucléaire du sang périphérique
- CP5 : Capsular polysaccharide of type 5
- CP8 : Capsular polysaccharide of type 8
- CTL : Cytotoxic T lymphocyte
- DDJ : Doses définies journalières
- EBLSE : Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu
- EcpA : *Escherichia coli* pilus commun de type A
- EcpD : *Escherichia coli* pilus commun de type D
- EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
- EPC : Entérobactérie productrice de carbapénèmase
- Erm : Erythromycin ribosome methylase
- ES : Établissement de santé
- ESKAPE : (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus faecium*)
- Fla : Flagellines
- Fla1210 : Flagelle 1210
- Fla5142 : Flagelle 5142
- FlaA : Flagellines de type A
- FlaB : Flagellines de type B

- HAS : Haute autorité de santé
- HBsAg : Antigène de surface du virus de l'hépatite B
- HiB : *Haemophilus influenza* de type B
- HTL : Helper T lymphocyte
- IFN- γ : Interferon gamma
- IgG : Immunoglobuline G
- IgG1 : Immunoglobuline G1
- IgG2 : Immunoglobuline G2
- IgM : Immunoglobuline M
- IIP : Infection invasive à pneumocoque
- IL-1beta : Interleukine 1beta
- IL-2 : Interleukine 2
- IL-6 : Interleukine 6
- IL-10 : Interleukine 10
- IL-17 : Interleukine 17
- IPV : Inactivated polio Vaccine
- IroN : Iron uptake protein
- IsdA : Iron-regulated surface determinant protein A
- IsdB : Iron-regulated surface determinant protein B
- IuTA : Iron uptake transporter activity
- LBL : Linear B lymphocyte
- LMR : Limite maximale de résidus
- MAB : *Mycobacterium abscessus*
- MAV : *Mycobacterium avium*
- MF59 : Adjuvant immunologique
- MntC : Manganese transport protein C
- NorA : Efflux transporter protein
- OMA : Otite moyenne aigue
- Omp35 : Outer membrane protein 35
- Omp36 : Outer membrane protein 36
- OmpK/Omp22 : Outer membrane protein K and 22
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- OprF/I : Outer membrane protein recombinant F and I
- OPS : Surface O polysaccharide
- OPV : Oral polio vaccine

- PBS : Phosphate buffered saline
- PCV : Pneumocoque conjugate vaccine
- PLP : Protéine de liaison à la pénicilline
- PLP2a : Protéine de liaison à la pénicilline de type 2a
- PROPIAS : Programme national d'actions et de prévention des infections associées aux soins
- PUVG : Programme universel de la vaccination contre la grippe
- PVAC : Fusion des épitopes PcrV et AmpC stimulant Th17
- RBD : Receptor binding domain
- reAmpC : Épitope stimulant Th17
- rePcrV : Épitope stimulant Th17
- SagA : Secreted antigen A
- SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
- SdrE : Serine-aspartate repeat containing protein E
- SGA : Streptocoque du groupe A
- TNF-a : Tumor necrosis factor alpha
- TROD : Test rapide d'orientation au diagnostic
- VEKp : Vésicule extracellulaire dérivé de *Klebsiella pneumoniae*
- VHA : Virus de l'hépatite A
- VHB : Virus de l'hépatite B
- YncE : Surface protein

Table des figures :

Figure 1 : Structure chimique de l'arsphénamine (1).....	29
Figure 2 : Structure chimique de la sulfamidochrysoïdine (4).	29
Figure 3 : Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques développés par les bactéries (19).....	36
Figure 4 : Consommation mondiale d'antibiotiques selon la classification des revenus des pays de 2000 à 2015 (28).	37
Figure 5 : Prédiction de la consommation totale au niveau mondiale d'antibiotiques en 2030 (28). ..	38
Figure 6 : Réponse à la question « Les antibiotiques tuent les virus ? » (30).	39
Figure 7 : Raisons d'arrêt prématuré de la prise d'antibiotique (36).	40
Figure 8 : Arbre décisionnel au TROD angine (37).	42
Figure 9 : Test de Mac Isaac (37).....	42
Figure 10 : Utilisation des antibiotiques en Europe de 2010 à 2018 en mg/PCU (41).	44
Figure 11 : Relation entre le niveau d'hygiène et la résistance aux antibiotiques (43).....	46
Figure 12 : Évaluation de la consommation d'antibiotique en France en ville et à l'hôpital entre 2000 et 2011 (46).....	48
Figure 13 : Évolution de la consommation d'antibiotique en France en ville entre 2000 et 2016 (47).49	
Figure 14 : Approche du concept une seule santé : "One Health" (50)	51
Figure 15 : Évolution de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 1999 à 2020 en France (en ALEA) (54).....	54
Figure 16 : Consommation d'antibiotiques (DDJ) en ville des différentes classes d'âge de 2009 à 2019 en France (56).	55
Figure 17 : Les dix antibiotiques les plus utilisés en EHPAD en 2019.Mission SPARE (57).....	56
Figure 18 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en établissement de santé en France de 2012 à 2019 (58).	57
Figure 19 : Évolution de la consommation des antibiotiques les plus utilisés en ES entre 2012 et 2019 en DDJ/1000JH (et en % d'évolution) (58).	57
Figure 20 : Évolution du pourcentage de souche résistante d'Escherichia coli sur la période 2017-2021 (59).....	58
Figure 21 : Pourcentage d'Escherichia coli BLSE issu de prélèvement urinaire dans le secteur de ville entre 2015 et 2019 (61).	59
Figure 22 : Taux d'incidence des prélèvements positifs à Escherichia coli BLSE en ES de 2015 à 2019 (61).....	59
Figure 23 : Évolution de SARM issu de tous types de prélèvements entre 2017 et 2021 (59).	60
Figure 24 : Évolution de la résistance de Staphylococcus aureus sur plusieurs antibiotiques entre 2017 et 2021 (59).....	60
Figure 25 : Évolution du % de SARM sur l'ensemble des Staphylococcus aureus en ES de 2011 à 2019 (BMR-RAISIN, Mission SPARE).....	61
Figure 26 : Évolution de la production de souche BLSE de Klebsiella pneumoniae de 2018 à 2019 en ville et en EHPAD (BMR-RAISIN, Mission SPARE).	62
Figure 27 : Évolution du pourcentage de souche BLSE au sein de Klebsiella pneumoniae entre 2002 et 2019 (BMR-RAISIN, Mission SPARE).....	62
Figure 28 : schéma montrant la différence entre un traitement prophylactique en rouge (vaccin) et un traitement post-exposition en bleu (antibiotiques) sur la taille de la population pathogène et sur sa transmission (87).	70
Figure 29 : Énergie de liaison (BFE) entre les 15 mutations de RBD d'Omicron et 185 anticorps spécifique à RBD (88).	72

Figure 30 : Proportion de concentration d'anticorps suggéré comme protecteur contre sept sérotypes différents du pneumocoque chez des patients atteints de LLC et chez des personnes contrôlés (91).	74
Figure 31 : Classement des sérotypes les plus fréquents dans les infections invasives à pneumocoque chez les jeunes enfants (92).	75
Figure 32 : Évolution de l'incidence des IPP entre 1998 et 2007 aux États-Unis après l'arrivée du PCV-7 sur le marché (93).	76
Figure 33 : Incidence des IPP par périodes et groupes d'âge en Navarre (Espagne) entre 2001 et 2013 (94).	76
Figure 34 : Évolution de l'incidence de méningite à HiB en Scandinavie après instauration de la vaccination (96).	77
Figure 35 : Odds ratio de cas de SGA ayant reçu le vaccin contre la grippe entre 2002 et 2006 chez des stagiaires militaires (97).	78
Figure 36 : Proportions de prescription annuelle d'antibiotiques respiratoires chez les enfants âgés de 1 à 9 ans après introduction des vaccins 7- et 10-valents antipneumococciques (99).	80
Figure 37 : Taux de prescription d'antibiotiques avant et après le PUVG (100).	81
Figure 38 : Comparaison de la prévalence d'entérite proliférative et de l'usage d'oxytétracycline chez des porcs vaccinés et non vaccinés contre <i>Lawsonia intracellularis</i> (101).	82
Figure 39 : consommation de colistine et de vaccin dirigé contre <i>E. Coli</i> chez des porcs entre 2010 et 2019 (102).	83
Figure 40 : consommation annuelle d'antibiotique dans les élevages de porcs naisseurs-engraisseurs et en engraissement entre 2008 et 2011 (103).	84
Figure 41 : Incidence annuelle de maladie invasive causée par des pneumocoques non sensibles à la pénicilline dans différentes catégories d'âges entre 1996 et 2004 (104).	85
Figure 42 : Incidence des maladies invasives à pneumocoques non sensibles aux antibiotiques en fonction des sérotypes entre 2005 et 2013 (105).	86
Figure 43 : Valeurs R0 et seuils d'immunité collective pour certaines maladies infectieuses (106).	87
Figure 44 : Proportion de femmes non vaccinées infectées par un sérotype du papillomavirus humain issu ou non du vaccin quadrivalent entre les différentes vagues d'étude (107).	88
Figure 45 : (A) Proportion des résultats positifs pour chaque sérotype PVH, (B) Différence en proportion des différents sérotypes de VPH entre les femmes vaccinées et non vaccinées (110).	89
Figure 46 : Concentration de différentes cytokines issues de CMSP stimulé par BCG ou non, et restimulé par MAV ou MAB (111).	90
Figure 47 : Rôle de la vaccination dans l'immunisation d'une population contre un agent pathogène, et son implication dans la résistance aux antibiotiques en réduisant l'usage des antibiotiques et empêchant l'apparition de souches résistantes (112) a : Situation où la population n'est pas immunisée. b : Situation où la population est immunisée.	91
Figure 48 : Rôle de la vaccination dans la résistance aux antibiotiques en permettant une immunité collective au sein d'une population immunisée (112). a : Situation où la population n'est pas immunisée b : Situation où la population est immunisée.	92
Figure 49 : Nombre d'injection hebdomadaire effectué par différentes catégories de professionnels de santé entre janvier 2021 et août 2022 (134).	99

Table des matières :

REMERCIEMENTS :	17
LISTE DES ABREVIATIONS :	19
TABLE DES FIGURES :	23
TABLE DES MATIERES :	25
INTRODUCTION :	27
I. LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :	29
A. HISTORIQUE DES ANTIBIOTIQUES :	29
2. <i>La Plateforme Walksman : L'avènement des antibiotiques :</i>	30
a. Antibiotiques agissant sur la synthèse protéique :	30
b. Autres antibiotiques :	31
3. <i>Les antibiotiques synthétiques :</i>	32
4. <i>La fin de l'âge d'or :</i>	32
5. <i>Les grandes familles d'antibiotiques :</i>	33
B. L'ÉMERGENCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :	34
1. <i>Définitions :</i>	34
2. <i>Les facteurs favorisant et leurs moyens de lutte :</i>	37
a. Surconsommation :	37
b. Le mésusage :	39
c. L'usage animalier :	43
d. L'hygiène :	46
C. ACTIONS ET ETAT DES LIEUX EN FRANCE :	47
1. <i>Plans nationaux de lutte :</i>	47
2. <i>Consommation d'antibiotique en France :</i>	55
a. En Ville :	55
b. En EHPAD :	56
c. En Établissement de Santé :	57
3. <i>Résistance des bactéries en France :</i>	58
a. Escherichia coli :	58
b. Staphylococcus aureus :	60
c. Klebsiella pneumoniae :	61
II. LE ROLE DE LA VACCINATION DANS LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :	63
A. RAPPEL HISTORIQUE DE LA VACCINATION :	63
1. <i>La variole au XVIII siècle :</i>	63
2. <i>La rage au XIX siècle :</i>	63
3. <i>La tuberculose :</i>	63
4. <i>Les vaccins à base d'anatoxine :</i>	64
5. <i>La poliomyélite :</i>	64
6. <i>Rougeole Oreillons Rubéole :</i>	65
7. <i>Méningite :</i>	65
8. <i>Hépatites :</i>	66
B. ÉLÉMENTS DE CONTEXTES :	67
1. <i>Définition :</i>	67
2. <i>Différents types de vaccins :</i>	68
C. EFFICACITE DES VACCINS DANS LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :	70
1. <i>Mécanisme de résistance plus faible :</i>	70
2. <i>Durée de protection plus longue :</i>	73
3. <i>Diminution de la prévalence des infections bactériennes :</i>	75
4. <i>Diminution de l'usage des antibiotiques :</i>	80
5. <i>Réduction des souches bactériennes résistantes :</i>	85

6.	<i>Immunité collective</i> :	87
7.	<i>Immunité hétérologue</i> :	89
D.	VACCIN EN COURS DE DEVELOPPEMENT :	93
1.	<i>Escherichia coli</i> :	93
2.	<i>Staphylococcus aureus</i> :	94
3.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> :	95
4.	<i>Acinetobacter baumannii</i> :	96
5.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> :	97
6.	<i>Enterococcus faecium</i> :	98
E.	ROLE DU PHARMACIEN A L'OFFICINE :	99
1.	<i>Vaccination contre la grippe</i> :	99
2.	<i>Vaccination contre la COVID</i> :	99
3.	<i>Élargissement de la vaccination</i> :	100
CONCLUSION :		101
BIBLIOGRAPHIE:		ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Introduction :

Bien que les antibiotiques aient permis de sauver des millions de vies depuis le début du siècle dernier, ils ont également engendré l'apparition d'une résistance bactérienne, rendant ces molécules moins voire plus insuffisamment efficaces pour lutter contre certaines infections, en particulier ces dernières décennies. Par ailleurs, la vaccination, autre moyen de lutte contre les pathologies infectieuses, permet également de limiter la survenue de nombreuses infections bactériennes. Dans ce contexte, il est donc important de s'intéresser au rôle et à la place de la vaccination dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques, à la fois sur un plan médical et environnemental.

Pour répondre à cette question, nous verrons dans une première partie un rappel historique et synthétique des principaux antibiotiques et de leurs modes d'action, suivi de l'état des lieux de la résistance aux antibiotiques en France ainsi que les moyens de lutte actuellement mis en œuvre. Dans un deuxième temps, en passant par un rappel des principaux vaccins actuels utilisés et leur efficacité, nous verrons comment l'utilisation des vaccins peut limiter voire contrer la résistance aux antibiotiques. En effet, au-delà de la concurrence de ces deux stratégies antimicrobiennes, des protections « croisées » ou encore la contribution de l'immunité collective conférée par la vaccination sont des éléments clé. Dans certaines situations, et de manière contre-intuitive, une vaccination antivirale peut même se révéler efficace dans la réduction des résistances antibactériennes. Enfin, un aperçu des recherches actuelles sur de nouveaux vaccins pour endiguer cette résistance aux antibiotiques sera présenté.

I. La résistance aux antibiotiques :

A. Historique des antibiotiques :

1. Les précurseurs :

Le premier antibiotique fut découvert par Sahachiro Hata et Paul Ehrlich sous le nom de Salvarsan, composé d'arsphénamine, une molécule contenant de l'arsenic (Figure 1)(1). Il fut utilisé en 1911 contre l'agent de la syphilis : le *Treponema pallidum* (2).

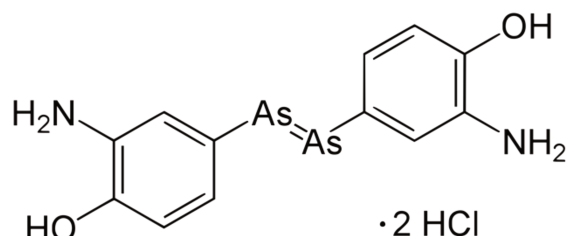


Figure 1 : Structure chimique de l'arsphénamine (1).

Par la suite, Alexander Fleming découvrit en 1928 la pénicilline, mais il n'arriva pas à trouver une forme stable afin de la commercialiser, il a fallu attendre 1940, grâce aux chercheurs Ernst Chain et Norman Haitley pour le stabiliser et d'en faire un antibiotique de référence (3).

En 1932, les chercheurs Josef Klarer et Fritz Mietzsch ont synthétisé le prontosil constitué d'un sulfamide : sulfamidochrysoïdine (Figure 2)(4), dont l'activité antibactérienne fut prouvée la même année par le directeur de recherche Gerhard Domagk sur des cultures de streptocoque hémolytique (5).

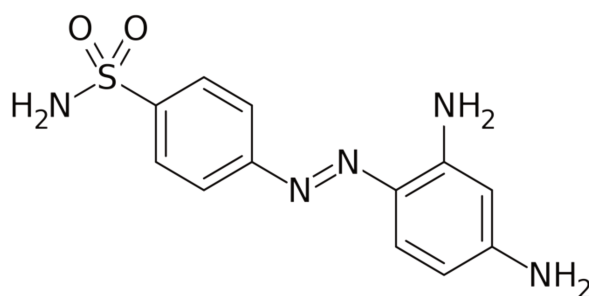


Figure 2 : Structure chimique de la sulfamidochrysoïdine (4).

En 1940, René Dubos découvrit la gramicidine à partir du *Bacillus brevis*, il montra son effet antibactérien sur les bactéries Gram +, malheureusement la gramicidine s'est révélée être toxique pour l'Homme (5).

2. La Plateforme Walksman : L'avènement des antibiotiques :

En 1937, outre-Atlantique, aux États-Unis, le chercheur Selman Walksman, par la découverte de bactéries du sol, les actinomycètes, qui inhibent d'autres bactéries, a mis en place une plateforme de criblage pour les bactéries productrices d'agents antibactériens : La plateforme Walksman. Cette plateforme a permis une avancée considérable dans la recherche d'antibiotique entre les années 1940 et 1960 en criblant plus de 10 000 souches différentes de microorganismes et permettant la découverte de nombreux antibiotiques : L'actinomycine, la streptothricine, la fumigacine, la clavacine, cependant toxiques pour les animaux (6).

a. Antibiotiques agissant sur la synthèse protéique :

C'est en 1944 que le premier antibiotique non toxique issu de cette méthode de criblage voit le jour : La streptomycine, un aminoglycoside issu de *Streptomyces griseus* et utilisé dans le traitement de la tuberculose et de la méningite tuberculeuse en agissant sur la sous-unité ribosomique 30S. Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides concentration-dépendante avec un effet post-antibiotique élevé (6).

La classe d'antibiotique des amphénicol est introduite par la découverte en 1947 du chloramphénicol issu de *Streptomyces venezuelae*. Ce fut le premier antibiotique à large spectre en agissant, sur les bactéries Gram + et Gram -, sur la sous-unité ribosomique 50S de manière réversible. Les phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques (7).

Arrive ensuite en 1948 la classe des tétracyclines avec l'apparition de la chlorotétracycline produit par *Streptomyces aureofaciens* et découvert par Benjamin Duggar agissant également sur la sous-unité ribosomique 30S en inhibant la traduction ce qui empêche la phase d'élongation de la synthèse protéique. Les cyclines sont bactériostatiques (8).

L'année suivante, en 1949, la classe des macrolides fait son apparition avec l'érythromycine qui provient de *Saccharopolyspora erythrea* agissant comme les amphénicolés sur la sous unité 50S. Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques (9).

Pour finir en 1952, avec la découverte de la Virginiamycine isolé de *Streptomyces virginiae* obtenue à partir d'un échantillon de sol de Roanoke, en Virginie, et qui appartient à la classe des streptogramines. Elle se lie à la sous unité ribosomique 50S, cette classe est composée de 2 antibiotiques qui sont bactériostatiques s'ils sont utilisés seuls alors qu'en les combinant ils sont beaucoup plus efficaces et deviennent bactéricides temps-dépendant avec un effet post-antibiotique faible (2-6h) (10).

b. Autres antibiotiques :

C'est en 1956 que la classe des glycopeptides fut découverte, avec l'arrivée de la vancomycine issue de *Amycolatopsis orientalis* et qui empêche la formation de la paroi bactérienne en inhibant la transpeptidation et la transglycolysation. Les glycopeptides sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendant et avec peu d'effet post-antibiotique (11).

Suivi, en 1959, par la classe des ansamycines avec la rifamycine B isolée d'*Amycolatopsis mediterranei* et agissant sur l'ARN polymérase ADN dépendante en formant un complexe qui empêche la croissance bactérienne (12).

Puis c'est en 1969, en Espagne, que fut découverte, conjointement par le laboratoire Merck et la société espagnole de pénicilline et d'antibiotique, la fosfomycine qui est un dérivé de l'acide phosphonique et un antibiotique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries Gram – au niveau de la phosphoenolpyruvate synthétase qui est la première étape. C'est un antibiotique bactéricide concentration-dépendant (13).

Et pour finir le dernier antibiotique découvert, fut la daptomycine issue de *Streptomyces roseosporusa* en 1980 et fut le précurseur de la classe des lipopeptides. La daptomycine est un antibiotique bactéricide qui se lie à la membrane cellulaire des Gram + et provoque une dépolarisation rapide du potentiel membranaire inhibant alors la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines entraînant la mort des cellules bactériennes (14)(15).

3. Les antibiotiques synthétiques :

L'hémisynthèse a pour objectif de développer différents antibiotiques afin de remplacer certains devenus inefficaces à la suite de développements de résistances ou afin d'élargir le spectre d'action.

La semi-synthèse débute en 1946 avec l'hydrogénation catalytique de la streptomycine, qui donna la dihydrostreptomycine qui possède une plus grande stabilité chimique avec un spectre d'activité identique.

Ensuite vient l'arrivée des composés strictement synthétiques, dont le premier fut le chloramphénicol issu de *Streptomyces venezuelae*.

On trouve, en 1962, l'apparition de la classe des quinolones, découverte de manière inattendue comme sous-produit de la synthèse de la chloroquine. Les quinolones sont des antibiotiques qui inhibent la synthèse d'ADN bactérien en agissant sur l'ADN gyrase pour les Gram – et sur la topoisomérase IV pour les Gram +, ils sont bactéricides concentration-dépendantes et possèdent un effet post-antibiotique prolongé. Ils donneront par la suite la classe des fluoroquinolones (16).

4. La fin de l'âge d'or :

Depuis la fin des années 1980, aucun nouvel antibiotique ne fut découvert d'une part car l'industrie pharmaceutique a mis la priorité sur d'autres médicaments plus rentables du fait que les antibiotiques ne soient utilisés, bien souvent, que sur de courte durée. Et d'autre part car le développement des bactéries rend difficile la prédiction des mécanismes d'action sur lequel se pencher. Les nouvelles spécialités qui sortent aujourd'hui sont pour la grande majorité des associations de plusieurs antibiotiques.

5. Les grandes familles d'antibiotiques :

Actuellement les principales familles d'antibiotiques couramment utilisées et les molécules d'intérêts sont :

- Les pénicillines : Avec en chef de file, l'amoxicilline seule ou en association avec un inhibiteur de la bêta-lactamase, l'acide clavulanique. L'amoxicilline possède un large spectre d'action ce qui lui permet d'avoir une action sur les Gram + principalement : streptocoques, pneumocoque, mais aussi sur quelque Gram-notamment *Haemophilus influenza*. L'amoxicilline possède un effet bactéricide avec une activité temps-dépendante.
- Les céphalosporines : Avec en chef de file, les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) par voie orale : Cefixime, cefpodoxime, et par voie injectable : cefotaxime et ceftriaxone. Les C3G possèdent un spectre plus spécifique sur les bacilles à Gram - . Les céphalosporines possèdent un effet bactéricide avec une activité temps-dépendante
- Les carbapénèmes : Avec en chef de file, l'imipénem. Elles possèdent un très large spectre permettant de toucher aussi bien les Gram + que les Gram-. Elle possède un effet bactéricide avec une activité concentration-dépendante ainsi qu'un effet post antibiotique sur les Gram-.
- Les macrolides : Avec en chef de file, l'érythromycine, l'azythromycine et clarithromycine. Elles possèdent un spectre orienté vers les germes Gram+ et intra-cellulaires. Possèdent un effet bactériostatique donc nécessite une durée de traitement suffisante et un effet post-antibiotique.
- Les tétracyclines : Avec en chef de file, la doxycycline. Elles possèdent un très large spectre d'action que ce soit sur les Gram+ que sur les Gram- et une action sur les germes intra-cellulaires et certains parasites comme le plasmodium. Elles possèdent un effet bactériostatique
- Les quinolones : Avec en chef de file, la lévofloxacine. Elles possèdent un large spectre d'action sur les Gram+ et Gram- ainsi que les germes intra-cellulaires. Elles possèdent un effet bactéricide rapide supérieur aux bêta-lactamines, avec une activité concentration-dépendante et un effet post-antibiotique qui conditionne le rythme d'administration.
- Les aminosides : Avec en chef de file, la tobramycine et la gentamicine. Elles possèdent un spectre d'action réduit à la plupart des bacilles aérobies à Gram- tel que *Pseudomonas aeruginosa*. Elles possèdent un effet bactéricide avec une activité concentration-dépendante

B. L'émergence de la résistance aux antibiotiques :

1. Définitions :

L'efficacité des antibiotiques a entraîné leur utilisation de façon massive et répétée, engendrant une sélection sur les bactéries, ce qui laisse apparaître des souches résistantes. Lorsque l'on utilise un antibiotique, les bactéries qui survivent et se reproduisent sont celles ayant acquis des systèmes de résistances. Au départ, ces résistances étaient ponctuelles, et propres à un seul antibiotique, alors qu'aujourd'hui, ces résistances sont devenues très nombreuses et pouvant toucher une ou plusieurs classes d'antibiotiques, ce qui est le cas des bactéries dites multi-résistantes (BMR).

Les bactéries peuvent présenter deux types de résistances, naturelle et acquise :

La résistance naturelle survient lorsque les bactéries sont naturellement résistantes à un antibiotique ou une famille d'antibiotiques ce qui veut dire que l'on sait pertinemment que la bactérie ne sera jamais sensible à cet antibiotique. On a l'exemple avec *Staphylococcus saprophyticus* qui est naturellement résistant à la fosfomycine, antibiotique utilisé dans les infections urinaires.

La résistance acquise est celle qui inquiète aujourd'hui le monde entier ; il s'agit d'une mutation dans les gènes de la bactérie la rendant alors résistante à l'antibiotique dont elle était normalement sensible naturellement. Certaines bactéries peuvent alors présenter un ou plusieurs facteurs de résistance et peuvent même se le transmettre entre bactéries différentes au moyen de plasmides ou de transposons (17)(18).

Ces résistances ont entraîné à ce jour des bactéries très résistantes dont l'OMS les classe comme une priorité absolue pour la recherche de nouveaux antibiotiques. On retrouve un groupe de 6 bactéries, regroupé sous l'acronyme ESKAPE :

Escherichia coli résistant aux carbapénèmes et productrice de BLSE

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Klebsiella pneumoniae productrice de bêta-lactamase à spectre étendue (EBLSE)

Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème (ABRI)

Pseudomonas aeruginosa résistant aux carbapénèmes

Enterococcus faecium résistant à la vancomycine (ERV)

En matière de résistance aux antibiotiques naturelle ou acquise par les bactéries, on retrouve (Figure 3)(19):

- Les pompes efflux : Ce sont des protéines de transports membranaires permettant aux bactéries de résister aux antibiotiques par un phénomène d'efflux des antibiotiques entraînant ainsi une diminution de la concentration de l'antibiotique dans la bactérie en dessous des seuils d'efficacités(20). Par exemple la pompe efflux NorA est la première pompe multirésistante aux antibiotiques identifiés sur *Staphylococcus aureus* qui entraîne une résistance aux fluoroquinolones hydrophiles tels que la norfloxacine(21).
- La diminution de la perméabilité membranaire : On peut déjà affirmer que les bactéries Gram- sont moins perméables à la plupart des antibiotiques par rapport aux Gram+ car ils possèdent une membrane externe. Ces membranes externes sont composées de porines qui par une modification de leur expression ou une diminution de leur expression permettrait chez ces bactéries de rendre la membrane externe plus imperméable aux antibiotiques et donc de conférer une résistance (22). On retrouve le cas chez *Enterobacter aerogenes* qui présente une résistance à l'imipénem en fonction de la diminution de l'expression des porines Omp35 et Omp36 (23).
- La modification des cibles : Des antibiotiques se fixent sur des protéines cibles chez les bactéries permettant ainsi soit effet bactériostatique soit un effet bactéricide. Mais les bactéries se sont adaptées :
 - Soit en modifiant le gène qui code pour la protéine cible entraînant une perte partielle ou totale de la réponse de l'antibiotique, on retrouve le cas chez *Staphylococcus aureus* avec une mutation de la protéine de liaison à la pénicilline (PLP) en PLP2a qui lui confère une résistance aux bêta-lactamines (24).
 - Soit en protégeant la protéine cible. C'est le cas par exemple des staphylocoques qui par un phénomène de méthylation des cibles ribosomales des antibiotiques codé par des gènes erm (erythromycin ribosome methylase) entraîne une résistance aux macrolides, lincosamides et aux streptogramines B (25).

- Les enzymes inactivantes : Les bactéries peuvent produire des enzymes capables d'induire :
 - Une élimination de l'antibiotique, on retrouve parmi les enzymes les plus connus : les pénicillinases, les bêta-lactamase entraînant les bactéries BLSE, carbapénèmase que l'on retrouve chez *Klebsiella pneumoniae* formant les entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) et entraînant des résistances aux carbapénèmes (26).
 - Une inactivation de l'antibiotique, par ajout d'un groupement chimique. On retrouve par exemple les enzymes modifiant les aminosides qui sont regroupés en trois familles, en fonction du groupement chimique qu'ils modifient, les aminosides phosphotransférases, les nucléotidyltransférases et les acétyltransférases. Ces enzymes confèrent alors une résistance aux aminosides (27).

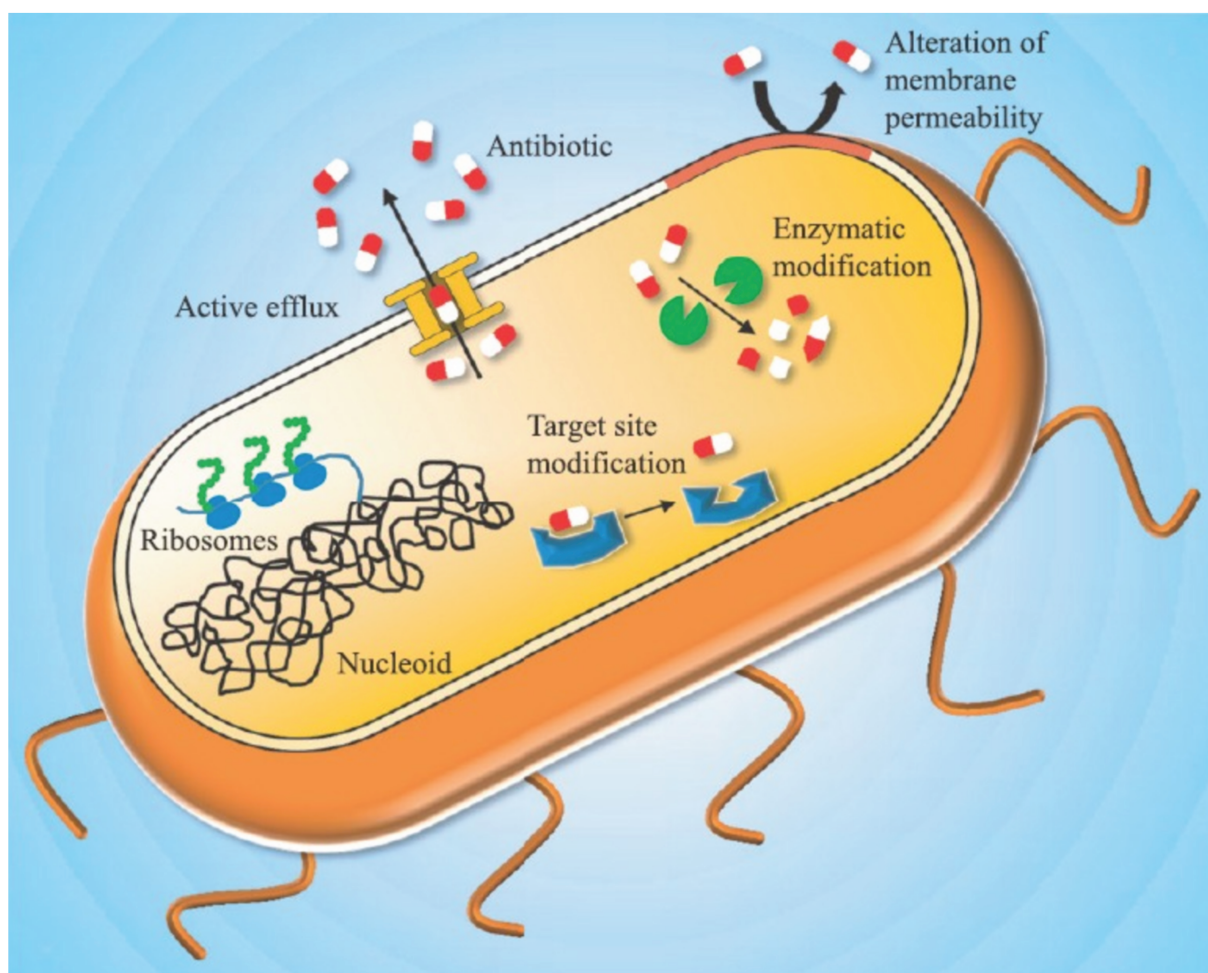


Figure 3 : Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques développés par les bactéries (19).

2. Les facteurs favorisant et leurs moyens de lutte :

On retrouve aujourd'hui plusieurs facteurs qui ont accéléré cette résistance aux antibiotiques.

a. Surconsommation :

Le principal moteur de cette résistance est la surutilisation des antibiotiques à travers le monde. De 2000 à 2015 la consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 65% passant de 21,1 à 34,8 milliards de doses définies journalières (DDJ) cependant elle reste faible pour les pays les plus développés tels que la France, les États-Unis, ou l'Italie. Cette augmentation importante touche surtout les pays en voie de développement tels que la Turquie, l'Inde, le Pakistan (Figure 4)(28).

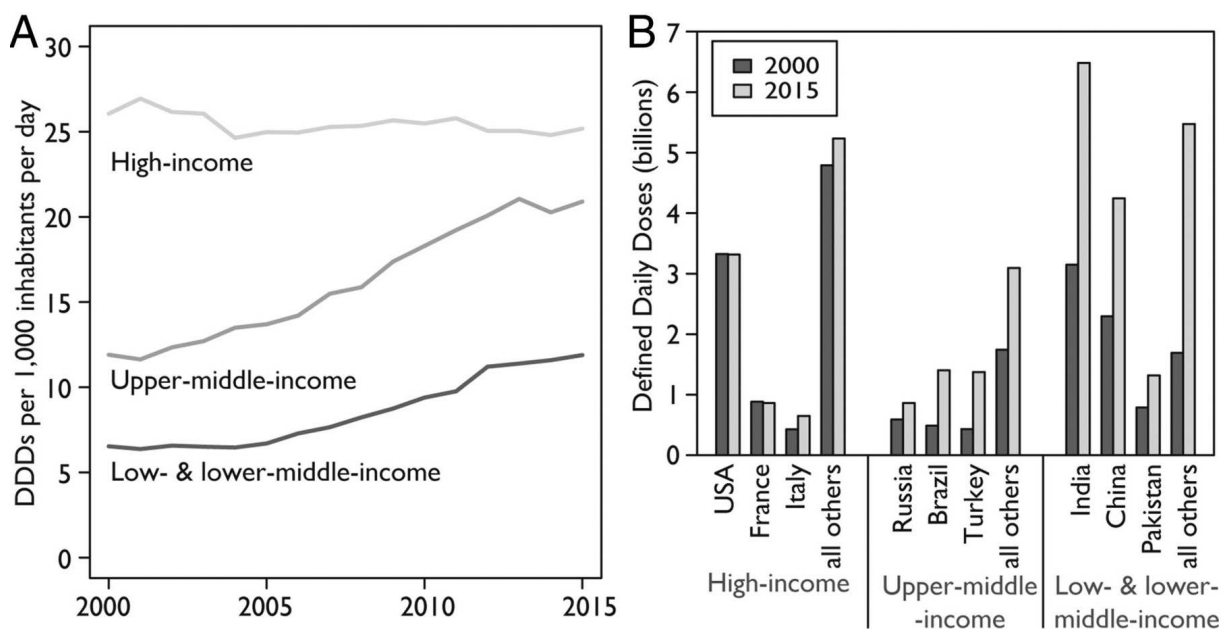


Figure 4 : Consommation mondiale d'antibiotiques selon la classification des revenus des pays de 2000 à 2015 (28).

Cette surconsommation est corrélée dans les pays en voie de développement à une augmentation de l'accessibilité au soin et à une accentuation de l'urbanisation qui amplifie le risque de transmission de certaines maladies bactériennes (28).

Au contraire, dans les pays développés, ce sont une multitude de facteurs qui vont faire varier l'usage des antibiotiques comme par exemple la proportion de personnes âgées de plus de 65 ans, le climat, les dépenses en santé, etc...(29).

Cette augmentation pourrait continuer à croître selon deux schémas (Figure 5) :

- Soit les pays continuent de consommer les antibiotiques de façon constante, donnant alors une augmentation de 15% d'ici 2030.
- Soit tous les pays continuent d'augmenter leur taux de consommation sur les 15 prochaines années donnant alors une élévation de 202% d'ici 2030.

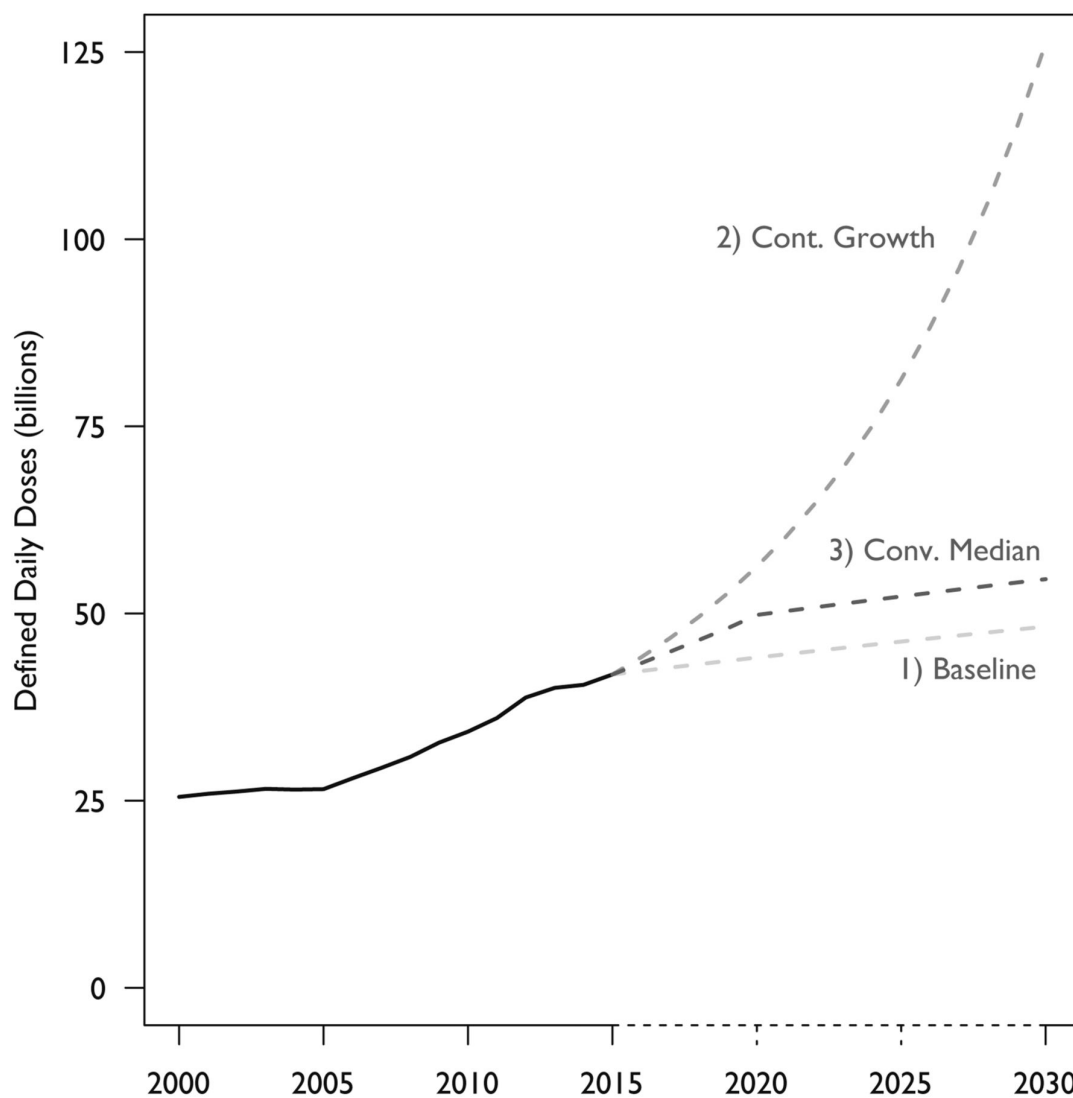


Figure 5 : Prédiction de la consommation totale au niveau mondiale d'antibiotiques en 2030 (28).

Le 3^{ème} schéma, non représentatif, représenterait l'évolution de la consommation d'antibiotiques si tous les pays se dirigeaient vers le taux de consommation médiane mondiale.

Cette surconsommation entraîne de toute évidence une émergence et une dissémination des souches bactériennes résistantes.

b. Le mésusage :

La mauvaise utilisation des antibiotiques favorise cette résistance par plusieurs aspects.

Tout d'abord par un manque de connaissances dans l'utilisation de ces antibiotiques par les patients, beaucoup de gens ne savent pas par exemple que les antibiotiques sont inefficaces contre la grippe et d'autres virus dont on peut voir, sur la figure 6(30), que seulement 48% des gens européens avait la bonne réponse à la question : « les antibiotiques tuent-ils les virus ? ». Une étude menée en Lituanie indique qu'1 personne sur 10 avait des connaissances plutôt bonnes sur l'utilisation des antibiotiques(31). Cette étude se poursuit toutefois en montrant que 1 patient sur 4 utilise ses anciennes boites d'antibiotiques en automédication.

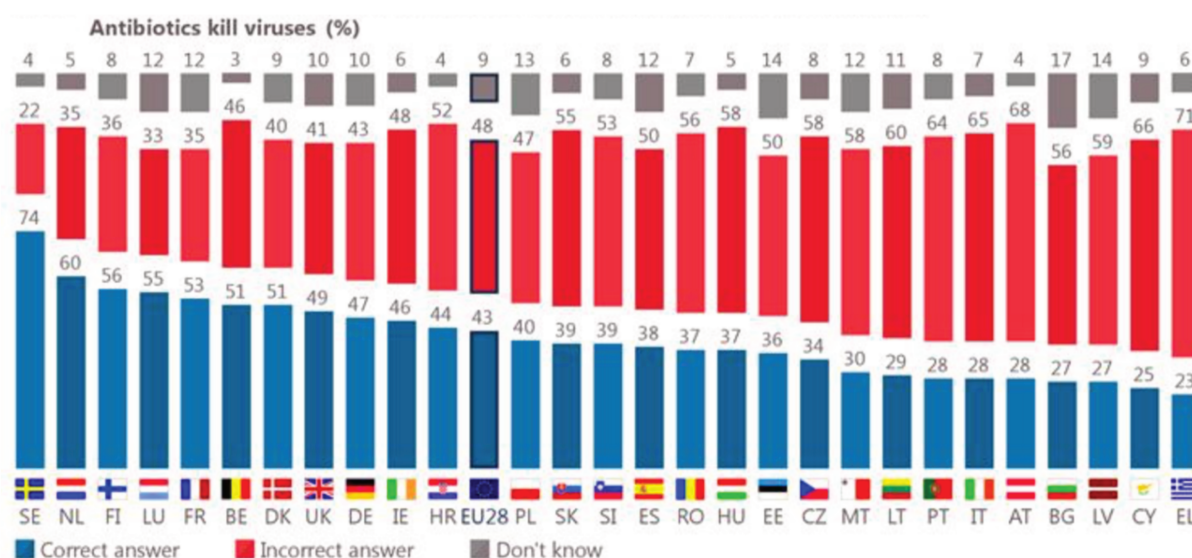


Figure 6 : Réponse à la question « Les antibiotiques tuent les virus ? » (30).

De plus dans certains pays, l'accès aux antibiotiques sans ordonnance entraîne irrémédiablement une mauvaise pratique de son usage ; c'est le cas aussi lors de demandes spontanées à son médecin sur ordonnance dont une étude récente révèle qu'en Europe, plus de 9 personnes sur 10 ont réussi à obtenir de leur médecin une prescription d'antibiotique (32).

D'autre part, le mésusage peut aussi être décrit comme une utilisation non optimale des antibiotiques comme le mauvais choix de la molécule, du schéma posologique, de la durée de traitement, de l'intervalle de dose et de la voie d'administration. Une étude dans une unité de soins intensif a montré que 30 à 60% des antibiotiques prescrits sont inutiles ou inappropriés (33).

Pour finir, on peut aussi parler de la non-observance des patients vis-à-vis de leur traitement antibiotique, qui est due :

- À un manque d'information appropriée sur le ou les antibiotiques qui leurs sont prescrits ; on parle ici de la durée de traitement, du schéma posologique, du mode d'administration ; une étude a montré en 2012 que la prévalence de non-observance à un traitement antibiotique était plus élevée dans un groupe de personnes ayant moins d'informations sur les antibiotiques (34).
- À une volonté de leur part, soit car ils n'ont senti aucun effet de leur traitement, soit parce qu'ils se sentaient mieux avant la fin de la durée prescrite, soit parce qu'ils ressentaient des effets indésirables (35).

La réduction du mésusage des antibiotiques passe donc par une intervention pharmaceutique pour les patients afin de leur expliquer de façon individualisée le bon usage de leur traitement antibiotique. Cela veut dire que nous, pharmaciens, devons expliquer au patient l'utilité de prendre l'antibiotique prescrit, de leur donner les informations sur le schéma posologique, sur l'utilité de bien prendre le traitement jusqu'au bout de la durée prescrite, d'expliquer les éventuels effets indésirables pouvant survenir et comment les limiter afin d'éviter une non-observance. On expliquera aussi l'utilité de ne jamais pratiquer une automédication avec des antibiotiques.

L'efficacité d'une intervention pharmaceutique sur l'observance a été démontrée en utilisant deux groupes de sujets : un groupe contrôle et un groupe ayant reçu une intervention pharmaceutique. Les résultats ont alors donné une observance de 48% dans le groupe contrôle contre 67% dans le groupe ayant reçu une intervention pharmaceutique. Et comme on le voit sur la figure 7, elle permet aussi une réduction d'arrêt anticipé de l'antibiothérapie(36).

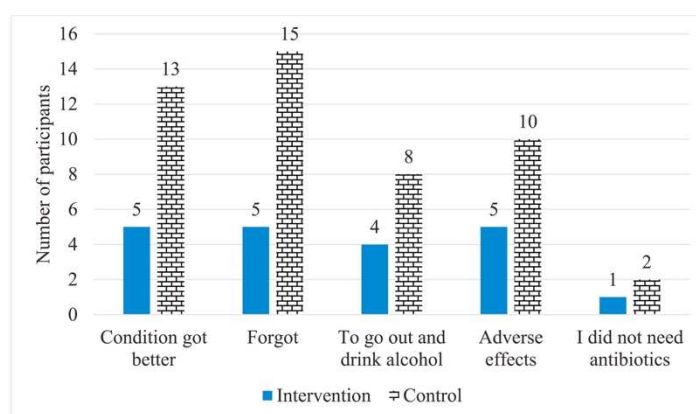


Figure 7 : Raisons d'arrêt prématuré de la prise d'antibiotique (36).

Pour amortir la consommation d'antibiotique en automédication, il faut rappeler aux patients l'importance de rapporter dans sa pharmacie, les restes des précédentes antibiothérapies non utilisés ou en excès qu'ils peuvent encore avoir chez eux.

Il est primordial d'améliorer la formation des professionnels de santé et particulièrement les prescripteurs (que ce soient les médecins, dentistes, étudiants et internes en médecine) sur l'optimisation de la prescription des antibiotiques. Cela nécessite une mise à jour régulière des connaissances dans l'utilisation des antibiotiques en suivant les nouvelles recommandations et l'évolution de la résistance aux antibiotiques des bactéries les plus présentes sur notre territoire.

Par exemple, l'usage des antibiotiques dans les angines, sachant que dans plus de 80% des cas elles sont d'origines virales, est un problème majeur qui peut être compensé par un test rapide d'orientation au diagnostic (TROD) réalisable en pharmacie et pouvant être prescrit par un médecin qui permet après usage d'un arbre décisionnel (Figure 8)(37) et un test de Mac Isaac (Figure 9)(37) de rendre un résultat en moins de 5 minutes et de nous dire si l'angine est due à un streptocoque du groupe A donc bactérienne, ou virale. Ceci permettrait une diminution significative d'un mésusage en antibiotiques sur une pathologie essentiellement d'origine virale.

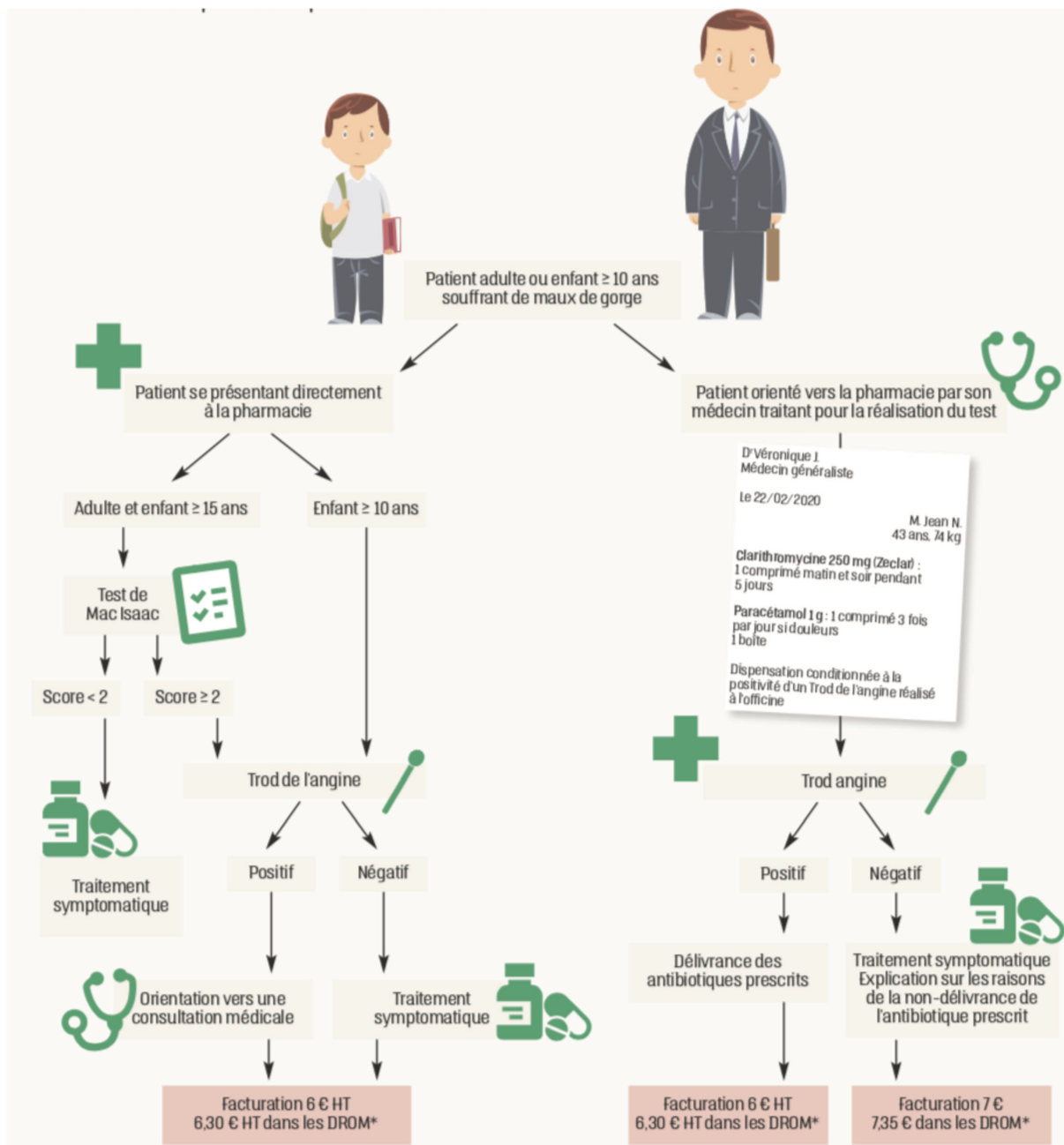


Figure 8 : Arbre décisionnel au TROD angine (37).

TEST DE MAC ISAAC	
Critères	Point
Température > 38 °C	1
Absence de toux	1
Adénopathies cervicales antérieures douloureuses*	1
Augmentation du volume ou exsudat amygdalien	1
Age : de 15 à 44 ans / ≥ 45 ans	0 / -1

* Sous le menton, sous l'angle de la mâchoire et sur les côtés du cou. Le patient peut s'autopalper et indiquer si les ganglions sont gonflés et douloureux.

Figure 9 : Test de Mac Isaac (37).

c. L'usage animalier :

Comme pour l'Homme, les animaux peuvent présenter des maladies qu'il est nécessaire d'anticiper ou de traiter. Plus ces maladies infectieuses seront contrôlées, plus le rendement d'un élevage sera élevé, que ce soit par exemple dans la production de lait ou de viande tant sur le plan de la quantité que sur la qualité. En effet, seuls les animaux dépourvus de maladies pourront être envoyés dans les abattoirs afin d'éviter tout risque sanitaire pour le consommateur. Dans ce contexte, l'usage d'antibiotique joue également un rôle sur la qualité de vie des animaux.

Dans les élevages d'animaux, le traitement des maladies infectieuses par les antibiotiques, peut se faire selon trois protocoles d'administration :

- Le traitement curatif : Les antibiotiques sont utilisés pour soigner les animaux présentant des symptômes d'une maladie infectieuse.
- Le traitement prophylactique : Les antibiotiques sont utilisés chez des animaux ne présentant aucun symptôme clinique mais qui sont exposés à un facteur de risque élevé d'infection permettant d'éviter qu'ils ne deviennent alors malades.
- Le traitement métaphylactique : Les antibiotiques sont utilisés si une infection très contagieuse se déclare au sein d'un élevage, et que plusieurs éléments concordent vers une bactérie. Alors l'ensemble de l'élevage est traité en considérant aussi bien les animaux malades que les animaux sains afin d'augmenter l'efficacité du résultat de l'antibiotique. Cette méthode est utilisée lorsque 10 à 15% des animaux de l'élevage est touché (38).

Un quatrième protocole était utilisé dans l'élevage des animaux avant d'être interdit dans l'Union Européenne en 2006. Il s'agit du traitement zootechnique qui consistait à utiliser les antibiotiques comme additifs alimentaires afin d'augmenter la croissance des animaux. Les antibiotiques, dans ce protocole, étaient utilisés à des concentrations plus faibles que lors d'un traitement curatif, ce qui entraînait par ce fait une augmentation de la sélection de bactéries résistantes (39).

Le risque est donc que les résidus d'antibiotiques se transmettent de l'animal à l'homme ce qui est le cas d'une part, par la voie alimentaire via la viande, le lait ou les œufs et d'autre part par voie fécale, lorsque les matières fécales des animaux traités par antibiotiques sont utilisées comme engrais naturels (40).

On peut remarquer que l'évolution de l'usage des antibiotiques chez les animaux est en baisse en Europe depuis 2010 (Figure 10) mais reste très importante dans trois pays qui sont la Chypre, l'Italie et l'Espagne (41).

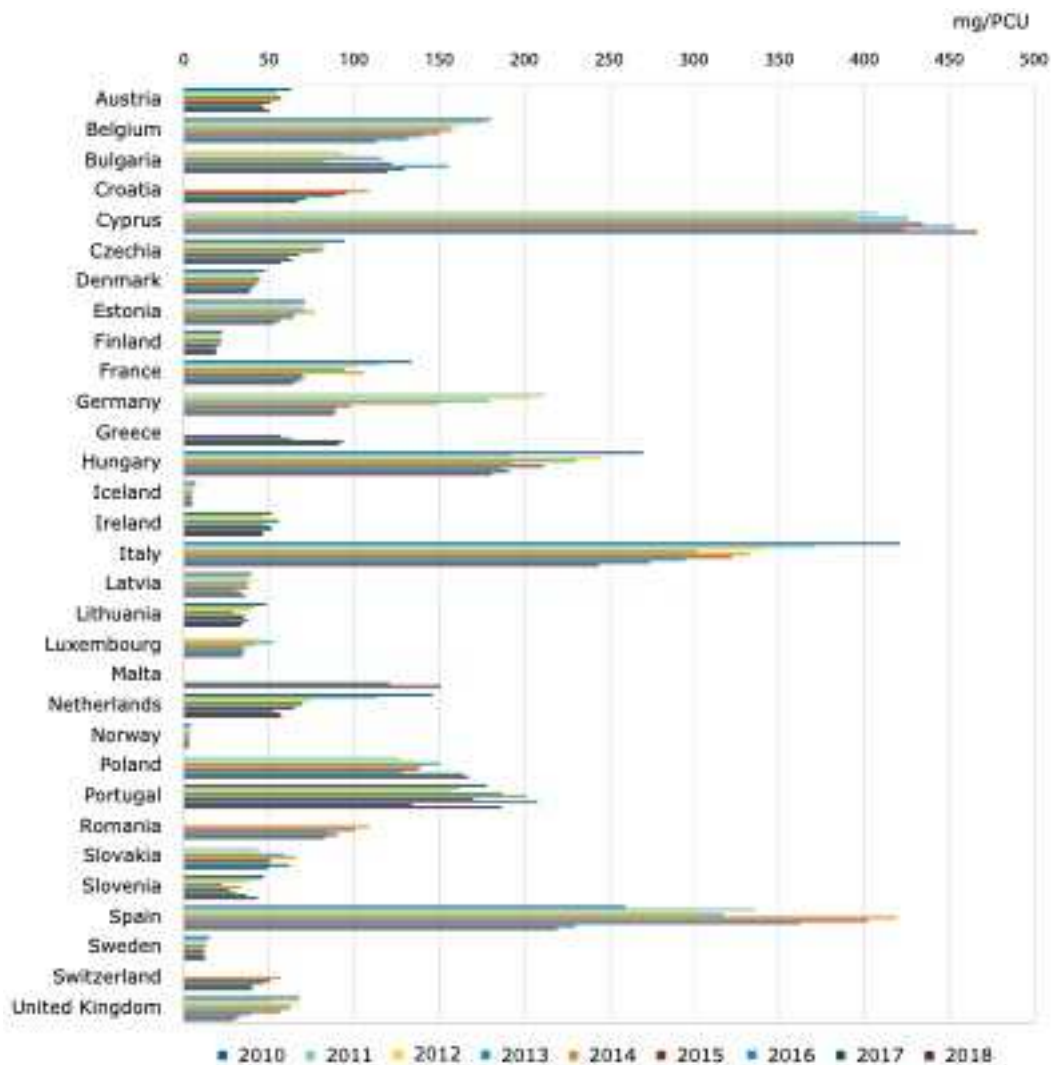


Figure 10 : Utilisation des antibiotiques en Europe de 2010 à 2018 en mg/PCU (41).

Pour réduire cette utilisation d'antibiotique chez les animaux, plusieurs méthodes ont été mises en place :

Tout d'abord, en améliorant les bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques chez les animaux, en suivant des protocoles et des recommandations sur le bon usage des antibiotiques. Ceci passe donc par une formation adaptée et continue des vétérinaires et la sensibilisation à la résistance aux antibiotiques, mais aussi à une éducation des éleveurs pour éviter la surutilisation sans avis d'un vétérinaire.

En développant des alternatives thérapeutiques comme la mise en place de mesures d'hygiène au sein des élevages, de l'usage de la vaccination en prévention ou de l'usage de test rapide d'orientation au diagnostic.

Sur la fixation de limites maximales de résidus (LMR) sur les aliments issus des animaux qui sont fixées par la Commission Européenne, basées sur un avis scientifique rendu par l'Agence Européenne du médicament (42). Ces limites maximales ont donc pour but de garantir une limite d'utilisation des antibiotiques sur les animaux d'élevages mais aussi de garantir une sécurité pour les consommateurs.

d. L'hygiène :

Le niveau d'hygiène dans une population est un facteur pouvant influencer la résistance aux antibiotiques (main, eaux propres, ...).

Une étude menée dans une communauté au Guatemala a permis de mettre en évidence que plus le niveau d'hygiène était bas, plus la résistance aux antibiotiques était élevée mais aussi de se rendre compte que la différence était plutôt minime entre les personnes qui utilisent des antibiotiques et celles n'en utilisant pas pour un même niveau d'hygiène (Figure 11). Pour chaque amélioration du niveau d'hygiène, la diminution de la probabilité de trouver une souche résistante était de 30 à 50% (43).

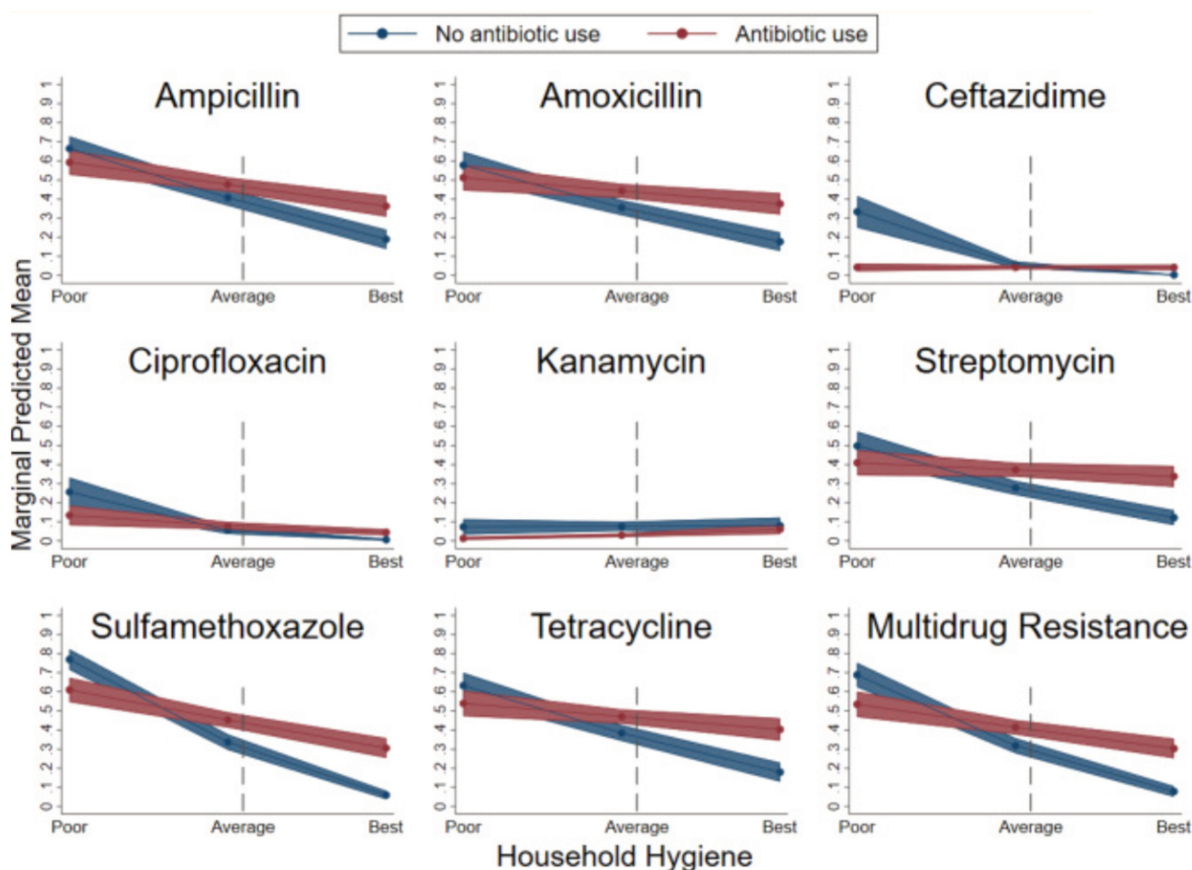


Figure 11 : Relation entre le niveau d'hygiène et la résistance aux antibiotiques (43).

Il est donc certain qu'une meilleure hygiène permettrait de réduire dans un premier temps la transmission de souches bactériennes résistantes. Une solution simple reste le lavage régulier des mains.

C. Actions et état des lieux en France :

1. Plans nationaux de lutte :

Jusqu'au début des années 2000, la France était le pays européen qui consommait le plus d'antibiotiques. Cette consommation a engendré l'apparition de nombreuses bactéries résistantes. Pour lutter contre cela, La France se lance dans la mise en place de plans nationaux pour permettre un meilleur contrôle de l'usage des antibiotiques.

Pour cela la communauté européenne a adopté, le 15 novembre 2001, la recommandation 2002/77/CE du conseil relatif à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine. Ce texte repose sur 4 grands axes (44) :

- Veiller à l'existence et à la mise en œuvre de stratégies spécifiques visant à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens
- Mettre en place rapidement, un mécanisme intersectoriel approprié pour la mise en œuvre coordonnée des stratégies visées, ainsi qu'aux fins de l'échange d'informations et de la coordination avec la Commission et les autres États membres.
- De coopérer avec la Commission et les autres États membres.
- De faire rapport à la Commission sur la mise en œuvre de la présente recommandation et d'agir de manière appropriée dans le cadre des programmes d'action dans le domaine de la santé publique.

À la suite de cela, la France met en place le premier Plan d'Action Pluriannuel (2002-2005), en date du 20 novembre 2001 reposant sur 7 axes (44) :

- Améliorer l'information.
- Diffuser des outils pour aider les professionnels.
- Améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital.
- Améliorer les échanges d'information entre la ville et l'hôpital.
- Améliorer la formation.
- Améliorer la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques.
- Améliorer la coordination nationale des actions.

Cependant, toutes les actions publiées par ce premier plan de lutte contre l'antibiorésistance n'ont pu être menées, principalement dans le domaine de la formation et de l'information des professionnels de santé sur le bon usage des antibiotiques (44).

Pour y remédier, on aura la mise en place du deuxième Plan d'action Pluriannuel (2007-2010) par la création d'un comité national de suivi du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques, reposant lui aussi sur 7 axes (45) :

- Qualités des pratiques médicales
- Actions vers le grand public et les professionnels de la petite enfance
- Intégration de la politique antibiotique dans une gestion plus globale du risque infectieux.
- Spécificités de l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de santé
- Mise en place du système d'information du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques
- Communication et valorisation des actions et des résultats obtenus pour préserver l'efficacité des antibiotiques
- Recherche

L'ensemble de ces deux plans a permis depuis 2002 jusqu'à 2010, une diminution de la consommation d'antibiotiques en ville de 11,88% passant de 32,0 DDJ/1000H/J à 28,2 DDJ/1000H/J et une diminution à l'hôpital de 18,51% passant de 2,7 DDJ/1000H/J à 2,2 DDJ/1000H/J montrant un impact positif de la mise en place de ces plans nationaux (Figure 12)(46).

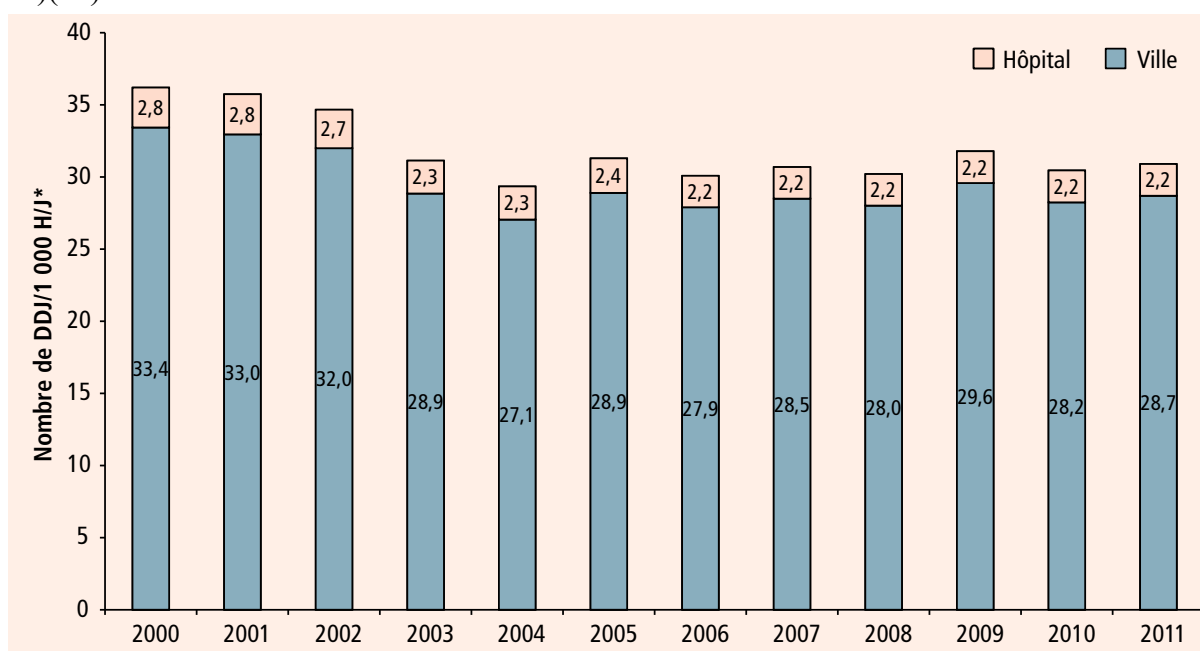


Figure 12 : Évaluation de la consommation d'antibiotique en France en ville et à l'hôpital entre 2000 et 2011 (46).

Fort de ces résultats, malgré une consommation encore excessive en France, la mise en place d'un troisième plan national d'alerte sur les antibiotiques sur la période allant de 2011 à 2016 fut adoptée afin de permettre une plus juste utilisation des antibiotiques en ville et à l'hôpital. Elle repose sur trois grands axes :

- Améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients
- Préserver l'efficacité des antibiotiques
- Promouvoir la recherche

Ce plan fait intervenir de nouveaux acteurs, les Agences Régionales de Santé, permettant une meilleure proximité des moyens en matière d'expertise, d'épidémiologie, de communication et de formation.

Ce plan avait pour but principal une baisse des prescriptions d'antibiotiques pour se rapprocher de la moyenne européenne. L'objectif fixé était une baisse de 25% sur la durée du plan, mais comme on peut le constater (Figure 13), la consommation n'a pas diminué sur la période mais pire elle a augmenté passant de 28,7 DDJ/1000H/J à 30,3 DDJ/1000H/J soit une augmentation de 5,6% (47).

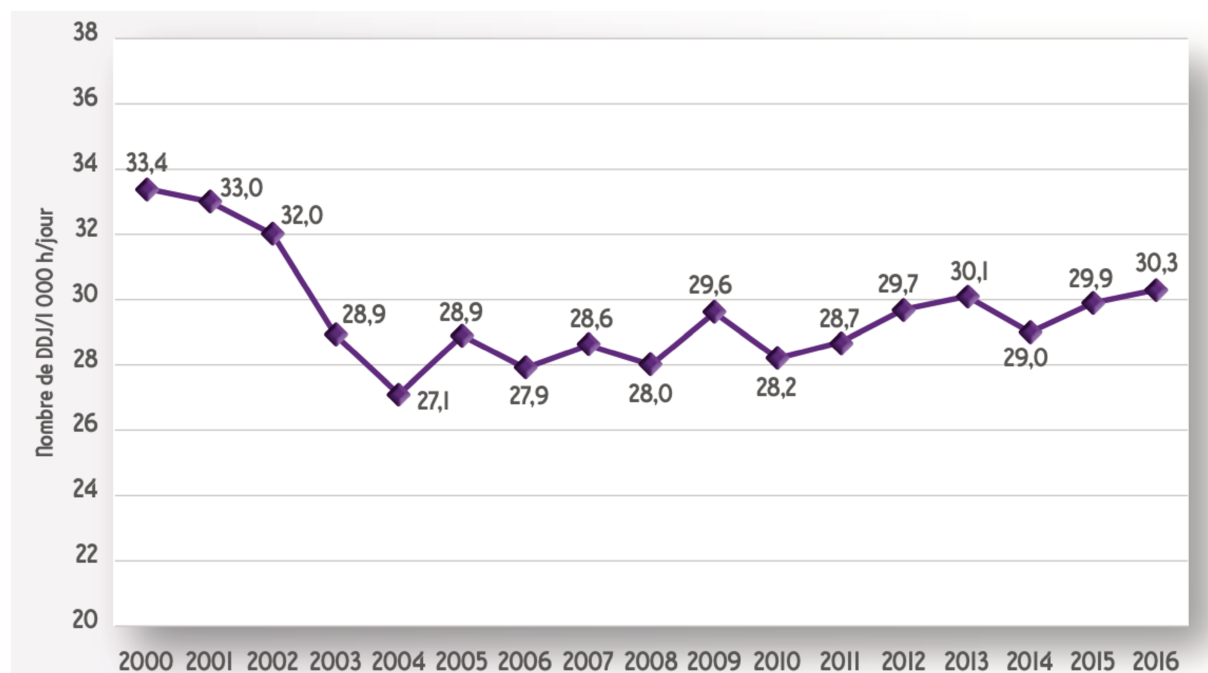


Figure 13 : Évolution de la consommation d'antibiotique en France en ville entre 2000 et 2016 (47).

En parallèle de ce 3^{ème} plan, le ministère en charge de l'agriculture décide d'établir lui aussi un plan national pluriannuel pour réduire l'antibiorésistance due à l'utilisation importante des antibiotiques dans la santé animale.

Ce plan sera lancé le 18 novembre 2011, nommé EcoAntibio (2012-2016) dont ses objectifs principaux seront d'une part une réduction de 25% sur 5 ans de l'exposition des animaux aux antibiotiques et d'autre part de prémunir de manière durable l'arsenal thérapeutique que constituent les antibiotiques.

Il fera intervenir beaucoup d'acteurs : les éleveurs, les vétérinaires, les pharmaciens, l'industrie pharmaceutique, le public propriétaire d'animaux mais aussi le ministère.

Et sera constitué de 5 grands axes :

- Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs
- Développer des alternatives évitant les recours aux antibiotiques
- Renforcer l'encadrement des pratiques et des règles de prescription commerciales
- Améliorer le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance
- Promouvoir la même approche à l'échelon européen et international

L'Ecoantibio sera une réussite avec au bout de 5 ans, en 2016, une diminution de 36,5% de l'exposition des antibiotiques sur les animaux. On observera en prime une très forte diminution des antibiotiques critiques, avec une baisse de l'exposition des animaux aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations de 81,3% et aux fluoroquinolones de 74,9% entre 2013 et 2016 (48)(49).

C'est au vu de ces résultats qu'à lieu, le 17 novembre 2016, la première réunion du comité interministériel pour la santé (CIS), qui aura pour but de redéfinir 5 grands axes formés de 13 mesures symboliques visant à ralentir l'évolution de la résistance aux antibiotiques et à s'inscrire dans une démarche d'une seule santé « One Health » (Figure 14)(50)(51):

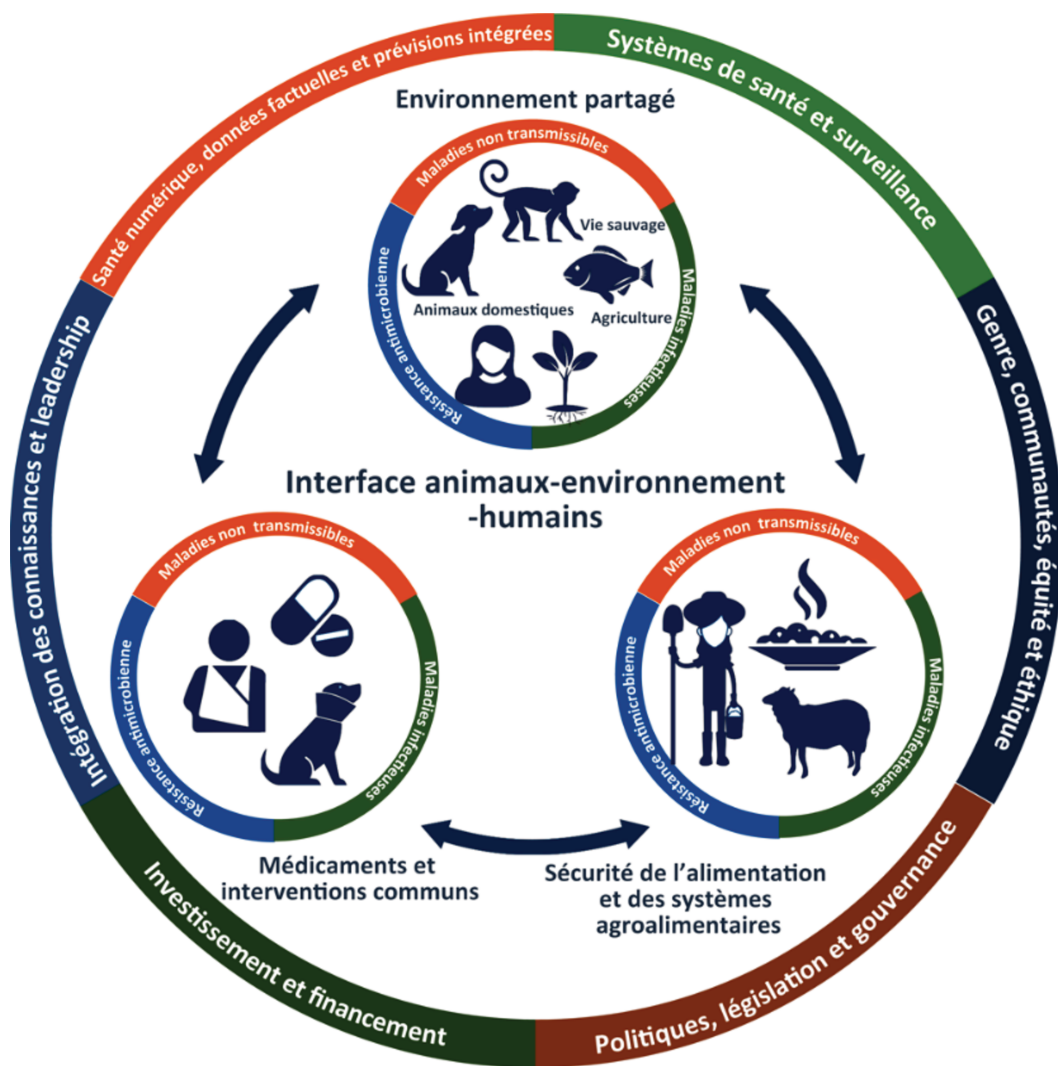


Figure 14 : Approche du concept une seule santé : "One Health" (50)

- Sensibilisation et communication auprès du grand public et des professionnels de santé

Ce premier axe aura pour but, la prise de conscience d'une responsabilité collective et d'une modification de l'usage des antibiotiques chez les professionnels de santé et dans le reste de la population. Mais aussi de permettre une meilleure connaissance des antibiotiques afin de mieux maîtriser l'antibiorésistance.

- Formation des professionnels de santé et bon usage des antibiotiques

Cet axe aura pour rôle de contrôler la consommation d'antibiotiques dans les différents secteurs, que ce soit en santé humaine ou animale, en apportant des outils adaptés pour permettre une prescription plus pertinente et plus efficace des antibiotiques par les différents acteurs de la santé.

- Recherche et innovation en matière de maîtrise de l'antibiorésistance

Permettre l'accès et la mise à disposition de nouveaux outils de maîtrise de l'antibiorésistance, de faciliter les échanges entre les différentes entreprises et améliorer la coordination de la recherche.

- Mesurer et surveiller l'antibiorésistance

La France possède un système de surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation des antibiotiques que ce soit en santé humaine ou en santé animale. Le but est donc de consolider l'efficacité de cette surveillance et d'améliorer la transmission des données émises par le système.

- Gouvernance et politique intersectorielles de maîtrise de l'antibiorésistance

Ce dernier axe permettra de garantir une cohérence de la politique de maîtrise de l'antibiorésistance aux niveaux national et européen.

De cette démarche « One Health » découlent 3 plans d'action :

Premièrement, dans le secteur de la santé humaine, on retrouve le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS) qui fait suite au 3^{ème} plan national pluriannuel de lutte contre l'antibiorésistance, avec son axe 2, s'intitulant : Renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins(52).

Ce plan aura pour objectif de rendre le patient et le public co-acteurs de la maîtrise de l'antibiorésistance, d'améliorer le niveau d'application des « précautions standard » afin d'améliorer son observance dans tous les secteurs médicaux, de prioriser la maîtrise des EBLSE (Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu), BMR (Bactérie MultiRésistante) et BHRe (Bactérie Hautement Résistante émergente) et enfin de contrôler l'impact des antibiotiques sur la résistance bactériennes(52).

Deuxièmement, dans le secteur de la médecine vétérinaire, on retrouve le plan pluriannuel Ecoantibio 2 faisant suite au premier et s'étalant sur la période 2017-2021. Ce deuxième plan sera composé de 4 grands axes (53):

- Développer les mesures de prévention des maladies infectieuses et faciliter le recours aux traitements alternatifs.
- Communiquer et former sur les enjeux de lutte contre l'antibiorésistance, sur la prescription raisonnée des antibiotiques et sur les autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses.
- Mettre à disposition des outils d'évaluation et de suivi du recours aux antibiotiques, ainsi que des outils pour leur prescription et administration responsables.
- S'assurer de la bonne application des règles de bon usage au niveau national et favoriser leur adoption aux niveaux européen et international.

Ces deux plans Ecoantibio ont permis en moins de dix ans de réduire de 45,4% l'exposition des animaux aux antibiotiques en France entre 2011 et 2020 (Figure 15) (54).

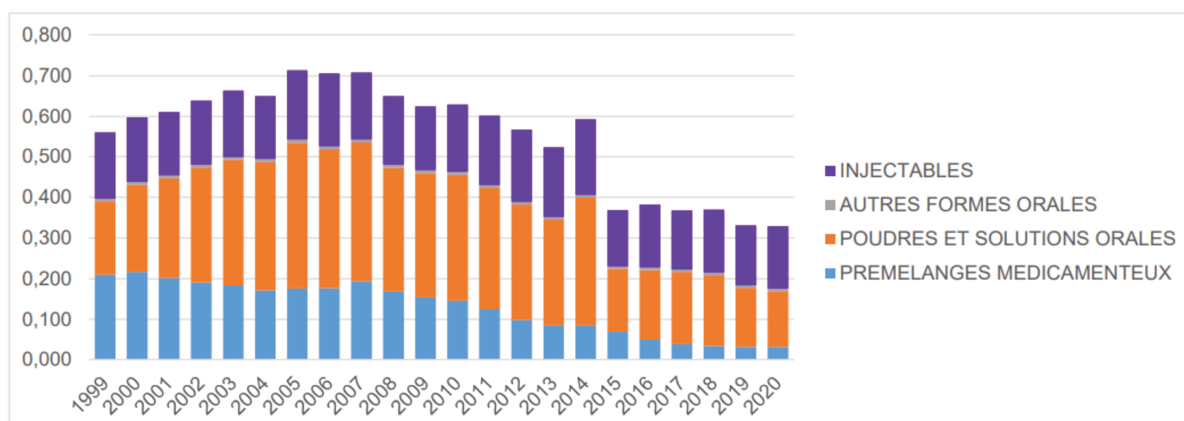


Figure 15 : Évolution de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 1999 à 2020 en France (en ALEA) (54).

Troisièmement, le Plan National Santé Environnement dont la 4^{ème} édition, de 2021-2025, prévoit une nouvelle feuille de route ministérielle sur l'antibiorésistance en voulant intégrer (55):

- Renforcer le volet environnemental dans la lutte contre l'antibiorésistance
- Développer des indicateurs de surveillance environnementale et soutenir les travaux nécessaires à la priorisation des molécules à surveiller
- Valoriser les résultats des projets de l'Anses sur l'antibiorésistance environnementale
- Financer la recherche multidisciplinaire sur l'antibiorésistance environnementale
- Dépister et réduire les intrants biocides interdits dans les milieux récepteurs
- Ajouter l'antibiorésistance dans ses trois dimensions comme priorité nationale du Service sanitaire des étudiants en santé
- Mettre en œuvre une campagne de communication intersectorielle avec des messages communs aux professionnels de la santé humaine, animale et de l'environnement : « One Health »
- Porter ce sujet de l'antibiorésistance environnementale au niveau européen dans les différentes stratégies européennes en matière de santé et d'environnement

2. Consommation d'antibiotique en France :

a. En Ville :

La consommation d'antibiotique totale est évaluée à 22,2 DDJ pour 1000 habitants et par jour en 2019 comparé à une consommation de 23,3 DDJ/1000hab/J soit une diminution de 4,72% en l'espace de dix ans. Cette consommation d'antibiotique varie selon la classe d'âge, on remarque une augmentation de la consommation proportionnellement à l'âge (Figure 16)(56).

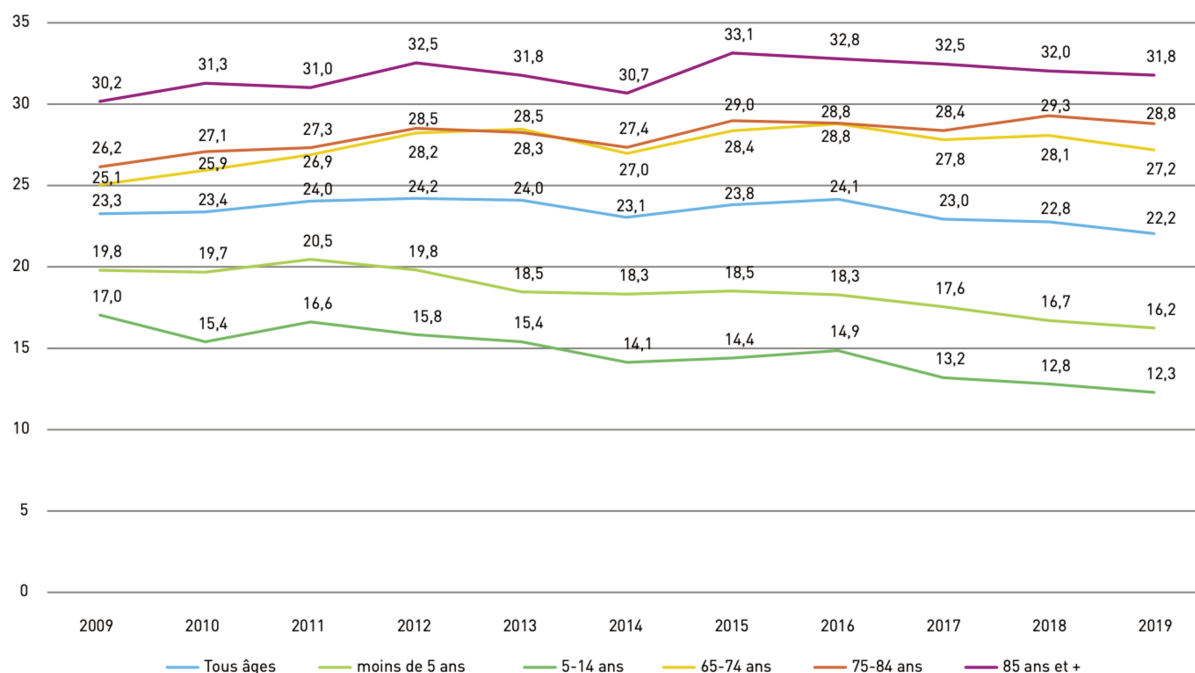


Figure 16 : Consommation d'antibiotiques (DDJ) en ville des différentes classes d'âge de 2009 à 2019 en France (56).

En termes de prescription le nombre était, en 2019, de 2,31 prescriptions pour 1000 habitants et par jour contre 2,82 prescriptions pour 1000 habitants et par jour soit une diminution de 18,09% sur dix ans. La famille d'antibiotique la plus prescrite reste les bêta-lactamines avec 53,2% des prescriptions, suivi des macrolides avec 14,3% des prescriptions(56).

b. En EHPAD :

Le premier rapport sur la consommation d'antibiotiques dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes est sorti en février 2021 sur les données de 2018 et 2019. Nous avons alors une consommation de 37,2 DDJ pour 1000 journées d'hébergement en 2019 contre 38,1 DDJ/1000JHeb soit une diminution de 2,36% sur une année.

On remarque que la consommation fluctue en fonction de si l'EHPAD est, rattaché ou non, à un établissement de santé, lorsque c'est le cas la consommation est alors plus élevée(57).

On a pu établir aussi les dix antibiotiques les plus utilisées en EHPAD (Figure 17) avec sans grande surprise l'Amoxicilline et l'Augmentin qui sont prescrits pour 61,2% des antibiotiques.

Antibiotiques	DDJ/ 1000 JHeb	Part de la consommation totale (%)
Amoxicilline – acide clavulanique	12,6	34,0
Amoxicilline	10,2	27,7
Ceftriaxone	2,3	6,2
Pristinamycine	1,5	4,2
Cotrimoxazole	1,1	3,1
Ofloxacin	1,1	3,0
Céfixime	1,1	2,8
Doxycycline	1,0	2,8
Nitrofurantoïne	0,7	2,0
Lévofoxacin	0,7	1,8

Figure 17 : Les dix antibiotiques les plus utilisés en EHPAD en 2019.Mission SPARE (57).

c. En Établissement de Santé :

Les dernières données de 2019, sorti en novembre 2020, font état d'une consommation en établissement de santé, tous secteurs d'activités, de 285 DDJ pour 1000 journées d'hospitalisations (Figure 16). Ce résultat montre une diminution de 7,77% par rapport à 2012 avec 309 DDJ/1000JH(58).

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre d'établissements	1 411	1 488	1 484	1 447	1 470	1 622	1 630	1 734
Pourcentage de lits de court séjour	56,5	56,8	57,7	57,4	57,4	57,3	54,9	55,0
Consommation globale (DDJ / 1000 JH)	309	311	309	315	303	295	288	285
Évolution par rapport à l'année précédente (%)	-	+0,8	-0,7	+1,8	-3,6	-2,8	-2,3	-1,3

Figure 18 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en établissement de santé en France de 2012 à 2019 (58).

On peut remarquer que la consommation, en 2019, varie en fonction du secteur d'activité avec en tête, les maladies infectieuses, qui établissent une consommation de 1432 DDJ/1000JH, bien supérieure au second secteur qui est la réanimation avec 1132 DDJ/1000JH et le troisième qui est l'hématologie avec 454 DDJ/1000JH.

Pour ce qui concerne des antibiotiques les plus utilisés en établissement de santé, on retrouve comme en ville et en EHPAD, l'Augmentin, qui représente un quart des antibiotiques employés mais dont leur utilisation a baissé depuis 2012 de 16,9% (figure 19). Celui qui a le plus augmenté, dans les plus couramment utilisés, sont les céphalosporines de 3^{ème} génération avec une hausse de 10,7% suivi de l'amoxicilline seul avec 8,7%(58).

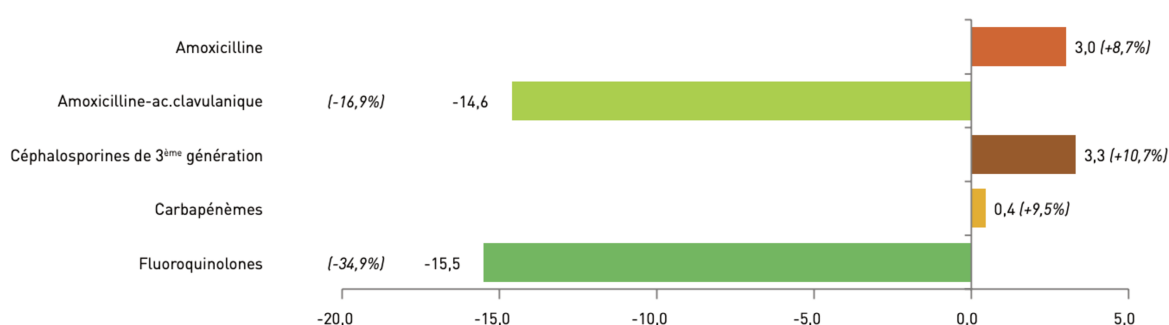


Figure 19 : Évolution de la consommation des antibiotiques les plus utilisés en ES entre 2012 et 2019 en DDJ/1000JH (et en % d'évolution) (58).

3. Résistance des bactéries en France :

Pour évaluer l'état de la résistance aux antibiotiques en France, on va regarder l'évolution de 3 des 6 bactéries à priorité absolue selon l'OMS. Les données qui suivent seront pour le secteur de la ville, des EHPAD, et les ES obtenues par REPIAS/Mission Primo grâce à l'e-outil Medqualville (59), aux rapports de surveillance de santé publique France, sorti en mai 2021 pour la ville et en novembre 2020 pour les ES, sur l'année 2019 (58)(60) et à l'e-outil GEODES (61).

a. Escherichia coli :

En ville, on remarque (Figure 20) que le pourcentage de souche résistante d'*Escherichia coli* est en légère baisse pour les Céphalosporines de 3^{ème} génération passant de 3,4% des souches en 2017 à 3,0% en 2021. En revanche on remarque une belle diminution du nombre de souches résistantes aux Fluoroquinolones passant de 16,4% à 12,4% sur la même période. La seule augmentation est pour l'Augmentin avec une hausse des souches résistantes de 7,2% à 16,4% soit plus du double en l'espace de 4 années.

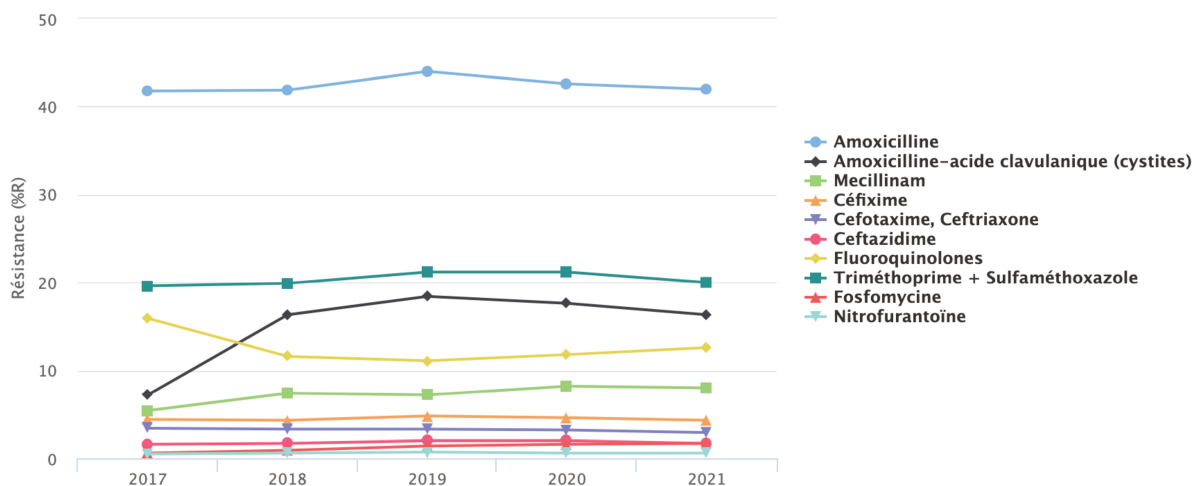


Figure 20 : Évolution du pourcentage de souche résistante d'*Escherichia coli* sur la période 2017-2021 (59).

On observe (Figure 21) que le nombre de souches d'*Escherichia coli* productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), issu de prélèvements urinaires, s'est légèrement réduit passant de 3,7% des souches en 2015 à 3,0% en 2019.

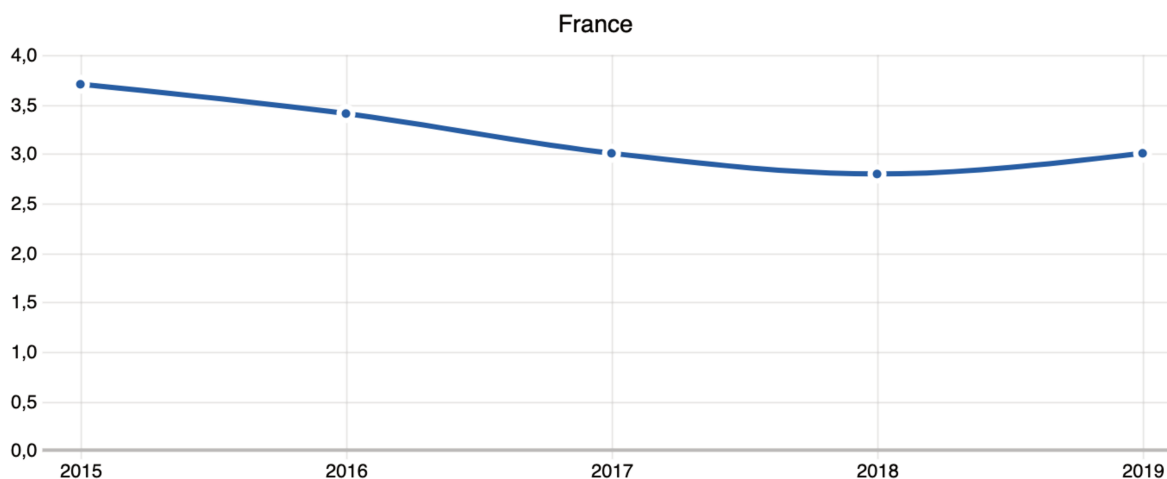


Figure 21 : Pourcentage d'*Escherichia coli* BLSE issu de prélèvement urinaire dans le secteur de ville entre 2015 et 2019 (61).

En EHPAD, on retrouve une situation similaire à la ville au niveau de l'évolution de la résistance d'*Escherichia coli* aux différents antibiotiques cités, en revanche les taux sont plus élevés liés au fait que les résidents des EHPAD sont des personnes âgées. On retrouve par exemple, un taux de 20,8% de résistance aux fluoroquinolones, des souches isolées sur les différents prélèvements en 2021 (59).

On obtient aussi un pourcentage d'*Escherichia coli* BLSE plus important qu'en ville avec 8,7% des souches en 2019 (61).

En établissement de santé, le pourcentage d'*Escherichia coli* BLSE est de 6,7% en 2019 (Figure 22) représentant une incidence de 0,25 pour 1000 JH soit une diminution de 39% depuis 2016 avec une incidence de 0,41 pour 1000 JH(58).

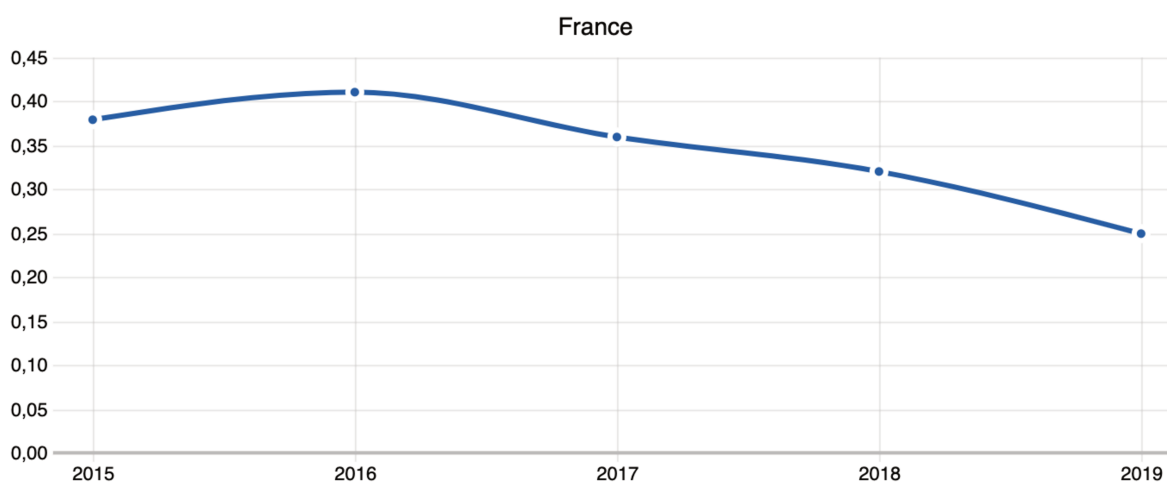


Figure 22 : Taux d'incidence des prélèvements positifs à *Escherichia coli* BLSE en ES de 2015 à 2019 (61).

b. Staphylococcus aureus :

En ville, on observe une tendance à la diminution pour le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) observé par une résistance à l'oxacilline. En 2021, sur l'ensemble des prélèvements effectués, on a retrouvé 11% de SARM contre 12,3% en 2017 (Figure 23)(59).

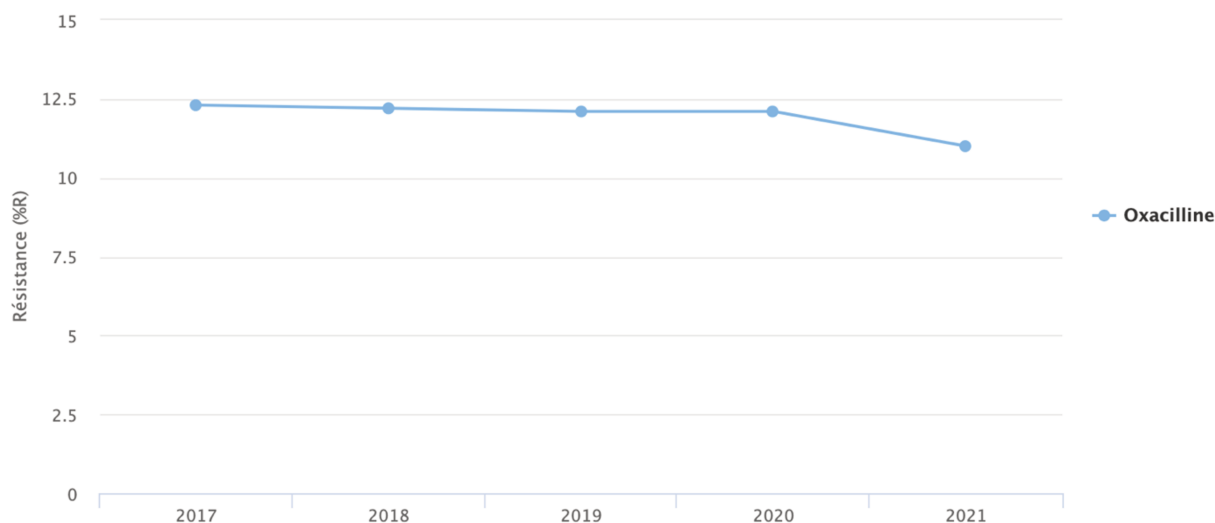


Figure 23 : Évolution de SARM issu de tous types de prélèvements entre 2017 et 2021 (59).

Ce résultat varie surtout selon la catégorie d'âge des patients, de 0 à 14 ans la proportion de SARM est de seulement 4,4% en 2021 contre 17,1% pour les plus de 65 ans.

En EHPAD, les chiffres montrent une présence plus élevée de SARM avec 42% de résistance à l'oxacilline, mais on remarque aussi une résistance qui ne baisse pas pour les *Staphylococcus aureus* envers les fluoroquinolones avec 53% en 2021 contre 52,9% en 2017(Figure 24).

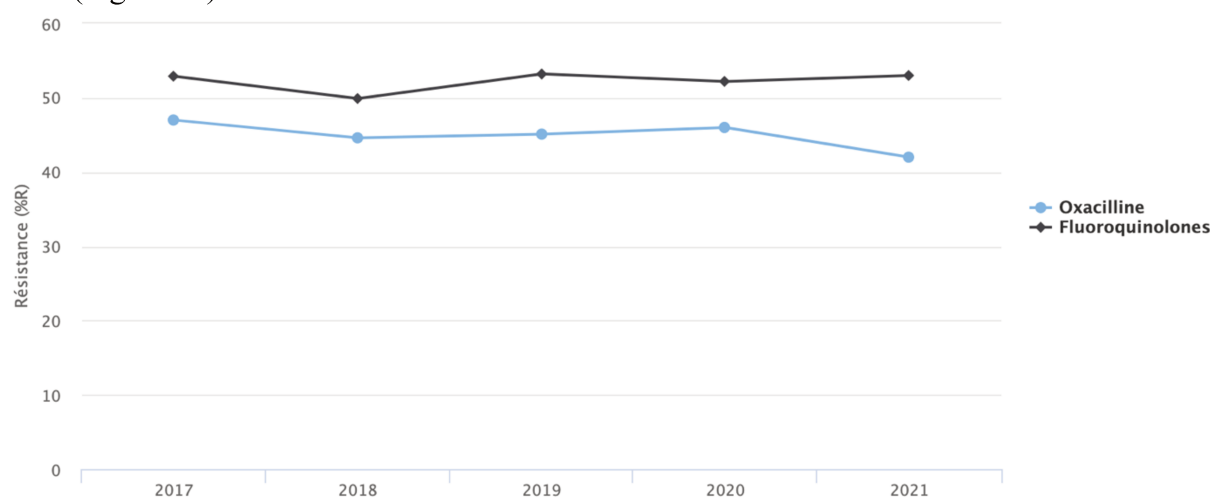


Figure 24 : Évolution de la résistance de *Staphylococcus aureus* sur plusieurs antibiotiques entre 2017 et 2021 (59).

En établissement de santé, on peut apercevoir (Figure 25), via les données issues des BMR-RAISIN de 2011 à 2018 (62)(63)(64)(65)(66)(67)(68)(69) et de mission SPARE de 2019(58), que le taux de SARM a fortement chuté en l'espace de 10 ans, passant de 21,4% de l'ensemble des *Staphylococcus aureus* issue des différents prélèvements en 2011 à 14,9% en 2019.

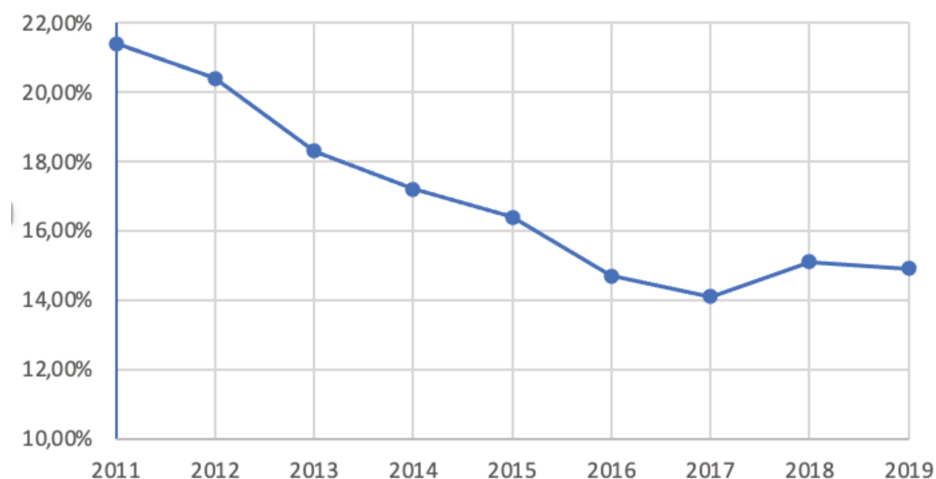


Figure 25 : Évolution du % de SARM sur l'ensemble des *Staphylococcus aureus* en ES de 2011 à 2019 (BMR-RAISIN, Mission SPARE)

c. *Klebsiella pneumoniae* :

En ville, on observe entre 2018 et 2019, une légère augmentation des résistances de *Klebsiella pneumoniae* sur l'ensemble des antibiotiques, avec les Céphalosporines de 3^{ème} génération, passant de 7,7% à 8,0% des prélèvements, pareil pour les fluoroquinolones passant de 10,8% à 11,0%. Le taux de souches productrices de BLSE est lui aussi en légère hausse avec 7,7% des souches issus de l'ensemble des prélèvements en 2019 contre 7,2% en 2018 (Figure 26).

En EHPAD, on observe une tendance inverse avec une diminution de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération passant de 22,2% sur le total des prélèvements en 2018 à 17,0% en 2019. De même pour les fluoroquinolones, de 25,5% à 20,2%. La production de souche BLSE est elle aussi en baisse passant de 19,8% des souches à 15,7% (Figure 26).

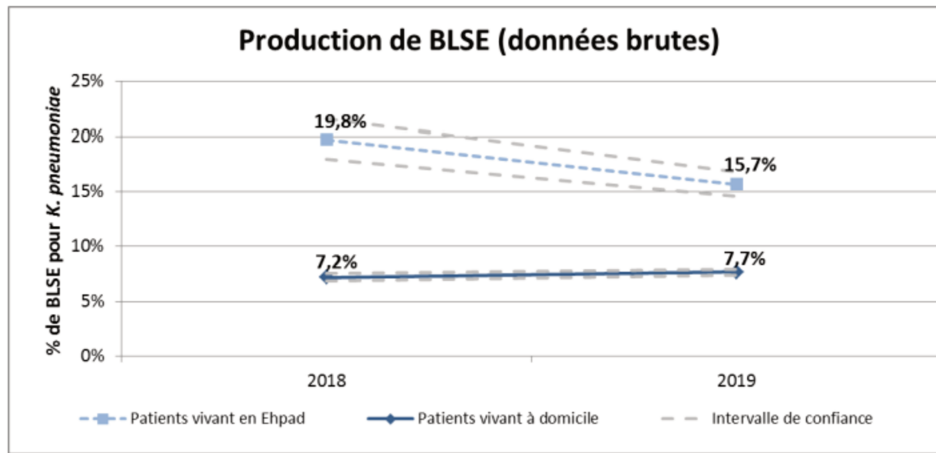


Figure 26 : Évolution de la production de souche BLSE de *Klebsiella pneumoniae* de 2018 à 2019 en ville et en EHPAD (BMR-RAISIN, Mission SPARE).

En établissement de santé, on peut observer une augmentation significative du pourcentage de souche BLSE parmi l'ensemble des souches de *Klebsiella pneumoniae* depuis 2002 (Figure 27) passant du simple au double en l'espace de 15 ans avant de pouvoir noter une diminution entre 2017 et 2019.

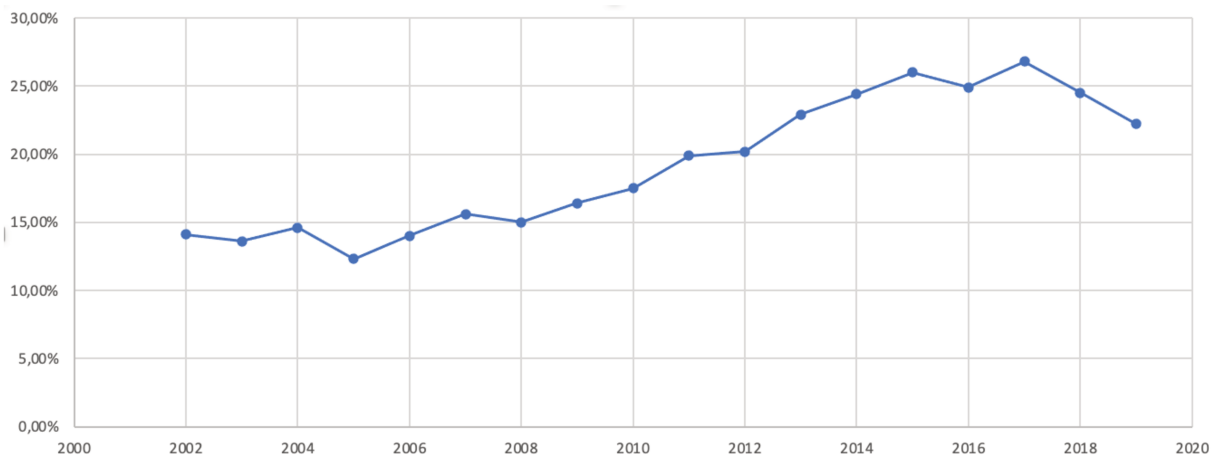


Figure 27 : Évolution du pourcentage de souche BLSE au sein de *Klebsiella pneumoniae* entre 2002 et 2019 (BMR-RAISIN, Mission SPARE).

En ce qui concerne l'incidence des souches BLSE de *Klebsiella pneumoniae* elle suit le même schéma, passant d'une densité d'incidence globale de 0,02 en 2002 à 0,17 en 2019 pour 1000 jours d'hospitalisations (58)(68)(69).

II. Le rôle de la vaccination dans la résistance aux antibiotiques :

A. Rappel Historique de la vaccination :

1. La variole au XVIII siècle :

La variole est une maladie infectieuse d'origine virale ayant engendré depuis plusieurs siècles de grande épidémie dans le monde. Afin de contrer cela, plusieurs médecins ont essayé de trouver un moyen de protéger les personnes contre ce virus, c'est alors qu'à la fin du 18^e siècle, un médecin de campagne anglais, Edward Jenner, fit une découverte : les personnes en contact avec les vaches pouvaient contracter la variole des vaches et les immunisés contre la variole. Fort de cette découverte, il a décidé d'inoculer à un enfant le « pus » d'une personne qui a contracté la variole de la vache puis lui a inoculé la variole et a remarqué que l'enfant fut asymptomatique et immunisé contre la variole. Ce fut donc la première vaccination (70).

2. La rage au XIX siècle :

Le virus de la rage est un virus zoonotique qui provoque une maladie infectieuse provoquant de nos jours encore 50 000 décès par an. C'est Louis Pasteur qui en 1885 effectua des recherches sur le germe responsable de la maladie à partir de cerveaux de lapin morts de la rage, il parvient à isoler, purifier et inactiver la souche de l'agent contagieux permettant de créer le premier vaccin vivant atténué contre la rage. Il testa alors son vaccin le 6 juillet 1885 sur un enfant de 9 ans dont le résultat fut un succès (71)(72).

3. La tuberculose :

La tuberculose est une maladie infectieuse engendrée par une bactérie : *Mycobacterium tuberculosis* encore appelé Bacille de Koch. Cette maladie fait encore de nos jours pas moins de 1,5 millions de mort. C'est dans le début des années 1900 qu'Albert Calmette et Camille Guérin ont débuté les recherches sur un éventuel vaccin vivant atténué, et en 1921, Albert Calmette décida d'injecter, chez un nourrisson, par voie orale, une dose du vaccin nommé BCG (Bacille de Calmette-Guérin) (73). La vaccination par voie orale fut remplacée par la voie parentérale qui induit une réaction immunitaire plus importante et durable. Pour finir la vaccination fut obligatoire pour tous dans les années 1950

4. Les vaccins à base d'anatoxine :

La diphtérie est une maladie infectieuse toxino-gène à déclaration obligatoire auprès de l'ARS due à une bactérie *Cynobacterium diphtheriae*. Cette bactérie fut découverte et isolée en 1884 par T. Klebs et F. Löffler donnant alors le nom de Bacille Löffler-Klebs. Mais c'est en 1888 qu'Émile Roux et Alexandre Yersin isolèrent la toxine responsable de la diphtérie (74).

Le tétanos est une maladie toxi-infectieuse à déclaration obligatoire, provoqué par *Clostridium tetani*. Cette bactérie fut découverte par Arthur Nicolaier en 1884 donnant le nom de bacille de Nicolaier. Et six ans plus tard en 1890, Knud Faber parvint à isoler la toxine

Il a fallu attendre 1923, pour voir Gaston Ramon, transformer la toxine diphtérique en une anatoxine diphtérique produite par le formol et inactivée par la chaleur pour conduire à une immunité, ce fut le premier vaccin à base d'anatoxine. L'année suivante il réalisa la même chose pour la toxine tétanique (75) (76).

5. La poliomyélite :

La poliomyélite est une maladie paralytique aiguë pouvant être causée par 3 sérotypes de poliovirus, un entérovirus de la famille des Picornaviridae. C'est en 1940 que le médecin Jakob Heine définit la poliomyélite comme une paralysie rachidienne infantile(77).

Le premier vaccin vivant inactivé antipoliomyélitique (IPV) fut l'œuvre de Jonas Salk en 1954 qui contenait les 3 sérotypes inactivé du poliovirus : Mahoney (type 1), MEF-I (type 2) et Saukett (type 3). Puis un deuxième vaccin est apparu, un vaccin vivant atténué oral (OPV), mis au point par Albert Sabin en 1957 et contenant aussi les 3 sérotypes mais atténué : Mahoney (type 1), P712 (type 2) et Léon (type 3) (78).

La campagne de vaccination démarra en France en 1957 pour le vaccin de Salk et en 1962 pour le vaccin vivant atténué de Sabin et fut obligatoire dès 1964 (79).

6. Rougeole Oreillons Rubéole :

La rougeole est une infection virale de la famille des Paramyxoviridae qui touche principalement les enfants et jeunes adultes. Le virus fut isolé et cultivé grâce aux travaux de Samuel Katz permettant ainsi en 1963 de sortir un vaccin vivant atténué sous l'appellation Rubeovax par le laboratoire Merck (80).

Les Oreillons sont une maladie virale causés par le *Myxovirus parotidis* de la famille des Paramyxoviridae. En 1945 K. Habel réussit à cultiver ce virus sur des œufs de poule embryonnés permettant de sortir en 1966 un premier vaccin vivant atténué.

La rubéole est une maladie virale, touchant essentiellement les enfants mais peut également survenir chez les femmes enceintes infectées en début de grossesse, causée par le *Rubella virus* de la famille des Togaviridae. En 1969, Stanley A. Plotkin sort le premier vaccin vivant atténué dirigé contre la rubéole.

7. Méningite :

La méningite est une inflammation des méninges pouvant être provoquée par des infections virales souvent bénignes, ou bactériennes pouvant être plus graves. On retrouve principalement trois bactéries provoquant des méningites aiguës :

- *Neisseria meningitidis* ou méningocoque est la bactérie qui constitue la majeure partie des méningites aiguës. Les premiers vaccins polysaccharidiques ciblant les sérogroupes A et C ont vu le jour en 1969 par Gotschlich pour ensuite voir en 1978 un vaccin polysaccharidique quadrivalent A, C, Y et W-135. Ces vaccins n'induisaient cependant pas une mémoire immunitaire sur le long terme. Pour y remédier sort en 1999 au Royaume-Uni un vaccin conjugué ciblant le séro groupe C (81).
- *Streptococcus pneumoniae* ou Pneumocoque qui est aussi l'agent causal majeur des pneumonies. C'est, Robert Austrian, qui après de nombreux essais cliniques permettant de démontrer l'innocuité et l'efficacité des vaccins dirigés contre le pneumocoque, introduit en 1977, par le biais de Merck, un vaccin composé de 14 sérotypes puis en 1983 composé de 23 sérotypes (82).

- *Haemophilus influenza* de type B peut provoquer de nombreuses maladies dont principalement méningite et pneumonie. Un premier vaccin polysaccharidique apparaît aux États-Unis en 1985, par John B. Robbins, mais qui remarque une faible efficacité chez les nourrissons due à leurs systèmes immunitaires immatures, pour y remédier il décide de coupler le polysaccharide à une protéine porteuse pour permettre une reconnaissance plus aisée du système immature des nourrissons, donnant ainsi un vaccin conjugué en 1987 (83).

8. Hépatites :

L'hépatite est une inflammation du foie causée en grande partie par des virus dont deux d'entre eux ont aujourd'hui un vaccin :

- Virus de l'hépatite B de la famille des Hepadnaviridae qui est à l'origine d'hépatite aigue mais aussi chronique. En 1965, on découvre un antigène spécifique au VHB nommé de deux façons différentes pourtant identique. D'une part, Harvey Alter le nomme, antigène Australien, découvert chez un aborigène australien, et d'autre part, Alfred Prince le nomme antigène SH qui provoque l'Hépatite Sérique (Serum Hepatic). Cet antigène a permis les premières élaborations de vaccins contre le VHB mais sans grand succès. En 1970, David Dane, découvre grâce à un microscope électronique immunitaire l'antigène de surface du VHB (HBsAg) qui permet la réalisation, en 1976, par Philippe Maupas à l'Institut Pasteur à Paris, d'un nouveau vaccin HBsAg à partir de plasma qui montra une très bonne efficacité (84).
- Virus de l'hépatite A de la famille des Picornaviridae qui donne lieu à des hépatites aigues. En 1979, grâce aux travaux de Philip Provost et Maurice Hilleman(85), permettant une culture sur cellule du VHA, vient d'abord un vaccin vivant atténué puis en 1992 un vaccin purifié et inactivé montrant une très bonne efficacité (86).

B. Éléments de contextes :

1. Définition :

La vaccination est un moyen simple, sûr et efficace de nous protéger de certaines maladies dangereuses, avant d'être en contact avec ces affections. Elle utilise les défenses naturelles de l'organisme afin de créer une résistance à des infections déterminées et de renforcer notre système immunitaire. Les vaccins stimulent notre système immunitaire afin de produire des anticorps, de façon identique à une exposition à la maladie.

Les vaccins diminuent le risque d'infection en agissant sur les défenses naturelles de notre organisme pour garantir une protection. Le système immunitaire réagit aux vaccins en :

- Reconnaissant le germe invasif que ce soit une bactérie ou un virus par exemple
- Produisant des anticorps qui sont des protéines produites par le système immunitaire pour rivaliser contre une pathologie.
- Formant une immunité mémoire pour combattre la même pathologie à l'avenir.

Le développement d'un vaccin dure plusieurs années et comporte plusieurs phases successives :

- La phase préclinique qui permet de choisir la voie d'administration et la voie d'injection puis on fait les premiers essais sur des rongeurs, singes afin de sélectionner les meilleurs candidats.
- La phase I clinique permet d'observer sur une population très faible l'innocuité du produit par dose croissante, on regarde les effets indésirables secondaires très fréquents et permet aussi de connaître la meilleure dose en se basant sur la production d'anticorps.
- La phase II clinique reprend la même idée que la phase I mais avec un nombre de participant plus élevé permettant une meilleure analyse des effets secondaires et de déterminer la dose adaptée.
- La phase III clinique se réalise sur une population encore plus grande 10 000 à 100 000 personnes. Elle permet de tester l'efficacité du vaccin et de détecter les possibles effets indésirables plus rare.
- La phase IV après autorisation de mise sur le marché constitue la pharmacovigilance sur les potentiels effets indésirables très rare et grave pouvant survenir sur l'ensemble de la population vaccinée.

2. Différents types de vaccins :

- Les **vaccins vivants atténués** qui sont composés de microorganismes (bactéries, virus, ...) vivants qui ont été modifiés afin qu'ils perdent leur pouvoir infectieux en gardant leur capacité à induire une protection chez la personne vaccinée. L'avantage de ce type de vaccin est une immunogénicité forte et une induction de cellules mémoires ce qui permet très souvent d'avoir recours à une seule dose. Leur inconvénient principal est dû à une impossibilité d'être administré aux personnes dont le système immunitaire est affaibli. On retrouve les vaccins pour la Rougeole-Oreillon-Rubéole, le zona, la fièvre jaune, ...
- Les **vaccins inactivés** contenant le pathogène en entier mais ne possédant plus la fonction de se répliquer et donc de provoquer la maladie. Ce pathogène est inactivé souvent par la chaleur ou par des moyens chimiques tels que le formaldéhyde ou des agents alkylants. Ces vaccins possèdent une immunogénicité plus faible donc nécessitent plusieurs doses ou des rappels. En revanche ils ont l'avantage d'être plus stable et de posséder moins d'effets indésirables et peuvent être administré aux personnes ayant un système immunitaire affaibli. On retrouve le vaccin de la poliomyélite et de l'hépatite A, ...
- Les **vaccins purifiés** contiennent des protéines constitutives des pathogènes nécessaires à sa reconnaissance par le système immunitaire. Ces vaccins permettent de stimuler le système immunitaire de façon plus ciblée. Ils possèdent une très bonne tolérance donc peu d'effets indésirables mais nécessitent également plusieurs doses voir des doses de rappels. On retrouve les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, ...
- Les **vaccins conjugués** sont le couplage entre, d'une part les sucres complexes polysaccharidiques de la capsule de la bactérie, et d'autre part, le vecteur qui est une protéine de transport qui permet une meilleure reconnaissance au système immunitaire. On retrouve les vaccins contre le pneumocoque, le méningocoque, l'*Haemophilus influenza* de type b.

- Les **vaccins à vecteur viral** sont le résultat d'une isolation du code génétique de la protéine d'intérêt du pathogène et de l'injection dans le génome viral d'un adénovirus qui lui ne peut pas se répliquer, pour ensuite dans nos cellules libérer ce code génétique pour être transcrit puis traduit en protéines d'intérêt qui stimulera alors notre système immunitaire de façon plus ciblée. On retrouve les vaccins contre la Covid-19 d'Astra Zeneca et de Janssen.
- Les **vaccins à ARNm** résultent comme les vaccins à vecteur viral d'un isolement du code génétique de la protéine d'intérêt cependant ici pas besoin d'adénovirus mais de nanoparticules lipidiques qui vont encapsuler directement l'ARNm choisi et libéré dans les cellules cibles afin d'être traduite en protéines et de stimuler le système immunitaire. On retrouve les vaccins contre la Covid-19 de Pfizer et Moderna.

C. Efficacité des vaccins dans la résistance aux antibiotiques :

L'évolution constante de la résistance aux antibiotiques devient une menace pour notre médecine moderne. Alors que le développement de nouveaux antibiotiques est sur le déclin, la vaccination apparaît comme une potentielle solution pour freiner cette résistance par différentes manières :

1. Mécanisme de résistance plus faible :

A l'instar des antibiotiques (point bleu Figure 28), qui sont utilisés en post-exposition de la maladie, les vaccins sont dans la quasi-totalité utilisés de manière prophylactique c'est-à-dire en prévention de l'apparition d'une maladie. Ce qui permet donc aux vaccins (point rouge Figure 28) d'empêcher les agents pathogènes de proliférer et d'atteindre un nombre plus conséquent, cette diminution permet donc de réduire la diversification de l'agent pathogène et l'apparition de souche résistante ainsi que de la possibilité de transmission de ces potentielles souches résistantes. On en déduit donc que les vaccins sont moins sujets à subir des résistances si ces souches résistantes n'ont pas le temps de se produire (87).

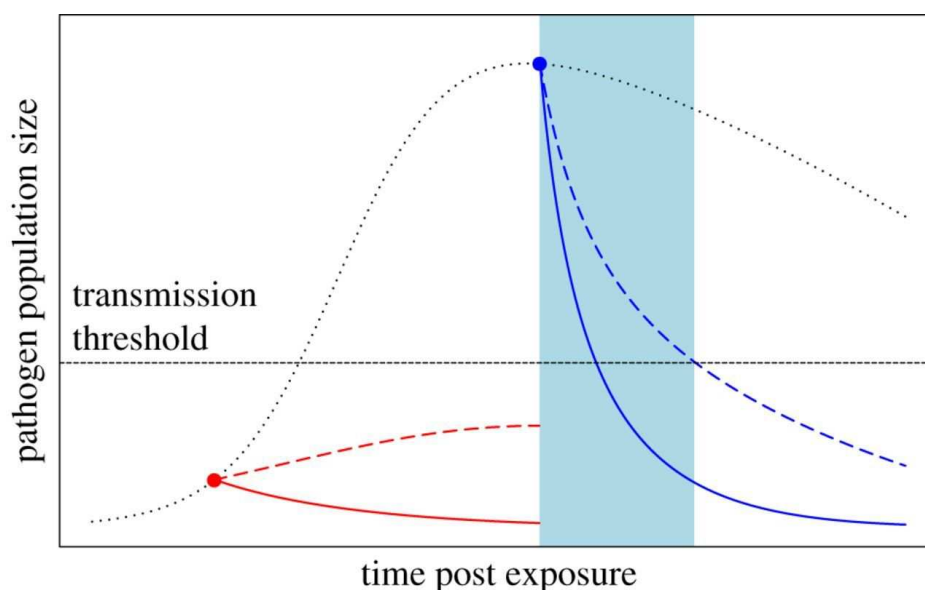


Figure 28 : schéma montrant la différence entre un traitement prophylactique en rouge (vaccin) et un traitement post-exposition en bleu (antibiotiques) sur la taille de la population pathogène et sur sa transmission (87).

De plus, les vaccins, à la différence des antibiotiques qui ciblent spécifiquement une partie de la bactérie, exposent le système immunitaire à plusieurs antigènes et à plusieurs sites de liaisons potentiels sur chaque antigène, ceci permettant au système immunitaire de produire un ensemble d'anticorps monoclonaux pouvant tous être dirigés contre l'agent pathogène. Ce répertoire d'anticorps permet donc aux différents vaccins de pouvoir aussi agir sur des agents pathogènes ayant développé des résistances(87).

Des résistances aux vaccins sont toujours possibles mais il faudrait donc d'une part que les agents pathogènes développent de nombreuses résistances ou mutations contre généralement une seule pour les antibiotiques, et qu'elles aient le temps de se développer car les vaccins agissent en prophylaxie.

On peut prendre l'exemple des vaccins contre la Covid-19, avec l'arrivée, le 26 novembre 2021, du variant Omicron. Ces vaccins ciblent principalement la protéine S. Or Omicron possède 32 mutations sur cette protéine S par rapport à la première souche du SARS-CoV-2, ce qui pourrait nous amener à dire qu'Omicron peut admettre une résistance aux anticorps et donc augmenter sa capacité à échapper aux vaccins.

L'étude menée met l'accent sur les mutations du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S qui permet la liaison de la protéine S avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2). Cette énergie de liaison (BFE) entre S-RBD et ACE2 permet de connaître l'infectivité.

Omicron possède donc 15 mutations sur RBD, ils se sont donc intéressés à regarder l'énergie libre de liaison (BFE) entre ces 15 mutations et 185 anticorps spécifique à RBD. Si l'énergie libre de liaison (BFE) est négative cela veut donc dire que la mutation RBD d'Omicron échappe à cet anticorps, elle sera donc représentée par une couleur rouge, et inversement si elle est positive, elle sera alors de couleur bleue (Figure 29).

On remarque que la mutation K417N de RBD d'Omicron est celle qui lui permet d'échapper au plus grand nombre d'anticorps, plus d'un tiers. On remarque aussi que la mutation E484A permet aussi d'échapper à un grand nombre d'anticorps mais surtout que les deux mutations se complètent, ce qui permet donc à Omicron, un plus grand échappement vaccinal (88).

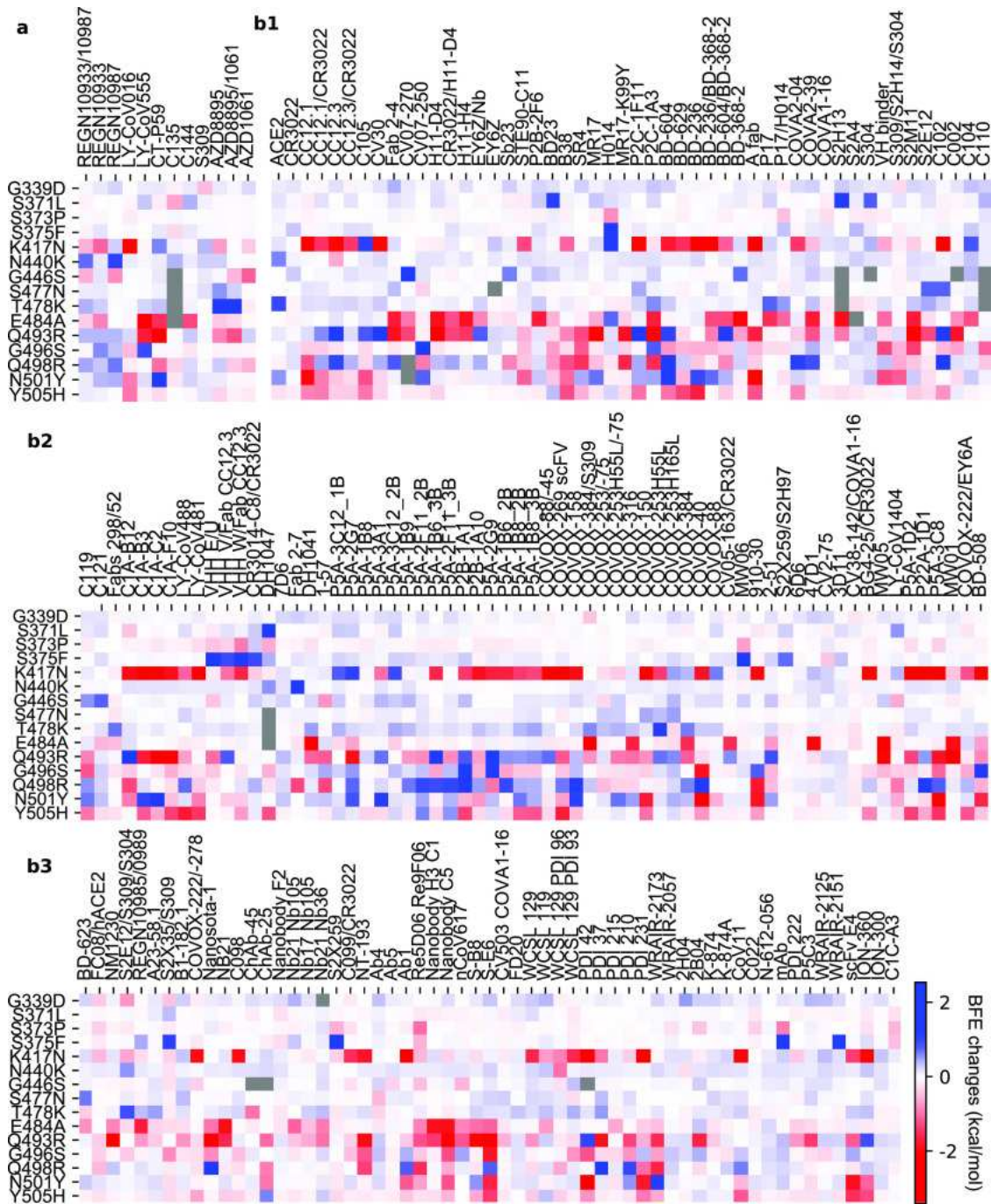


Figure 29 : Énergie de liaison (BFE) entre les 15 mutations de RBD d'Omicron et 185 anticorps spécifique à RBD (88).

Cependant, il n'est pas facile de caractériser avec précision l'impact de ces différentes mutations de la protéine S sur les vaccins actuels, car d'une part, les différents vaccins peuvent entraîner des réponses immunitaires différentes chez un même individu et, d'autre part, deux individus peuvent produire un ensemble d'anticorps différents à partir d'un même vaccin dû à leur différence de génotypes, d'âge, de conditions médicales.

2. Durée de protection plus longue :

A l'inverse des antibiotiques qui offrent une durée d'action et de protection très faible, de l'ordre de quelques heures à quelques jours en fonction des molécules et nécessitant généralement plusieurs administrations de doses, les vaccins nécessitent quant à eux très peu de dose à administrer avec des rappels s'administrant quelques mois à années après.

Ces vaccins confèrent également une durée d'action et de protection beaucoup plus longue :

Une première étude, menée sur des autochtones en Alaska, reposant sur une vaccination dirigée contre l'hépatite A par les vaccins HAVRIX et VAQTA, nous montre d'excellents résultats de protection sur le long terme que ce soit pour un schéma à 2 doses ou 3 doses, car même 15 ans après la deuxième injection, 55 personnes sur 59 soit 93,2% présentaient un niveau d'anticorps séroprotecteurs contre le virus de l'hépatite A (≥ 20 mUI/mL) (89).

Une autre étude, menée en Afrique du Sud et en Amérique Latine, sur l'évaluation d'un vaccin combiné hexavalent, montre également de très bons résultats sur le niveau de protection des anticorps après 4ans et demi, pour les cas étudiés(90) :

- Pour l'hépatite B, on observe que 68,5% ont des taux anti-HB protecteurs (≥ 10 mUI/mL)
- Pour la diphtérie, 64,4% ont des taux anti-D protecteurs ($\geq 0,1$ mUI/mL)
- Pour le tétanos, 76,8% ont des taux anti-T protecteurs ($\geq 0,1$ mUI/mL)
- Pour la poliomyélite, 99,0% ont des taux anti-Polio protecteurs (≥ 8 (1/dil))
- Pour *Haemophilus influenza* de type B, 78,4% ont des taux anti-PRP protecteurs ($\geq 1,0$ μ g/mL)
- Pour la coqueluche, 33% ont des taux anti-FHA protecteurs

Une étude menée sur des personnes atteintes de leucémie lymphoïde chronique, ayant reçu un vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent, a permis de voir qu'au bout de cinq années, ils présentaient des taux d'anticorps considérés comme protecteurs dans 29 à 71% des cas en fonction du sérotype (Figure 30)(91).

Ceci nous permet de dire que même chez des personnes immunodéprimées, la vaccination garde un niveau de protection efficace sur le long terme.

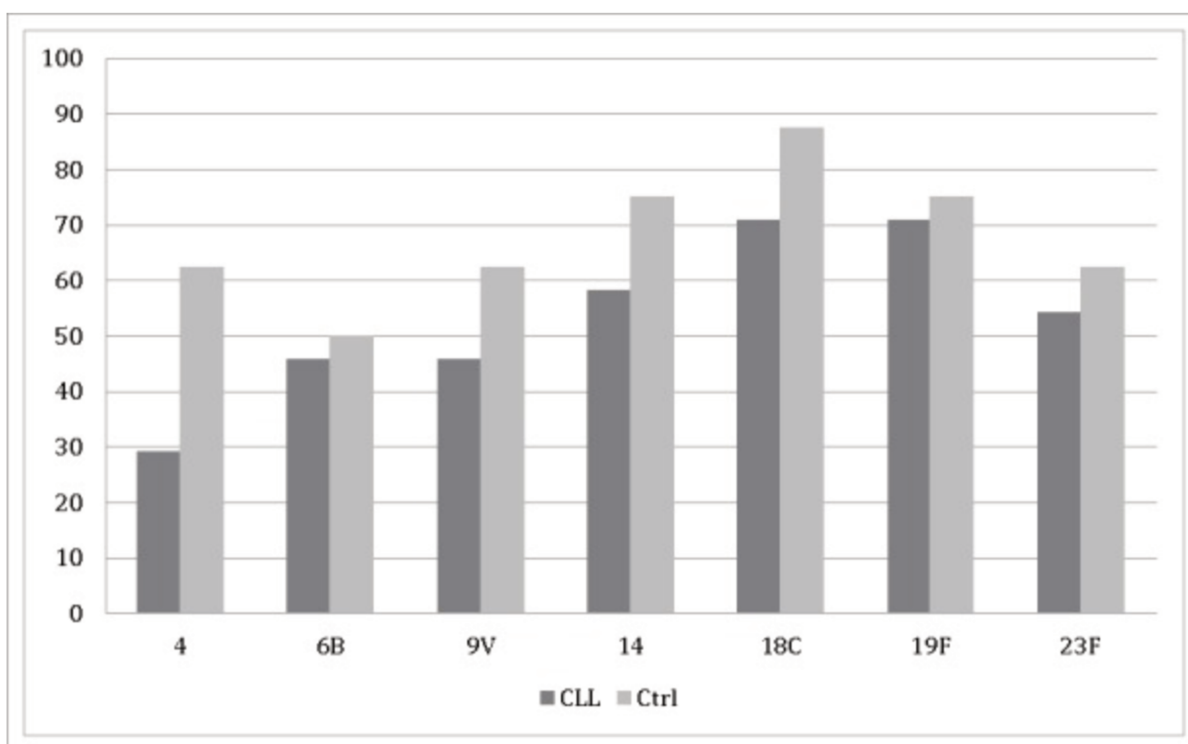


Figure 30 : Proportion de concentration d'anticorps suggéré comme protecteur contre sept sérotypes différents du pneumocoque chez des patients atteints de LLC et chez des personnes contrôlés (91).

3. Diminution de la prévalence des infections bactériennes :

Premièrement, les vaccins antibactériens peuvent réduire l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques en réduisant la prévalence des maladies infectieuses bactériennes.

Le pneumocoque est l'agent bactérien pouvant provoquer des infections invasives à pneumocoque (IIP), pour remédier à cela, on a bénéficié de l'arrivée des nouveaux vaccins antipneumococciques conjugués (PCV), le premier en 2000 aux États-Unis, comprenant sept sérotypes (PCV-7) : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F. Puis en 2009, en Europe, viennent s'ajouter trois sérotypes : 1, 5 et 7F. Pour finir, le dernier sur le marché, apparu en 2010, aux États-Unis, avec encore trois nouveaux sérotypes : 3, 6A et 19A donnant un total de 13 sérotypes (PCV-13). C'est 13 sérotypes qui représentent ceux les plus présents dans les infections invasives à pneumocoques à travers le monde (Figure 31) (92).

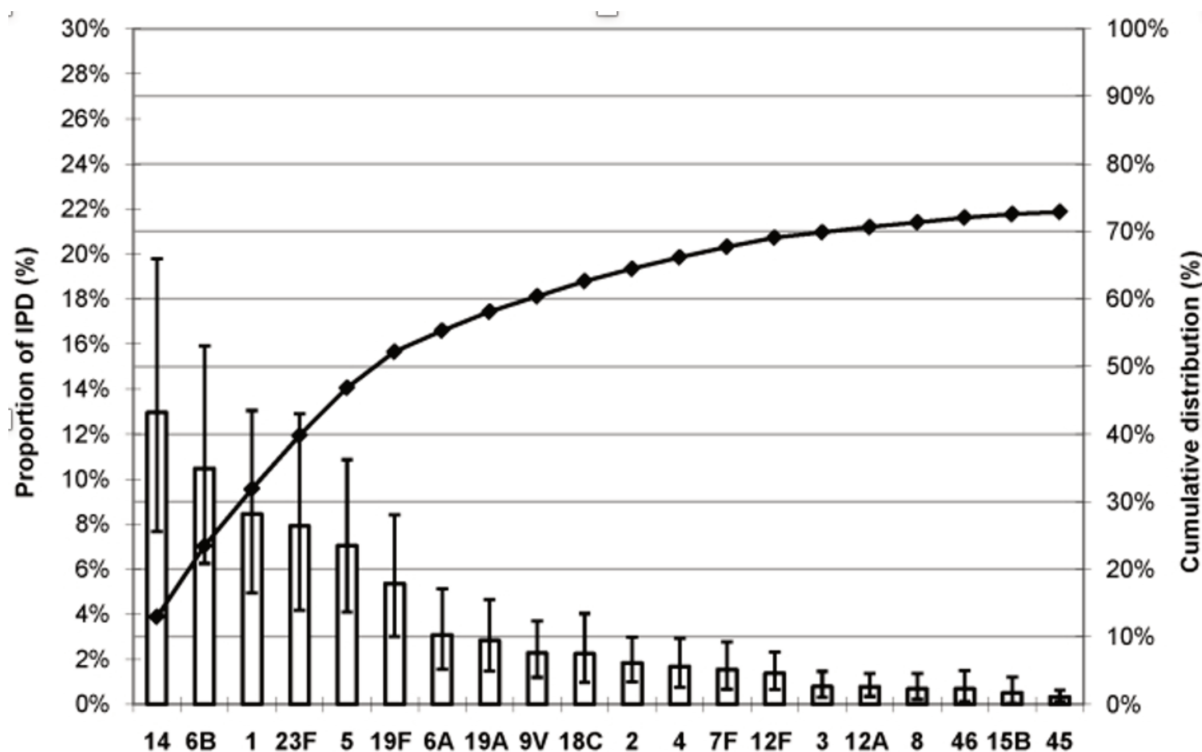


Figure 31 : Classement des sérotypes les plus fréquents dans les infections invasives à pneumocoque chez les jeunes enfants (92).

Après l'arrivée du vaccin PCV-7, aux États-Unis, l'incidence des IIP a été réduite de 44,67% en l'espace de dix ans passant de 24,4 cas pour 100 000 habitants à 13,5 cas pour 100 000 habitants. L'efficacité du vaccin est encore plus incontestable sur les IPP de types vaccinaux, c'est-à-dire en regardant uniquement les IPP provoqué par les sérotypes présents dans le vaccin, on remarque alors une importante diminution de 93,54% passant de 15,5 cas pour 100 000 habitants en 1998 à 1 cas pour 100 000 habitants en 2007. On constate tout de même que les sérotypes non vaccinaux voient leur incidence augmenter surtout le 19A qui va quasiment tripler sur ces dix années (Figure 32)(93).

Age group, serotype ^a	Incidence, cases per 100,000 population		Change in rate (2007 vs baseline)	
	1998-1999 (n = 4048)	2007 (n = 2576)	Rate difference, cases per 100,000 population	Change, % (95% CI)
All ages				
All types	24.4	13.5	-10.9	-45 (-47 to -42)
Vaccine types	15.5	1.0	-14.5	-94 (-95 to -93)
Vaccine-related types	2.0	1.9	-0.1	-4 (-16 to +9)
19A	0.8	2.7	1.9	+253 (+203 to +310)
Nonvaccine types	6.1	7.9	1.8	+29 (+21 to +38)

Figure 32 : Évolution de l'incidence des IPP entre 1998 et 2007 aux États-Unis après l'arrivée du PCV-7 sur le marché (93).

C'est pour cette raison qu'est sorti le PCV-13 prenant en compte le sérotype 19A. ce vaccin a permis lui aussi de faire baisser l'incidence des IPP, comme en Navarre en Espagne, où l'incidence est passée de 14,9 cas pour 100 000 habitants entre 2004-2009 à 9,4 cas pour 100 000 habitants entre 2010 et 2013, soit une réduction de 36,91% (Figure 33)(94).

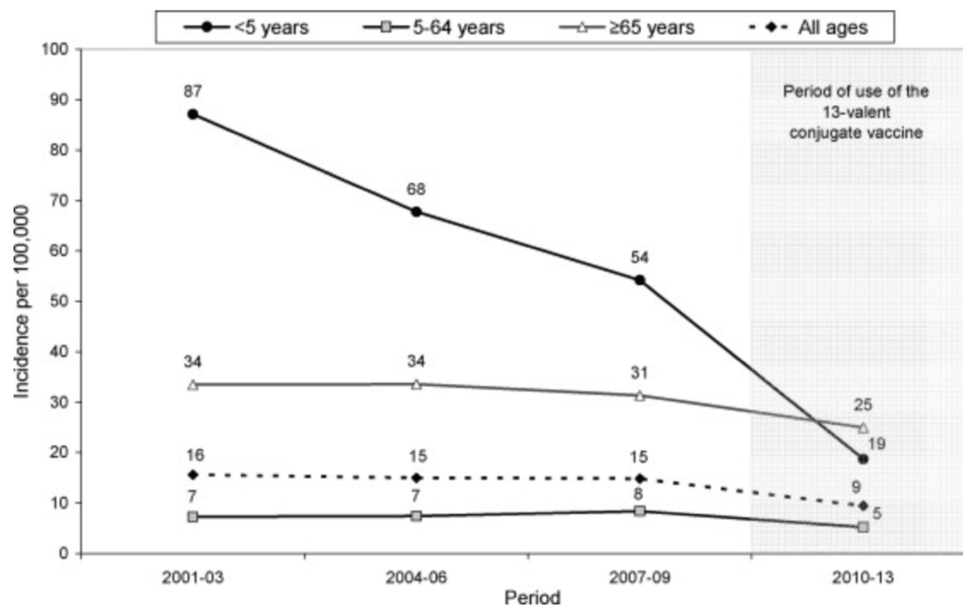


Figure 33 : Incidence des IPP par périodes et groupes d'âge en Navarre (Espagne) entre 2001 et 2013 (94).

On retrouve des données similaires en France, avec une diminution de l'incidence des IPP de 30,36% en dix ans passant de 11,2 cas pour 100 000 habitants en 2008-2009 à 7,8 cas pour 100 000 habitants en 2017 (95).

L'*Haemophilus influenzae* de type B (HiB) entraîne des infections invasives principalement chez les nourrissons et les jeunes enfants. Son vaccin conjugué est apparu aux États-Unis en 1987.

Dans les cinq pays scandinaves, composés du Danemark, de la Finlande, de la Suède, de la Norvège et de l'Islande, une étude a été réalisée sur l'incidence de méningites due à HiB avant et après l'instauration de la vaccination. On observe ainsi que l'année précédant la mise en place de la vaccination, l'incidence était en moyenne de 31 cas de méningites pour 100 000 habitants contre 2 cas de méningites pour 100 000 habitants dans la deuxième année qui a suivi. On a donc une diminution de l'incidence de 93,55% en Scandinavie (Figure 34)(96).

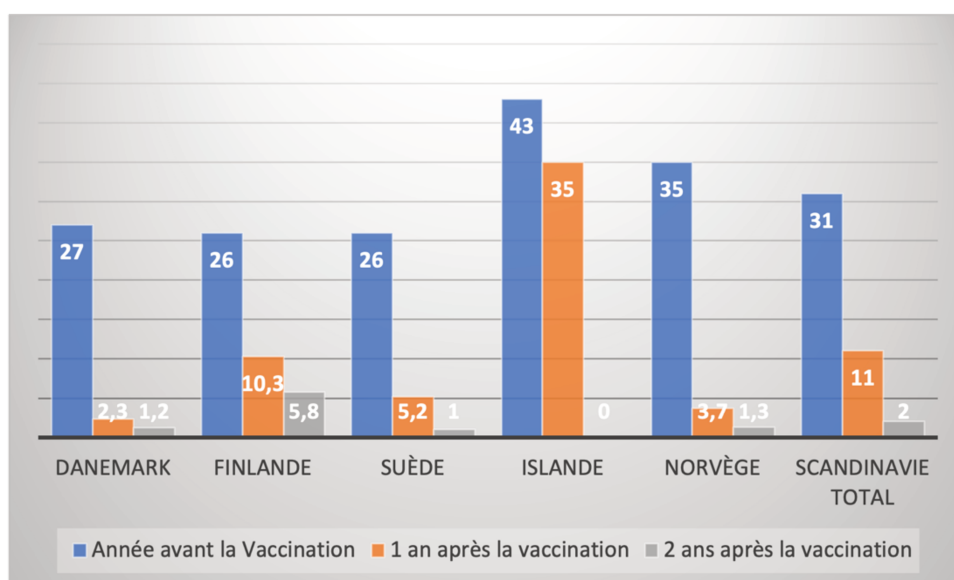


Figure 34 : Évolution de l'incidence de méningite à HiB en Scandinavie après instauration de la vaccination (96).

Dans un second temps les vaccins viraux peuvent réduire de façon indirecte la prévalence des infections bactérienne secondaire.

Les surinfections bactériennes deviennent la première cause de mortalité chez les personnes ayant contracté le virus de la grippe, avec en chef de file les pneumonies provoquées par *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*.

Une étude menée sur des stagiaires militaires entre 2002 et 2006, montre l'efficacité du vaccin antigrippale sur la survenue de maladie à Streptocoque du groupe A (SGA) en calculant les Odds ratio sur les différentes années. On remarque alors que les Odds ratio varient de 0,22 à 0,59 voulant alors dire que la survenue d'un cas de surinfection à SGA est 1,69 à 4,54 fois plus élevé chez une personne non vacciné contre la grippe (Figure 35)(97).

Saison grippale	Vaccin contre la grippe	Cas de SGA n (%)	Témoins n (%)	OR (IC à 95 %)
2002–2003	Oui	152 (53,0)	715 (62,9)	0,59 (0,44–0,80)
	Non	135 (47,0)	421 (37,1)	Référence
2003–2004	Oui	251 (72,1)	1215 (87,9)	0,33 (0,25–0,45)
	Non	97 (27,9)	168 (12,2)	Référence
2004–2005	Oui	112 (59,3)	633 (83,7)	0,22 (0,15–0,32)
	Non	77 (40,7)	123 (16,3)	Référence
2005–2006	Oui	198 (72,3)	971 (88,7)	0,25 (0,17–0,37)
	Non	76 (27,7)	124 (11,3)	Référence

Figure 35 : Odds ratio de cas de SGA ayant reçu le vaccin contre la grippe entre 2002 et 2006 chez des stagiaires militaires (97).

On retrouve également les otites moyennes aiguës (OMA) qui est une infection de l'oreille moyenne causé par la majorité des cas par des bactéries dont principalement *Haemophilus influenza* de type B et *Streptococcus pneumoniae*.

Une étude en phase III sur l'impact d'un vaccin antigrippale quadrivalent sur les complications associées à la grippe chez des enfants de 6 à 35 mois ont permis de montrer que ce vaccin quadrivalent réduit l'incidence des surinfections bactériennes avec d'une part celle des OMA avec un risque relatif de 0,31 soit une diminution par plus de 3, mais aussi celle des infections aigues des voies respiratoires avec un risque relatif de 0,22 soit une diminution par près de 5 (98).

4. Diminution de l'usage des antibiotiques :

La vaccination permet aussi de réduire l'usage des antibiotiques, d'une part de façon directe par les vaccins antibactériens :

Une étude menée sur la réduction de l'usage des antibiotiques respiratoires après l'introduction des vaccins antipneumococciques heptavalents en 2006 et décavalents en 2010 au Pays-Bas ont permis de montrer de bon résultat (99).

Lors de l'introduction du vaccin heptavalent la diminution des prescriptions d'antibiotiques s'est surtout observée chez les enfants âgés de trois ans, avec une baisse de 4,94% et de quatre ans avec 9,02% (Figure 36).

Et l'arrivée du vaccin décavalent montre une meilleure réponse avec une diminution des prescriptions de 13,04% chez les enfants de deux ans, de 20,31% chez les trois ans, 16,92% chez les quatre ans, 22,34% chez les six ans et 23,75% chez les sept ans (Figure 36).

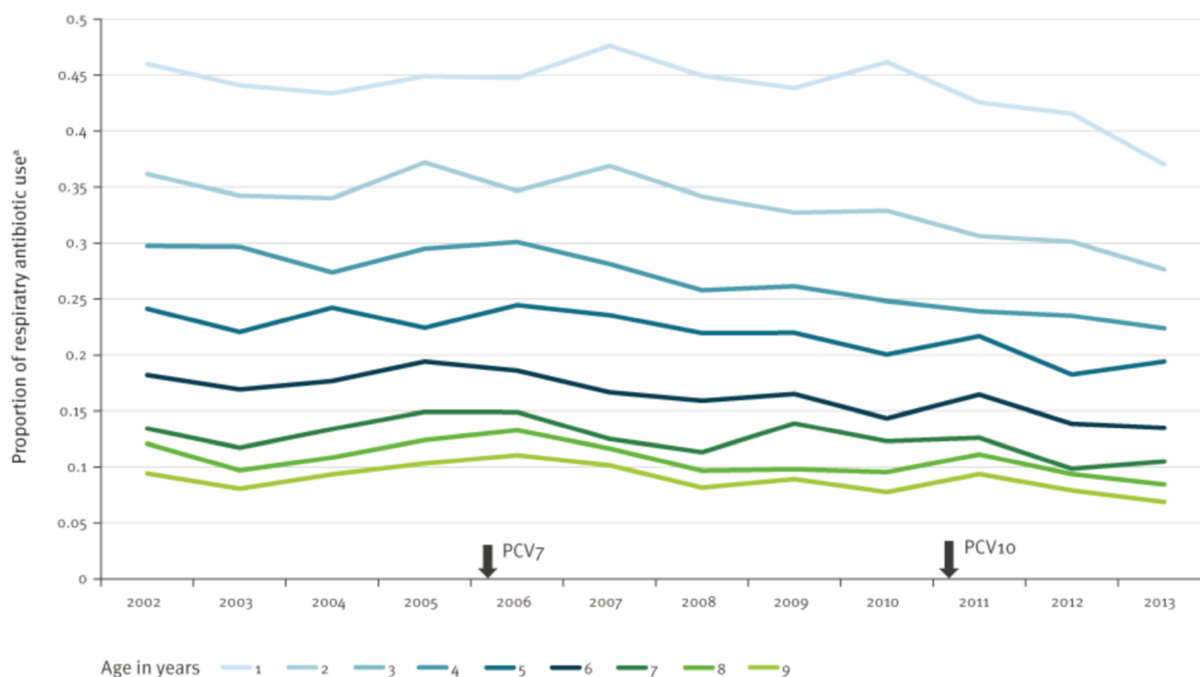


Figure 36 : Proportions de prescription annuelle d'antibiotiques respiratoires chez les enfants âgés de 1 à 9 ans après introduction des vaccins 7- et 10-valents antipneumococciques (99).

Cependant l'usage inapproprié des antibiotiques dans les infections virales peut aussi être réduit par l'arrivée des vaccins antiviraux. C'est le cas par exemple du vaccin de la grippe dans une étude menée dans l'Ontario au Canada, sur le nombre total de prescription d'antibiotiques au cours des périodes de grippe. Le ministère de la santé a décidé de lancer en 2000 à Ontario, un programme universel de vaccination contre la grippe (PUVG) afin de permettre à tout le monde de se faire vacciner gratuitement contre la grippe. Ce PUVG a permis d'augmenter la couverture vaccinale contre la grippe dans toutes les catégories d'âges passant pour tous âges de 18% à 38% (Figure 37)(100).

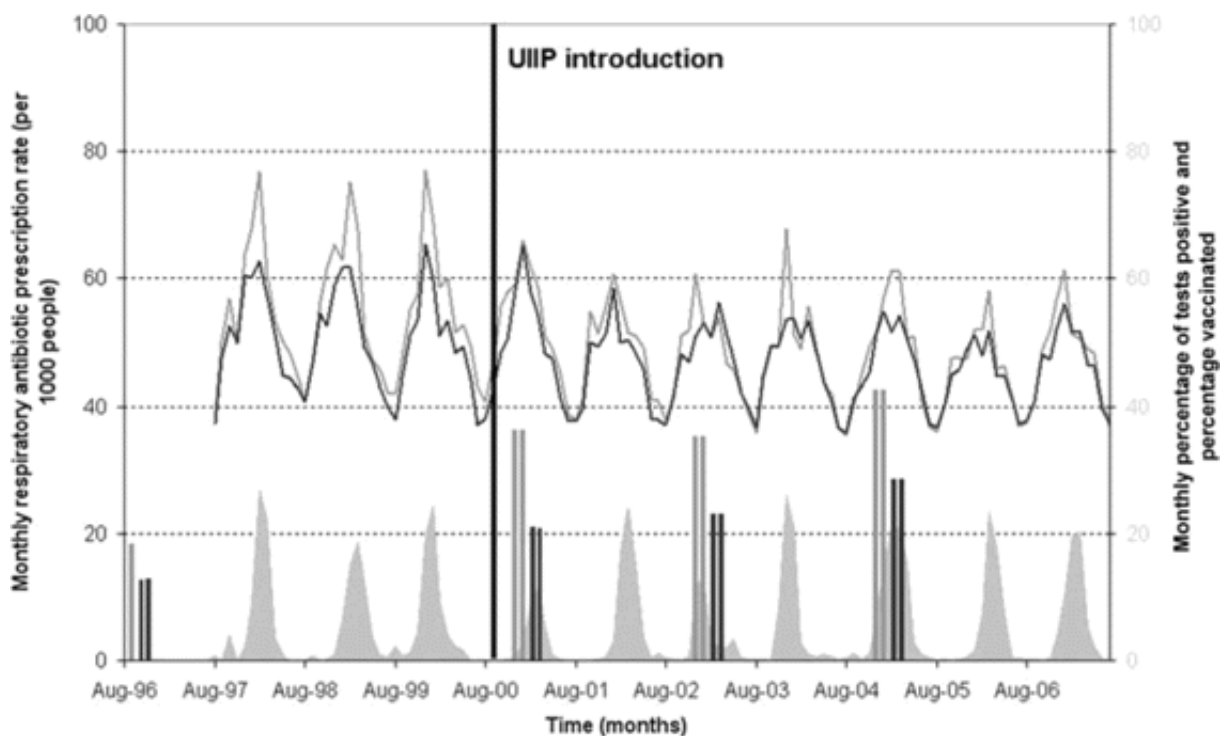


Figure 37 : Taux de prescription d'antibiotiques avant et après le PUVG (100).

On remarque ainsi que le PUVG a permis de diminuer le nombre annuel de prescriptions d'antibiotiques respiratoires passant de 659 à 578 pour 1000 habitants, soit une diminution de 12,2% et donnant un risque relatif (RR) de 0,877 ce qui veut dire qu'une personne a 1,14 fois plus de chance de se faire prescrire un antibiotique respiratoire avant les années 2000 et la mise en place du PUVG qu'après.

Ce PUVG a également et surtout permis de réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques pour une grippe, passant de 17,9 à 6,4 pour 1000 habitant en Ontario soit une diminution de quasiment par 3. Mais ce qui permet de prouver l'efficacité de ce PUVG c'est que dans toutes les autres provinces du Canada qui n'en ont pas bénéficié que le nombre de prescriptions d'antibiotiques pour une grippe est resté stable passant de 8,3 à 8,2 pouvant ainsi confirmer que ce n'est pas une diminution des prescriptions qui a baissé au Canada mais bien que ce programme de vaccination ait permis de réduire ces prescriptions.

La vaccination peut aussi permettre la réduction d'antibiotiques dans les élevages d'animaux :

Une étude menée sur la vaccination des porcs au Danemark contre l'entérite proliférative qui est causé par une bactérie *Lawsonia intracellularis* a permis de prouver l'efficacité de la vaccination dans la réduction de l'usage d'antibiotiques. L'entérite proliférative est traitée chez les porcs par de l'oxytétracycline. On remarque alors que la quantité d'oxytétracycline a baissé de 79% chez les porcs vaccinés passant de 50,15kg à 10,50kg pour 10 000 porcs (Figure 38)(101).

	Vacciné	Non vacciné	Réduction après vaccination	P -valeur ^a
Nombre total de porcs	7900	7756	-	-
# lots	8	8	-	-
# lots traités contre PE	1	3	2	0,2482
# porcs traités contre l'EP Nursérie site 1	300	2346	2046	< 0,0001
# porcs traités contre l'EP Nursérie site 2	220	499	279	< 0,0001
Nombre total de porcs traités contre l'EP	520	2845	2325	< 0,0001
	Vacciné	Non vacciné	Réduction après vaccination	Réduction en %
Quantité totale d'oxytétracycline	8,3 kg	38,9 kg	30,5 kg	79

Figure 38 : Comparaison de la prévalence d'entérite proliférative et de l'usage d'oxytétracycline chez des porcs vaccinés et non vaccinés contre *Lawsonia intracellularis* (101).

Une étude menée sur des porcs en Estonie visant à montrer si la vaccination contre *Escherichia coli* permettrait de faire baisser la consommation de colistine. Les données de la consommation de colistine ont été établies entre 2010 et 2019 tandis que le programme de vaccination des porcs s'est lancé en 2013.

On remarque alors que la consommation de colistine a drastiquement baissé en lien avec l'augmentation de la couverture vaccinale des porcs pour *Escherichia coli*, passant de 13,88mg/PCU en 2013 à 1,00mg/PCU en 2019 (Figure 39)(102).

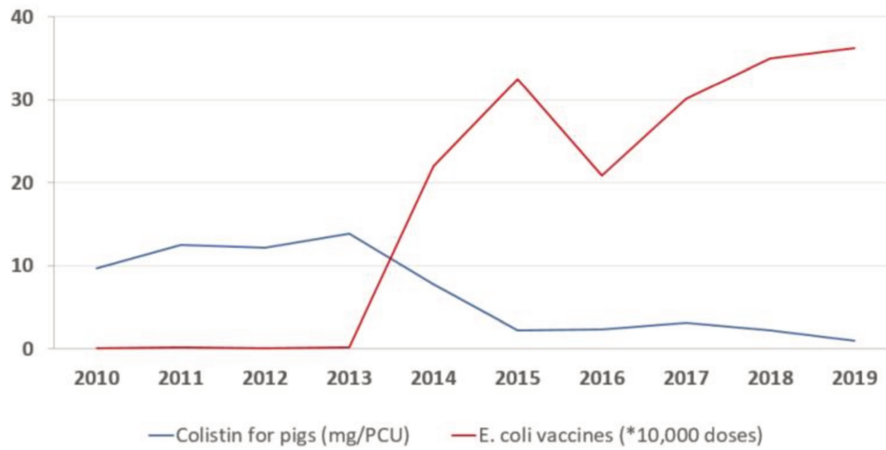


Figure 39 : consommation de colistine et de vaccin dirigé contre E. Coli chez des porcs entre 2010 et 2019 (102).

Au Danemark, une campagne de vaccination contre le circovirus porcin (PCV-2) a été lancée en 2008 chez les porcs d'élevages naisseurs-engraisseurs et les porcs en engraissements (103).

Cette campagne a permis premièrement d'augmenter considérablement la couverture vaccinale entre 2008 et 2011 chez les porcs passant de 3,3% à 65,9% chez les porcs d'élevages naisseurs-engraisseurs et de 6,2% à 97,9% chez les porcs en engraissements.

Et deuxièmement de réduire l'utilisation des antibiotiques entre 2008 et 2011 dont la consommation en antibiotiques et exprimé en $ADD_{kg}/kg/an$ dont ADD_{kg} signifie la dose quotidienne d'animaux par kg : (Animal Daily Dose) (Figure 40).

- Chez les porcs d'élevages naisseurs-engraisseurs :
 - 0,34 $ADD_{kg}/kg/an$ à 0,29 $ADD_{kg}/kg/an$ pour les traitements des maladies respiratoires soit une diminution de 14,70%
 - 0,22 $ADD_{kg}/kg/an$ à 0,17 $ADD_{kg}/kg/an$ pour les traitements des maladies du tube digestifs soit une diminution de 22,70%
 - 0,41 $ADD_{kg}/kg/an$ à 0,32 $ADD_{kg}/kg/an$ pour les traitements dans les mesures prophylactiques soit une diminution de 21,9%

- Chez les porcs en engraissements :
 - 0,55 ADD_{kg/kg/an} à 0,08 ADD_{kg/kg/an} pour les traitements des maladies respiratoires soit une diminution de 85,40%
 - 0,45 ADD_{kg/kg/an} à 0,21 ADD_{kg/kg/an} pour les traitements des maladies du tube digestifs soit une diminution de 53,30%
 - 1,78 ADD_{kg/kg/an} à 0,69 ADD_{kg/kg/an} pour les traitements dans les mesures prophylactiques soit une diminution de 61,20%

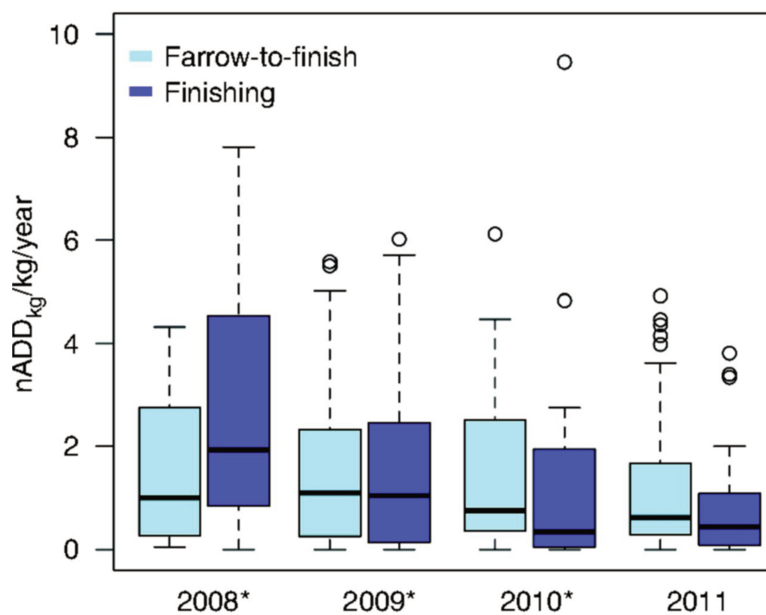


Figure 40 : consommation annuelle d'antibiotique dans les élevages de porcs naisseurs-engraisseurs et en engraissement entre 2008 et 2011 (103).

5. Réduction des souches bactériennes résistantes :

Le rôle de la vaccination dans la résistance aux antibiotiques ne doit pas se limiter aux souches de bactéries sensibles mais également aux souches résistantes.

En 1998, aux États-Unis, les isolats de *Streptococcus pneumoniae* présentant une résistance à la pénicilline était de près d'un quart des isolats totaux, dont les 5 sérotypes les plus fréquemment retrouvés étaient 6B, 9V, 14, 19F et 23F. Ces 5 sérotypes accompagnés des sérotypes 4 et 18C seront utilisés pour former le vaccin heptavalent contre le pneumocoque et sera alors mis à disposition des nourrissons en 2000 aux États-Unis.

Avant cette mise en place de la vaccination par le PCV-7 en 2000, l'incidence de maladie à pneumocoque non sensible à la pénicilline était de 6,3 cas pour 100 000 puis après, en 2004, l'incidence est tombée à 2,7 cas pour 100 000 soit une diminution de 57,14%. Pour les deux catégories d'âges les plus touchés par ces pneumocoques non sensibles à la pénicilline on observe une diminution plus importante entre 1999 et 2004 (Figure 41)(104) :

- Chez les moins de 5 ans l'incidence est passée de 9,4 à 3,7 cas pour 100 000
- Chez les plus de 65 ans l'incidence est passée de 16,4 à 8,4 cas pour 100 000

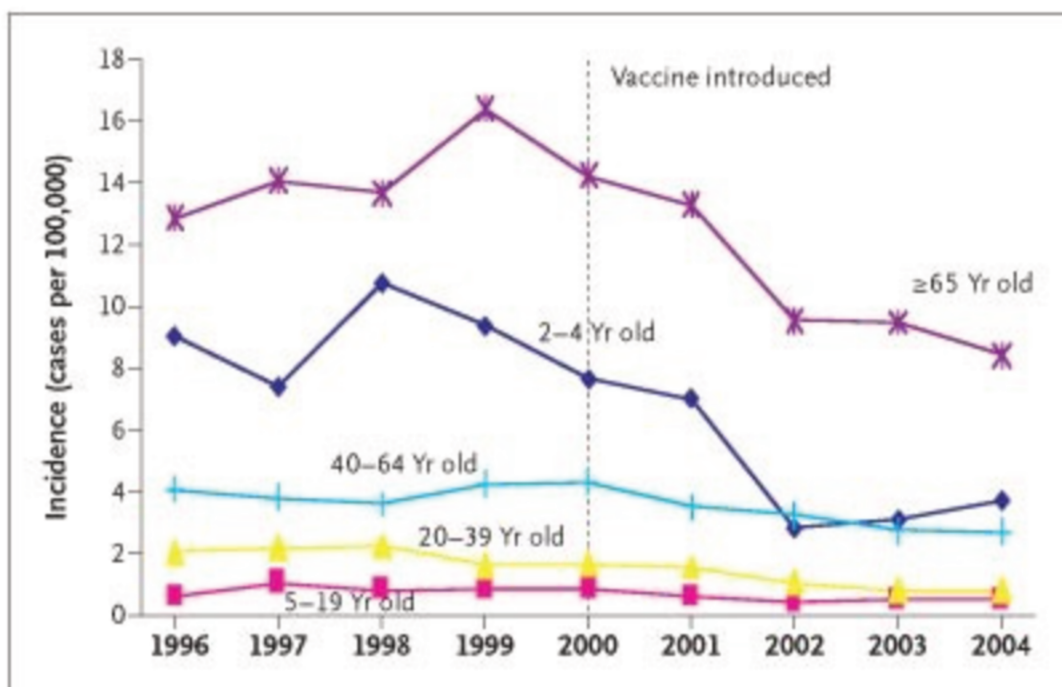


Figure 41 : Incidence annuelle de maladie invasive causée par des pneumocoques non sensibles à la pénicilline dans différentes catégories d'âges entre 1996 et 2004 (104).

Mais on remarque qu'entre 2004 et 2008 le nombre d'incidence de maladie à pneumocoque non sensible à la pénicilline repart à la hausse qui est expliqué par le fait que de nouveaux sérotypes non contenus dans le PCV-7 deviennent à leur tour résistants à la pénicilline

Arrive donc en 2010, la mise en place sur le marché aux États-Unis du vaccin PCV-13, qui a permis de réduire à nouveau l'incidence des maladies à pneumocoques invasives non sensibles aux antibiotiques (Figure 42) (105).

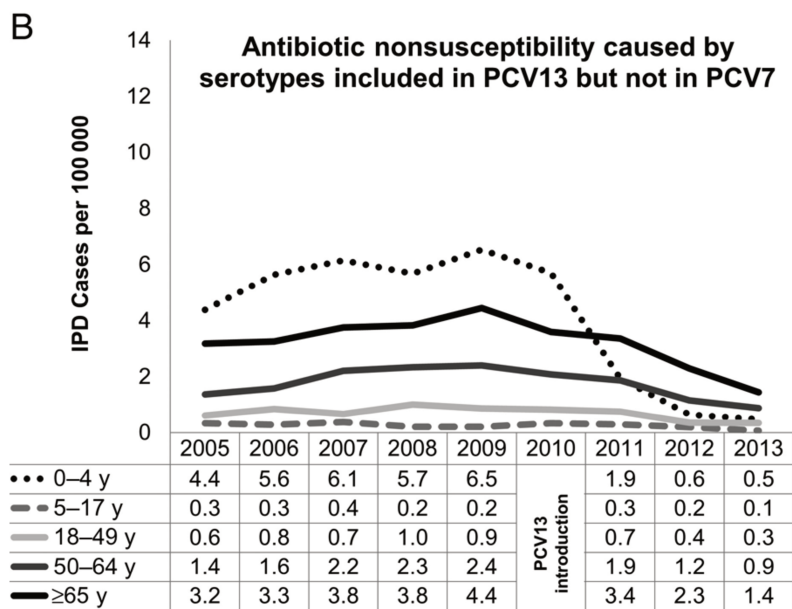
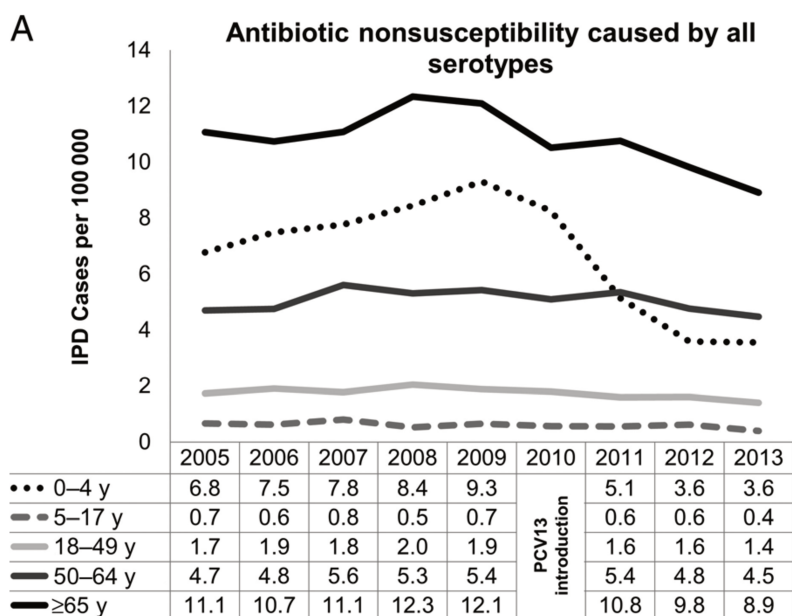


Figure 42 : Incidence des maladies invasives à pneumocoques non sensibles aux antibiotiques en fonction des sérotypes entre 2005 et 2013 (105).

6. Immunité collective :

L'**immunité collective** ou encore appelée **immunité de groupe** correspond au pourcentage d'une population donnée qui est immunisée contre une infection à partir duquel un sujet infecté introduit dans cette population va transmettre l'agent pathogène à moins d'une personne en moyenne. Cette immunité collective peut être atteinte par infection naturelle ou encore par la vaccination contre l'agent pathogène visé.

Le seuil à atteindre pour obtenir une immunité collective, dépend du nombre de reproduction de base de la maladie : R_0 .

R_0 est définie comme le nombre moyen de nouveaux cas d'infections générés par un individu infecté dans une population où personne n'est immunisé.

Si une proportion X de la population est immunisée soit par vaccination soit par infection naturelle, alors le taux de reproduction appelé effectif : R_{eff} sera plus faible que R_0 . Et donc seulement la proportion restante $(1-X)$ de la population sera sensible à l'infection donnant

$$R_{eff} = R_0 \cdot (1-X)$$

On pourra alors conclure qu'une épidémie sera dans le déclin si $R_{eff} < 1$ autrement dit que

$$X > 1 - 1/R_0$$

Voici quelques exemples de R_0 et donc de valeurs seuils d'immunité collective pour certaines maladies infectieuses (Figure 43) (106)

S. no.	Infectious diseases	R_0 value	Herd immunity threshold
1	Small pox	5-7	80-85%
2	Mumps	4-7	75-86%
3	Measles	12-18	92-94%
4	Diphtheria	6-7	85%
5	Pertussis	12-17	92-94%
6	Polio	4-13	75-92%
7	Rubella	6-7	83-85%
8	H1N1 (2009 Pandemic)	1.6	40%
9	SARS	2-4	50-75%
10	SARS-CoV-2 (COVID-19)	5.7	82.5%

Figure 43 : Valeurs R_0 et seuils d'immunité collective pour certaines maladies infectieuses (106).

A l'hôpital de Cincinnati, une étude sur l'immunité collective par le biais du vaccin quadrivalent dirigé contre le papillomavirus humain a permis d'observer des résultats probants.

Les participantes ont été recrutées à partir de 4 vagues entre 2006 et 2017 et le taux de vaccination est passé de 0% à la vague 1 à 84,3% à la vague 4.

On constate donc que chez les femmes non vaccinées la proportion de femmes infectées par un des sérotypes présents dans le vaccin quadrivalent (6, 11, 16 et 18) a chuté de 32,4% à 19,4% entre les vagues 1 et 4 (Figure 44) soit une diminution de 40,10%, montrant ainsi le rôle de l'immunité collective (107).

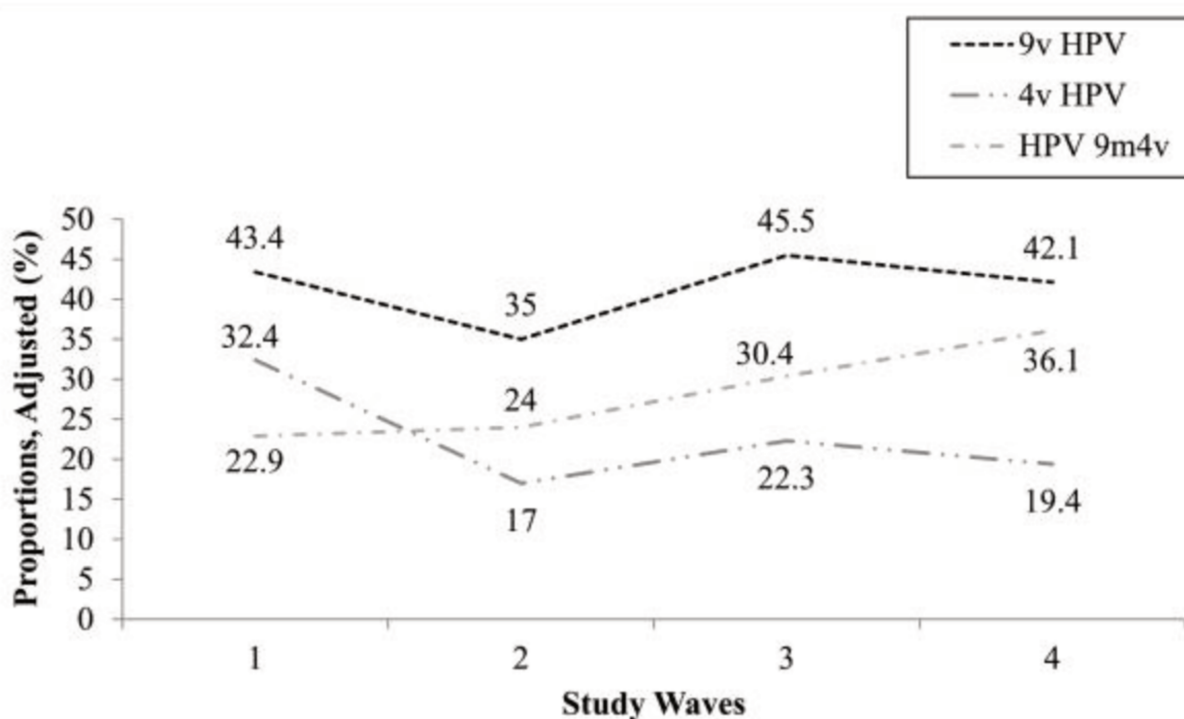


Figure 44 : Proportion de femmes non vaccinées infectées par un sérotype du papillomavirus humain issu ou non du vaccin quadrivalent entre les différentes vagues d'étude (107).

En 2006, en Espagne, l'immunité collective pour la rougeole n'était pas atteinte pour les personnes de moins de 35 ans, ce qui amène à des cas de rougeole que ce soit chez les groupes d'âge n'ayant pas atteint l'immunité collective mais également chez ceux l'ayant atteint. En revanche on découvre que 91% des cas sont issus de groupes d'âge n'ayant pas atteint cette immunité collective. On peut donc en conclure que le manque d'immunité collective chez les personnes âgées de moins de 35 ans pourrait permettre la réémergence de la rougeole en Espagne (108).

7. Immunité hétérologue :

L'immunité hétérologue est l'induction d'une réponse immunitaire à un agent pathogène ou antigène non apparenté lors de l'exposition à un agent pathogène ou antigène différent.

Cette immunité hétérologue induite par les vaccins pourrait jouer un rôle dans la résistance aux antibiotiques par différents mécanismes d'action :

Premièrement, en produisant une réactivité croisée antigénique, les lymphocytes spécifiques de l'antigène vaccinal vont reconnaître d'autres antigènes en raison du mimétisme moléculaire. Ce qui veut dire par exemple que le vaccin pourrait agir sur d'autres sérotypes d'un même agent infectieux non présent dans le vaccin ou sur des espèces apparentées ou non à la cible du vaccin (109).

En 2008, en Ecosse, un programme national de vaccination contre le papillomavirus humain par un vaccin bivalent contenant les sérotypes 16 et 18 a permis d'observer une immunité hétérologue avec d'autres sérotypes. On remarque que chez les femmes vaccinées, les sérotypes 16 et 18 initialement prévu dans le vaccin ont drastiquement diminué, mais on s'aperçoit également que les sérotypes 31, 33 et 45 non contenus dans le vaccin bivalent ont diminué par rapport aux femmes non vaccinées (Figure 45) (110).

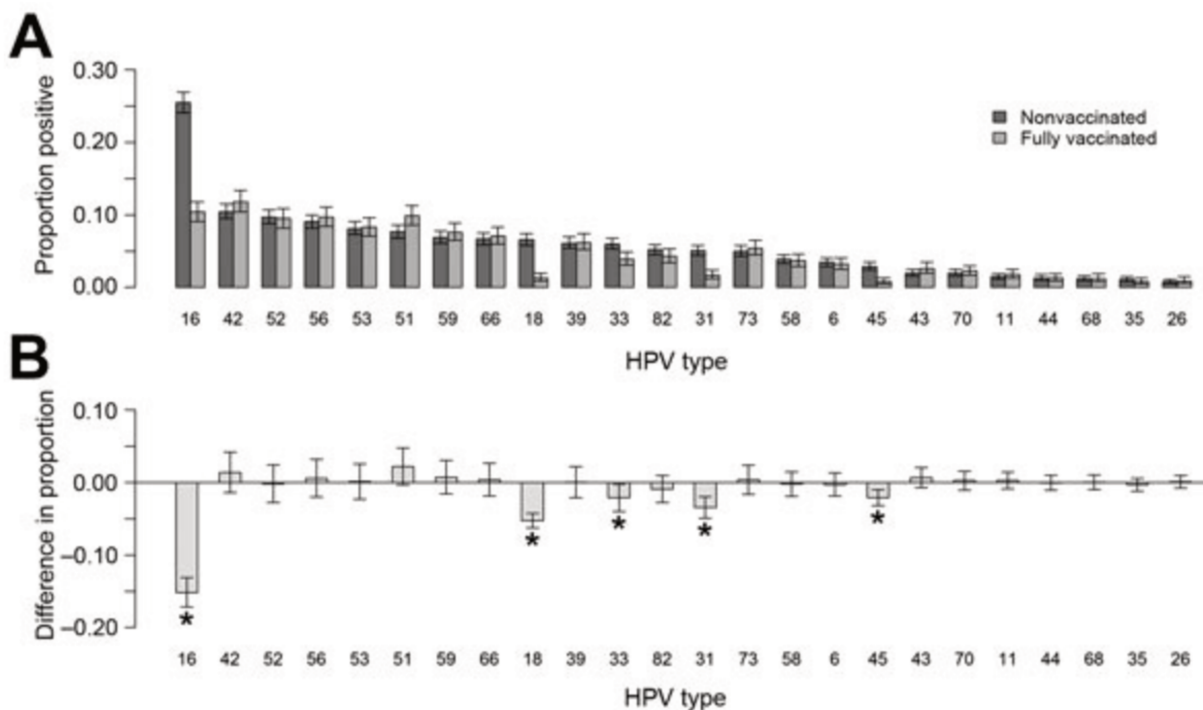


Figure 45 : (A) Proportion des résultats positifs pour chaque sérotypes PVH, (B) Différence en proportion des différents sérotypes de VPH entre les femmes vaccinées et non vaccinées (110).

Deuxièmement, en produisant des réponses lymphocytaires qui comprennent les larges effets des cytokines produites par les Lymphocytes T activés et l'activation des lymphocytes dit spectateurs qui sont spécifiques des antigènes non ciblés (109).

C'est le cas de la vaccination par le BCG. Dans une étude pour savoir si le vaccin BCG utilisé contre *Mycobacterium tuberculosis* pouvait également jouer un rôle hétérologue dans les infections pulmonaires mycobactériennes non tuberculeuse induite principalement par *Mycobacterium avium* (MAV) et *Mycobacterium abscessus* (MAB).

Des cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) ont été prélevées chez des sujets sains, puis stimulées ou non avec le BCG et restimulées sept jours plus tard avec MAV ou MAB pour enfin mesurer les concentrations de différentes cytokines issues de :

- T_H1 : Interferon- γ (IFN- γ), Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), Interleukine-2 (IL-2)
- T_H2 : Interleukine-6 (IL-6), Interleukine-10 (IL-10)
- T_H17 : Interleukine-17 (IL-17)

On observe une concentration augmentée pour IL-17 et IFN- γ pour MAV et MAB, mais en plus TNF- α pour MAV sur les CMSP stimulées par BCG par rapport à celles non stimulées par BCG (Figure 44) prouvant ainsi son effet hétérologue (Figure 46)(111).

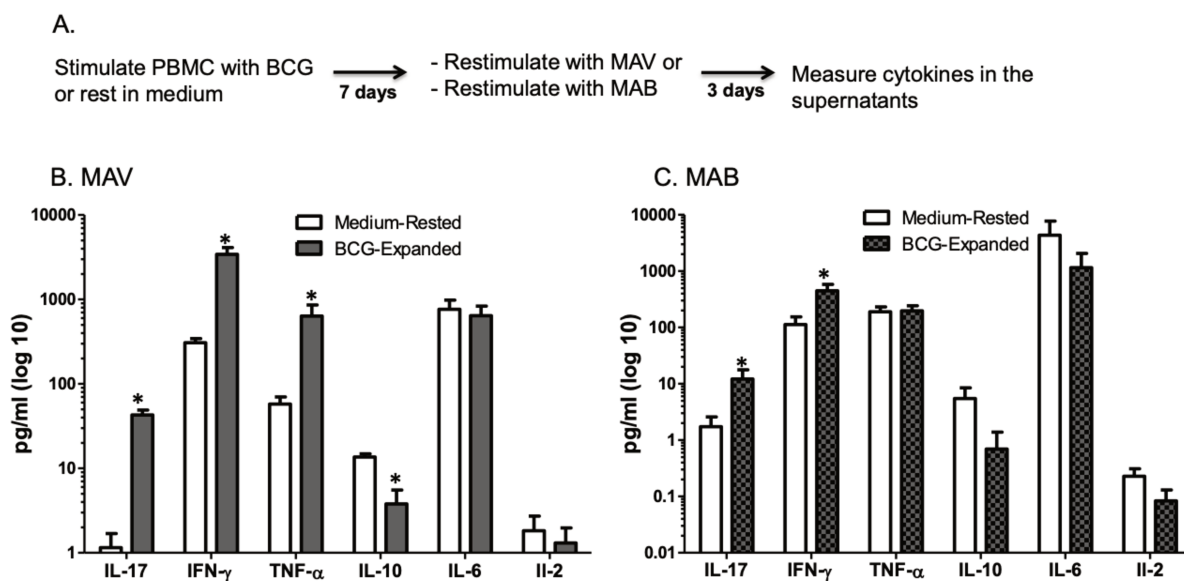


Figure 46 : Concentration de différentes cytokines issues de CMSP stimulé par BCG ou non, et restimulé par MAV ou MAB (111).

En résumé la vaccination joue un rôle important dans la résistance aux antibiotiques qui repose sur deux grands axes :

- Sa capacité à immuniser une personne contre un agent pathogène bactérien et de ce fait, diminuer l'usage des antibiotiques et ainsi empêcher l'apparition de souches bactériennes résistantes (112).

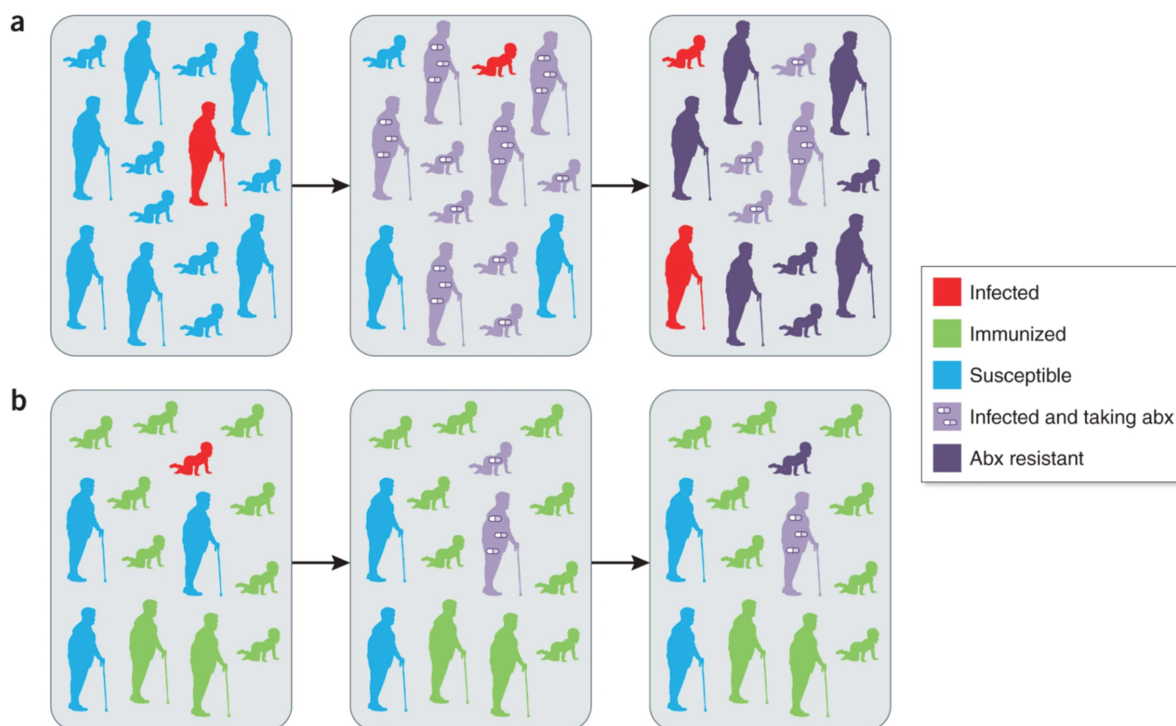


Figure 47 : Rôle de la vaccination dans l'immunisation d'une population contre un agent pathogène, et son implication dans la résistance aux antibiotiques en réduisant l'usage des antibiotiques et empêchant l'apparition de souches résistantes (112)
a : Situation où la population n'est pas immunisée. b : Situation où la population est immunisée.

On remarque donc que dans une population non vaccinée contre un agent bactérien, la proportion de personne infectée est de ce fait plus importante et entraîne en réaction un usage plus important d'antibiotique dirigé contre cet agent, et l'apparition de souches bactériennes résistantes à ces antibiotiques. Alors que dans une population immunisée contre l'agent bactérien, le nombre de personne infectée est réduite ce qui permet de réduire l'usage des antibiotiques et l'apparition de souches bactériennes résistantes (Figure 47).

- Sa capacité à induire une immunité collective contre un agent pathogène bactérien permettant ainsi de protéger des personnes non vaccinées ou qui ne peuvent pas se faire vacciner (112).

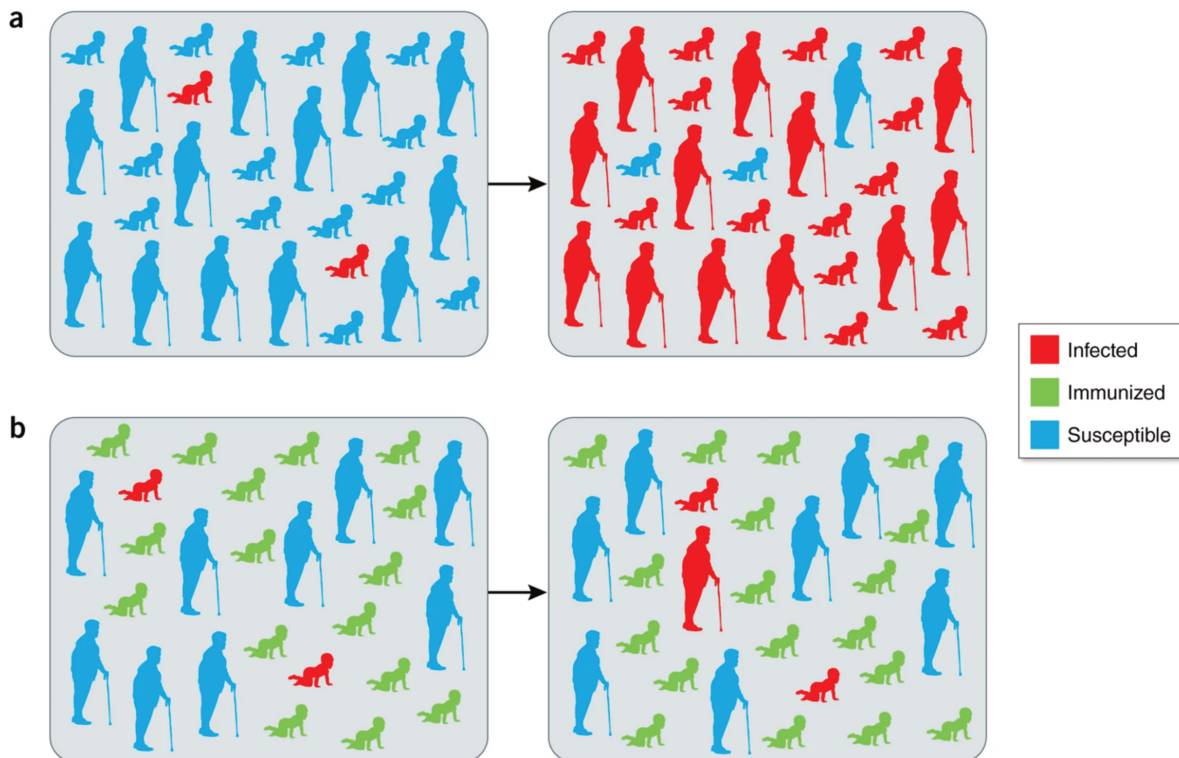


Figure 48 : Rôle de la vaccination dans la résistance aux antibiotiques en permettant une immunité collective au sein d'une population immunisée (112). a : Situation où la population n'est pas immunisée b : Situation où la population est immunisée.

On remarque que dans une population non immunisée, la proportion de personnes susceptible d'être infectée est augmentée de ce fait la probabilité pour qu'un agent pathogène se propage au sein de la population est accrue et entraîne une augmentation de personnes malades. Alors que dans une population en grande partie préalablement immunisée, la proportion de personnes pouvant se faire infecter est réduite, ce qui empêche fortement l'agent bactérien de pouvoir se transmettre d'individu en individu et donc de réduire le nombre de personnes infectées surtout chez les personnes n'étant pas vaccinées ou ne pouvant pas se faire vacciner (Figure 48).

D. Vaccin en cours de développement :

En reprenant la liste des bactéries très résistantes considérées comme prioritaires par l'OMS : ESKAPE. Ces stratégies sont autant d'atouts pour réduire la résistance aux antibiotiques.

1. *Escherichia coli* :

Pouvant provoquer principalement des infections urinaires et des septicémies, et étant résistant aux carbapénèmes et productrice de BLSE, la vaccination pourrait jouer un rôle majeur :

- Un vaccin en phase préclinique avec comme approche l'utilisation des récepteurs sidérophores (IuTA et IroN) et les *E.coli* pilus communs (EcpA et EcpD) afin d'agir sur les septicémies induit par *Escherichia coli*. Cet essai préclinique sur des souris a montré une augmentation de l'immunité humorale et une diminution de la charge bactérienne après vaccination (113).
- Un vaccin en phase préclinique, se basant comme cible vaccinale, sur une protéine de surface (YncE) afin d'agir sur les *Escherichia coli* extra-intestinal. Ils ont observé que cette protéine était très réactive en montrant une plus grande réactivité aux plasmas issus de personnes présentant une infection urinaire que chez des personnes saines. Et ont remarqué qu'elle était hautement immunogène en produisant de forte réponse IgG sur un modèle murin, et protectrice en baissant la charge bactérienne sur des souris (114).
- Un vaccin en phase I clinique dirigé contre l'antigène FimH, une adhésine présente chez *Escherichia coli* lui permettant de se fixer aux parois de la vessie, pour prévenir les récives chez les patients atteints d'infections urinaires récurrentes (115).
- Un vaccin bioconjugué en phase II clinique, ExPEC4V ou maintenant JNJ-63871860, dirigé contre 4 sérotypes de l'antigène O : O1A, O2, O6A et O25B désigné en fonction de leur forte présence dans les infections urinaires et leur résistance aux antibiotiques (116). Dans un essai de phase 1b randomisé, ce candidat vaccin a permis de réduire significativement l'incidence des infections urinaires de tous sérotypes O d'*Escherichia coli* (117).

2. Staphylococcus aureus :

Pouvant provoquer des infections nosocomiales, méningites, intoxication alimentaire et étant résistant à la méticilline (SARM), des vaccins sont en cours de développement :

- Un vaccin conjugué en phase III clinique, StaphVax®, ciblant les polysaccharides capsulaires de type 5(CP5) et de type 8(CP8), malgré une réponse fortement immunogène en produisant des anticorps robuste, l'efficacité du vaccin n'a pas été démontrée dans la prévention de la bactériémie à *Staphylococcus aureus* (118).
- Un vaccin en phase III clinique, V710, ciblant la protéine B déterminante de surface régulé par le fer (IsdB). En phase I clinique, ce vaccin a montré de très bon résultat d'immunogénicité grâce à une concentration d'IgG ciblant IsdB conséquente et ce même après un an ainsi qu'une innocuité avec aucun effet indésirable grave déclarer (119). Un essai randomisé (NCT00518687) en phase IIb clinique, sur des patients devant subir une chirurgie cardiothoracique, pour prouver l'efficacité du vaccin V710, mais cet essai s'est arrêté prématurément dû à une faible efficacité du vaccin et des problèmes de sécurité (120).
- Un vaccin en phase IIb clinique (NCT02388165), ciblant les polysaccharides capsulaire 5 et 8 (CP5 et CP8) et les protéines de surface (ClfA et MntC), sur des patients subissant une chirurgie de fusion vertébrale, n'a montré aucune efficacité sur l'incidence des infections post-opératoires lié à *Staphylococcus aureus* (121).
- Un vaccin quadrivalent en phase préclinique, 4X-SA-GP, à particules fongiques de β -glycanes ciblant 4 protéines (ClfA, IsdA, MntC et SdrE). L'efficacité du vaccin a été étudiée sur des souris par comparaison avec deux placebos (PBS, β -glycane vide) puis ces trois groupes ont subi une injection d'une dose de *Staphylococcus aureus* quatre semaines plus tard. On observe alors une diminution de la charge bactérienne chez les souris vaccinées, de plus les souris étaient encore protégées 8 semaines après la 3^{ème} dose du vaccin (122).

3. *Klebsiella pneumoniae* :

Pouvant provoquer des pneumonies, infections urinaires, septicémies et étant résistant à plusieurs groupes d'antibiotiques par production de β -lactamase à spectre étendue (BLSE), plusieurs vaccins sont donc en cours de recherche :

- Un vaccin en phase préclinique, glycoconjugué ciblant les polysaccharides capsulaire K1 et K2 de *Klebsiella pneumoniae*. Ces Protéines K1 et K2 ont démontré une immunogénicité forte sur des souris en produisant des IgG anti-K1 et anti-K2 significativement plus importante que le placebo. En revanche une dose de bivalent présente une réponse immunogène plus faible qu'en monovalent. De plus un essai sur des souris vaccinées soit par un placebo, soit par le vaccin bivalent en 3 doses puis infectées par *Klebsiella pneumoniae* K1 ou K2 ont permis de montrer que le vaccin bivalent protégeait les souris en réduisant d'une part leur taux de mortalité et d'autre part leur perte de poids pour les souris survivantes (123).
- Un vaccin en phase préclinique, comprenant des vésicules extracellulaires dérivées de *Klebsiella pneumoniae* (VEKp). Ces VEKp ont démontré une production d'immunité innée par production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- α) après internalisation par les cellules présentatrices d'antigènes. La vaccination par dose croissante de VEKp chez des souris a permis d'observer la production d'anticorps IgG d'anti-VE spécifique à *Klebsiella pneumoniae*. De plus la vaccination par VEKp a permis de montrer la survie des souris après injection d'une dose létale de *Klebsiella pneumoniae* chez des souris non vaccinées (124).
- Un vaccin associé en phase préclinique, glycoconjugué ciblant les polysaccharides de surface O de *Klebsiella Pneumonie* (OPS) : O1, O2, O3 et O5 conjugué aux flagellines (Fla) du *Pseudomonas aeruginosa* : FlaA et FlaB. Les OPS conjugué ont abouti à une production d'anticorps IgG anti-OPS plus élevé que non conjugués. De plus les anticorps anti-OPS induit par le vaccin ont permis, après transfert chez des souris et subissant une infection de souche de *Klebsiella pneumoniae*, une diminution de la charge bactérienne et une augmentation du taux de survie (125).

4. *Acinetobacter baumannii* :

Pouvant provoquer des pneumonies, septicémies, infections urinaires ou encore des méningites et résistant à l'imipénème, des vaccins sont donc en cours de développement :

- Un vaccin en phase préclinique, comprenant des vésicules de la membrane externe (VME). Ces VME ont permis la production d'anticorps IgG anti-VME chez des souris 21 jours après administration de dose de VME. Sur des souris, la vaccination par ces VME a permis, après une infection par une souche d'*Acinetobacter baumannii*, une réduction de la charge bactérienne de 10^6 , mais également une diminution des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-6. On observe aussi que la vaccination par ces VME a permis une augmentation de la survie des souris (126).
- Un vaccin en phase préclinique, a cellule entière d'*Acinetobacter baumannii* inactivé par du formol. Une dose de 10^8 cellules inactivées chez un modèle murin a montré une forte production d'anticorps IgG et IgM 28 jours après l'injection. Sur des souris, la vaccination de cellules entières inactivées, après une infection avec $1,6 \cdot 10^6$ UFC d'une souche d'*Acinetobacter baumannii* (ATCC19606), a permis une diminution de la charge bactérienne de 10^5 , une diminution des taux de cytokines pro-inflammatoire d'IL-1 β , IL-6 et TNF- α , et une augmentation du taux de survie de 90 à 100% (127).
- Un vaccin en phase préclinique, composé de la protéine de fusion OmpK/Omp22, chez un modèle murin, ils ont remarqué que la protéine de fusion couplée à un adjuvant muqueux MF59 entraînait une production plus importante d'anticorps IgG et IgA anti-OmpK/Omp22 que sans adjuvant. On remarque également que la charge bactérienne est diminuée pour la protéine de fusion associée à son adjuvant que ce soit dans le sang ou les poumons, les taux de cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-10 et TNF- α été plus faible avec l'adjuvant MF59, et le taux de survie des souris après provocation par $1 \cdot 10^8$ UFC d'une souche d'*Acinetobacter baumannii* est passé de 41,7% sans adjuvant à 83,3% avec adjuvant MF59 (128).

5. *Pseudomonas aeruginosa* :

Pouvant entraîner des infections superficielles, oculaires, urinaires et pulmonaires, et résistant aux carbapénèmes, des vaccins sont donc en cours de développement :

- Un vaccin en phase II clinique, IC43, composé de protéines recombinante (OprF/I). Un essai randomisé pratiqué sur des patients en soins intensifs ventilé mécaniquement. L'immunogénicité de ce vaccin est testée à différentes doses et sur 90 jours, dont les résultats sont significatifs par rapport au placebo. En revanche le vaccin ne permettait pas de réduire le taux d'infection, ni le taux de survie 14 jours après l'infection par rapport au placebo (129).
- Un vaccin en phase III clinique, bivalent contre les flagelles de *Pseudomonas aeruginosa* (Fla1210 et Fla5142). Un essai randomisé en double aveugle fait sur des patients atteints de mucoviscidose. Le taux d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, que ce soit dans le groupe ayant reçu une dose ou dans le groupe ayant reçu 4 doses, était plus faible que chez les groupes placebo. Également le vaccin a réduit le taux d'infection pour des souches de *Pseudomonas* présentant des sous-types de flagelles présents dans le vaccin. Chez les patients vaccinés, le taux d'anticorps IgG anti-Fla1210 et anti-Fla5142 était présent même après 2 ans (130).
- Un vaccin en phase préclinique, ciblant une protéine recombinante PVAC issue de la fusion de deux épitopes stimulants Th17 (rePcrV et reAmpC). La vaccination intranasale chez des souris par rePcrV ou reAmpC induit une stimulation forte de Th17 mais permet également un taux de survie des souris plus important que le placebo allant de 50% pour reAmpC à 100% pour rePcrV. La vaccination par PVAC permet également une stimulation forte du Th17 et permet un meilleur taux de survie chez les souris pour des souches de *Pseudomonas aeruginosa* de 4 sérotypes différents (131).

6. Enterococcus faecium :

Pouvant provoquer principalement des infections urinaires, endocardites, septicémies, infections cutanées, et étant résistant à la vancomycine, des vaccins sont donc en cours de développement :

- Un vaccin en phase préclinique, ciblant l'antigène sécrété A (SagA) d'*Enterococcus faecium*. Chez des lapins, le taux de production d'anticorps IgG anti-SagA après 2 semaines était élevé. Des tests de charge bactérienne ont été effectués, en injectant, après immunisation par du sérum SagA ou du sérum de lapin normal, à des souris, l'une des deux souches d'*Enterococcus faecium* (E155 et VRE 757875), on observe donc une diminution importante du nombre de colonies dans le sang des souris (132).
- Un vaccin en phase préclinique de conception, multi-épitope, ciblant 5 épitopes des lymphocytes T cytotoxiques (CTL), 2 des lymphocytes B linéaires (LBL) et 2 des lymphocytes T auxiliaires (HTL) associés respectivement à leur lieu, AAY, KK et GPGPG. Les résultats in-silico de ce vaccin montrent une réponse immunitaire importante par la formation d'anticorps IgG1, IgG2 et IgM. Certaines cytokines pro-inflammatoires notamment IL-2 et IFN- γ ont drastiquement augmenté après exposition au vaccin (133).

E. Rôle du pharmacien à l'officine :

Longtemps réservé à la dispensation des vaccins à l'officine, le pharmacien d'officine est aujourd'hui devenu un acteur de la vaccination. Cette transition s'est faite en plusieurs étapes.

1. Vaccination contre la grippe :

C'est par le décret n°2017-985 du 10 mai 2017, que la première expérimentation de la vaccination contre la grippe par les pharmaciens d'officine, dans deux régions, l'Auvergne Rhône Alpes et la Nouvelle Aquitaine a pu avoir lieu. Fort d'un résultat plus que positif, en 2018, l'Arrêté du 8 juin 2018 étend l'expérimentation de la vaccination à deux nouvelles régions, les Hauts de France et l'Occitanie. C'est ainsi qu'après ces deux années d'expérimentation réussies, que le 25 avril 2019, la vaccination contre la grippe par les pharmaciens rentre en vigueur sur l'ensemble du territoire.

2. Vaccination contre la COVID :

C'est par le décret n°2021-248 du 4 mars 2021 que les pharmaciens d'officine sont autorisés à vacciner contre la COVID, suivi de plusieurs arrêtés du 3 novembre 2021 et du 29 novembre 2021 qui étendent l'autorisation aux préparateurs en pharmacies et aux étudiants en pharmacies. Cette décision a permis aux pharmaciens d'officine de devenir des acteurs majeurs de la vaccination contre la COVID comme l'attestent les résultats issus des données d'Ameli (Figure 49)(134).

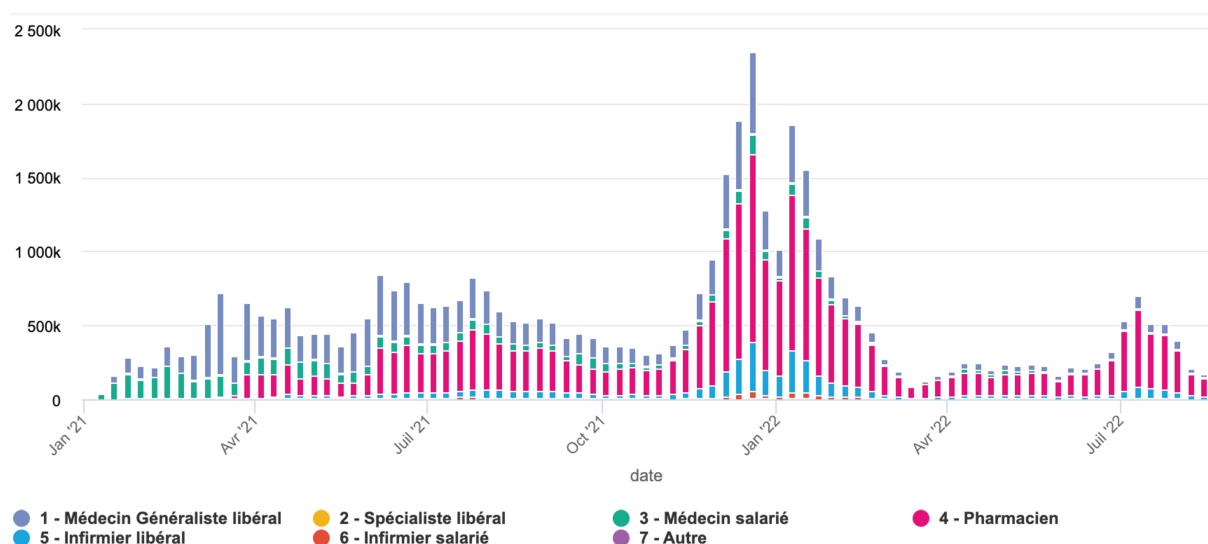


Figure 49 : Nombre d'injection hebdomadaire effectué par différentes catégories de professionnels de santé entre janvier 2021 et aout 2022 (134).

3. Élargissement de la vaccination :

C'est par l'arrêté du 21 avril 2022, que les pharmaciens d'officine seront habilités à vacciner toutes les personnes de plus de 16 ans pour 14 vaccins non vivants, seul ou en association. On retrouve donc diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, papillomavirus humain, pneumocoque, méningocoque (A, B, C, Y et W), hépatite A et B et la rage.

Puis un avis favorable à l'élargissement des compétences a été rendu le 28 juin 2022 par la Haute Autorité de Santé (HAS), permettant aux pharmaciens de pouvoir vacciner avec des vaccins vivants pour les personnes de plus de 16 ans, ce qui regroupent les vaccins contre la rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, zona et fièvre jaune. En revanche les pharmaciens ne seront pas autorisés à prescrire des vaccins vivants à des personnes immunodéprimées.

Et un autre avis favorable rendu par la HAS, le même jour, permettant aux pharmaciens de pouvoir vacciner les personnes mineures âgées de 2 à 15 ans que ce soient des vaccins vivants ou non vivants.

Ces deux avis favorables sont en attente de parution dans le journal officiel mais la mise en application pourra se faire pour cet automne 2022.

Conclusion :

Bien que la résistance aux antibiotiques soit un enjeu majeur de santé publique pour les années à venir que ce soit en France ou dans le reste du monde, on peut dire au vu des différentes études que la vaccination possède un impact significatif sur la résistance aux antibiotiques, notamment avec la présence de vaccins dirigés contre différents agents pathogènes permettant de réduire la prévalence de certaines pathologies, de réduire l'usage des antibiotiques et également de réduire le nombre de souches résistantes et le portage de résistance entre les agents pathogènes.

Cette vaccination permet aussi une protection sur un plus long terme, un mécanisme de résistance plus faible, et possède la propriété d'induire une immunité collective et pour certains vaccins une immunité hétérologue.

Ainsi plusieurs vaccins sont en cours de développement pour répondre à des besoins spécifiques en matière de résistance aux antibiotiques en ciblant les agents pathogènes les plus problématiques : ESKAPE.

Malgré cela, la vaccination n'est pas le seul moyen efficace pouvant permettre une réduction de la résistance aux antibiotiques, il existe plusieurs perspectives comme :

- La phagothérapie avec les bactériophages qui sont des virus pouvant cibler certaines bactéries et ainsi permettre de réguler les bactéries résistantes.
- Les tests rapides d'orientation aux diagnostiques (TROD) permettant une diminution du mésusage des antibiotiques.
- Des recherches sur l'utilisation d'oligonucléotides permettant de rendre de nouveau sensible une bactérie résistante aux antibiotiques (135).
- Des recherches sur une approche biochimique avec par exemple la réponse SOS(136) ou encore le rôle du sulfure d'hydrogène (137).

Bibliographie :

1. Arsphénamine — acadpharm [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Arsph%C3%A9namine>
2. Vernon G. Syphilis and Salvarsan. *Br J Gen Pract.* mai 2019;69(682):246.
3. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med.* 29 mars 2017;90(1):135-45.
4. Sulfachrysoïdine — acadpharm [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Sulfachryso%C3%AFdine>
5. Yazdankhah S, Lassen J, Midtvedt T, Solberg CO. [The history of antibiotics]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 10 déc 2013;133(23-24):2502-7.
6. Woodruff HB, Selman A. Waksman, Winner of the 1952 Nobel Prize for Physiology or Medicine. *Appl Environ Microbiol.* janv 2014;80(1):2-8.
7. Wiest DB, Cochran JB, Tecklenburg FW. Chloramphenicol Toxicity Revisited: A 12-Year-Old Patient With a Brain Abscess. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17(2):182-8.
8. Liu F, Myers AG. Development of a platform for the discovery and practical synthesis of new tetracycline antibiotics. *Current Opinion in Chemical Biology.* 1 juin 2016;32:48-57.
9. Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics (Basel).* 24 avr 2019;8(2).
10. Mast Y, Wohlleben W. Streptogramins – Two are better than one! *International Journal of Medical Microbiology.* 1 janv 2014;304(1):44-50.
11. James RC, Pierce JG, Okano A, Xie J, Boger DL. Redesign of glycopeptide antibiotics: back to the future. *ACS Chem Biol.* 18 mai 2012;7(5):797-804.
12. Sensi P, Margalith P, Timbal MT. Rifomycin, a new antibiotic; preliminary report. *Farmaco Sci.* 1959;14(2):146-7.
13. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *International Journal of Infectious Diseases.* 1 nov 2011;15(11):e732-9.
14. Vilhena C, Bettencourt A. Daptomycin: a review of properties, clinical use, drug delivery and resistance. *Mini Rev Med Chem.* mars 2012;12(3):202-9.
15. Patel S, Saw S. Daptomycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470407/>
16. Bisacchi GS. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded “Discovery Story”. *J Med Chem.* 25 juin 2015;58(12):4874-82.
17. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
18. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(3):137-46.
19. Sharma A, Gupta VK, Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian J Med Res.* févr 2019;149(2):129-45.

20. Cattoir V. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathologie Biologie*. 1 déc 2004;52(10):607-16.
21. Schindler BD, Kaatz GW. Multidrug efflux pumps of Gram-positive bacteria. *Drug Resistance Updates*. 1 juill 2016;27:1-13.
22. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. janv 2015;13(1):42-51.
23. Lavigne JP, Sotto A, Nicolas-Chanoine MH, Bouziges N, Pagès JM, Davin-Regli A. An adaptive response of *Enterobacter aerogenes* to imipenem: regulation of porin balance in clinical isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 févr 2013;41(2):130-6.
24. Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. avr 1988;1(2):173-86.
25. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://academic-oup-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/cid/article/34/4/482/412492?login=true>
26. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev*. oct 2012;25(4):682-707.
27. Romanowska J, Reuter N, Trylska J. Comparing aminoglycoside binding sites in bacterial ribosomal RNA and aminoglycoside modifying enzymes. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2013;81(1):63-80.
28. 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 USA*. 10 avr 2018;115(15):E3463.
29. Blommaert A, Marais C, Hens N, Coenen S, Muller A, Goossens H, et al. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: a longitudinal observational study. *J Antimicrob Chemother*. févr 2014;69(2):535-47.
30. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety., Kantar Public. Antimicrobial resistance: report. [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/92205>
31. Pavydė E, Veikutis V, Mačiulienė A, Mačiulis V, Petrikonis K, Stankevičius E. Public Knowledge, Beliefs and Behavior on Antibiotic Use and Self-Medication in Lithuania. *Int J Environ Res Public Health*. juin 2015;12(6):7002-16.
32. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2019;16(1):27.
33. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480.
34. Chan YH, Fan MM, Fok CM, Lok ZL, Ni M, Sin CF, et al. Antibiotics nonadherence and knowledge in a community with the world's leading prevalence of antibiotics resistance: Implications for public health intervention. *American Journal of Infection Control*. 1 mars 2012;40(2):113-7.
35. Axelsson M. Report on personality and adherence to antibiotic therapy: a population-based study. *BMC Psychol*. 22 nov 2013;1(1):24.
36. West LM, Cordina M. Educational intervention to enhance adherence to short-term use of antibiotics. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 1 févr 2019;15(2):193-201.

37. pharmacies.fr LM des. 3,25 - Le Moniteur des Pharmacies n° 3309 du 22/02/2020 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3309/325.html>
38. Chardon H, Brugere H. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. :36.
39. Antimicrobial Resistance: The Use of Antimicrobials in the Livestock Sector [Internet]. 2014 oct [cité 3 déc 2021]. (OECD Food, Agriculture and Fisheries Papers; vol. 68). Report No.: 68. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/agriculture-and-food/antimicrobial-resistance_5jxvl3dwwk3f0-en
40. Bacanlı M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. Food and Chemical Toxicology. 1 mars 2019;125:462-6.
41. sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf
42. EMA. Maximum residue limits (MRL) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl>
43. Ramay BM, Caudell MA, Cordon-Rosales C, Archila LD, Palmer GH, Jarquin C, et al. Antibiotic use and hygiene interact to influence the distribution of antimicrobial-resistant bacteria in low-income communities in Guatemala. Sci Rep. 13 août 2020;10(1):13767.
44. bilan_plan_antibiotiques_2007.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: http://psa.auvergne.free.fr/news/_42/telechargement/bilan_plan_antibiotiques_2007.pdf
45. Azanowsky - BILAN DU PLAN POUR PRESERVER L'EFFICACITE DES ANTI.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_du_plan_pour_preserver_l_efficacite_des_antibiotiques_2007-2010.pdf
46. BEH_N_4-43_Conso_et_resistance_des_ATB_11-2012.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: http://www.puppem.com/Documents/BEH_N_4-43_Conso_et_resistance_des_ATB_11-2012.pdf
47. L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>
48. Méheust D, Chevance A, Moulin G. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2016. Rapport annuel. 2016;109.
49. Perrin-Guyomard A, Jouy E, Urban D, Chauvin C, Granier SA, Mourand G, et al. Decrease in fluoroquinolone use in French poultry and pig production and changes in resistance among E. coli and Campylobacter. Vet Microbiol. avr 2020;243:108637.
50. Amuasi JH, Lucas T, Horton R, Winkler AS. Reconnecting for our future: The Lancet One Health Commission. The Lancet. 9 mai 2020;395(10235):1469-71.
51. Lutte et prévention en France - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>

52. propiasjuin2015-2.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/propiasjuin2015-2.pdf>
53. Le plan Écoantibio 2 (2017-2022) [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>
54. ANMV-Ra-Antibiotiques2020.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2020.pdf>
55. pnse4.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse4.pdf>
56. SPF. La consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2009-2019. Synthèse préliminaire des indicateurs disponibles sous Géodes [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2009-2019.-synthese-preliminaire-des-indicateurs-disponibles-sous-geodes>
57. Surveillance de la consommation d'antibiotiques en Ehpad Mission SPARES Données 2018 2019 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=Surveillance%20de%20la%20consommation%20d'antibiotiques%20en%20Ehpad.%20Mission%20SPARES.%20Donn%C3%A9es%202018-2019>
58. Surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé Mission Spares Résultats préliminaires 2019 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=Surveillance%20de%20la%20consommation%20des%20antibiotiques%20et%20des%20r%C3%A9sistances%20bact%C3%A9riennes%20en%20%C3%A9tablissement%20de%20sant%C3%A9.%20Mission%20Spares.%20R%C3%A9sultats%20pr%C3%A9liminaires%202019>
59. Medqual Ville [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://medqualville.antibioreistance.fr/>
60. SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN SOINS DE VILLE ET EN ÉTABLISSEMENTS POUR PERSONNES ÂGÉES DÉPENDANTES [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=SURVEILLANCE%20DE%20LA%20RE%CC%81SISTANCE%20BACTE%CC%81RIENNE%20AUX%20ANTIBIOTIQUES%20EN%20SOINS%20DE%20VILLE%20ET%20EN%20E%CC%81TABLISSEMENTS%20POUR%20PERSONNES%20A%CC%82GE%CC%81ES%20DE%CC%81PENDANTES>
61. Géodes - Santé publique France [Internet]. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=home>
62. SPF. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2011 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-france.-reseau-bmr-raisin.-resultats-2011>
63. SPF. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé français. Données 2012 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-francais.-donnees-2012>

64. SPF. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2013 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-france.-reseau-bmr-raisin.-resultats-2013>
65. SPF. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2014 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-france.-reseau-bmr-raisin.-resultats-2014>
66. SPF. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin Résultats 2015 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-france.-reseau-bmr-raisin-resultats-2015>
67. SPF. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France : Réseau BMR-Raisin - Résultats 2016 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-france-reseau-bmr-raisin-resultats-2016>
68. SPF. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé : Réseau BMR-Raisin, France, Résultats 2017 [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-reseau-bmr-raisin-france-resultats-2017>
69. SPF. Surveillance de l'antibiorésistance en établissement de santé. Données 2018. Partie 2 : résistance bactérienne aux antibiotiques [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-l-antibioresistance-en-etablissement-de-sante.-donnees-2018.-partie-2-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques>
70. Thèves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 mars 2014;20(3):210-8.
71. Hicks DJ, Fooks AR, Johnson N. Developments in rabies vaccines. *Clin Exp Immunol*. sept 2012;169(3):199-204.
72. Bordenave G. Louis Pasteur (1822–1895). *Microbes and Infection*. 1 mai 2003;5(6):553-60.
73. LUCA S, MIHAESCU T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur)*. mars 2013;8(1):53-8.
74. Murphy JR. *Corynebacterium Diphtheriae*. In: Baron S, éditeur. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7971/>
75. Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, et al. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Front Public Health*. 2015;3:269.
76. Lombard M, Pastoret PP, Moulin AM. A brief history of vaccines and vaccination. *Rev Sci Tech*. avr 2007;26(1):29-48.
77. Baicus A. History of polio vaccination. *World J Virol*. 12 août 2012;1(4):108-14.
78. Baicus A. History of polio vaccination. *World J Virol*. 12 août 2012;1(4):108-14.

79. France, Comité technique des vaccinations, Guérin N. Guide des vaccinations. Saint-Denis: Éd. INPES; 2008.
80. Conis E. Measles and the Modern History of Vaccination. *Public Health Rep.* 14 févr 2019;134(2):118-25.
81. Dretler AW, Roupheal NG, Stephens DS. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother.* 9 mai 2018;14(5):1146-60.
82. Klein JO, Plotkin SA. Robert Austrian: 1917–2007. *Clinical Infectious Diseases.* 1 juill 2007;45(1):2-3.
83. Decker MD, Edwards KM. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: history, choice and comparisons. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* sept 1998;17(9):S113.
84. Gerlich WH. Hepatitis-B-Impfstoffe – Geschichte, Erfolge, Herausforderungen und Perspektiven. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2022;65(2):170-82.
85. Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of Human Hepatitis A Virus in Cell Culture in Vitro. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1 févr 1979;160(2):213-21.
86. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: From discovery to vaccines. *Hepatology.* 2006;43(S1):S164-72.
87. Kennedy DA, Read AF. Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 29 mars 2017;284(1851):20162562.
88. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model.* 6 janv 2022;acs.jcim.1c01451.
89. Racznik GA, Thomas TK, Bulkow LR, Negus SE, Zanis CL, Bruce MG, et al. Duration of protection against hepatitis A for the current two-dose vaccine compared to a three-dose vaccine schedule in children. *Vaccine.* 19 avr 2013;31(17):2152-5.
90. Madhi SA, López P, Zambrano B, Jordanov E, B'Chir S, Noriega F, et al. Antibody persistence in pre-school children after hexavalent vaccine infant primary and booster administration. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(3):658-68.
91. Lindström V, Aittoniemi J, Salmenniemi U, Käyhty H, Huhtala H, Itälä-Remes M, et al. Antibody persistence after pneumococcal conjugate vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccin Immunother.* 3 juin 2018;14(6):1471-4.
92. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. *PLoS Med.* 5 oct 2010;7(10):e1000348.
93. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1 janv 2010;201(1):32-41.
94. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001–2013. *Vaccine.* 7 mai 2014;32(22):2553-62.
95. Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes, Décembre 2018, Santé Publique France..pdf.

96. Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, Jónsdóttir KE, Nøkleby H, Romanus V. Perspective: a five-country analysis of the impact of four different *Haemophilus influenzae* type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. *J Infect Dis.* janv 1999;179(1):223-9.
97. Lee S eun, Eick A, Bloom MS, Brundage JF. Influenza immunization and subsequent diagnoses of group A streptococcus-illnesses among U.S. Army trainees, 2002-2006. *Vaccine.* 25 juin 2008;26(27-28):3383-6.
98. Pepin S, Samson SI, Alvarez FP, Dupuy M, Gresset-Bourgeois V, De Bruijn I. Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza-associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months: Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres. *Vaccine.* 22 mars 2019;37(13):1885-8.
99. Gefenaite G, Bijlsma MJ, Bos HJ, Hak E. Did introduction of pneumococcal vaccines in the Netherlands decrease the need for respiratory antibiotics in children? Analysis of 2002 to 2013 data. *Eurosurveillance.* 6 nov 2014;19(44):20948.
100. Kwong JC, Maaten S, Upshur REG, Patrick DM, Marra F. The Effect of Universal Influenza Immunization on Antibiotic Prescriptions: An Ecological Study. *Clinical Infectious Diseases.* 1 sept 2009;49(5):750-6.
101. Bak H, Rathkjen PH. Reduced use of antimicrobials after vaccination of pigs against porcine proliferative enteropathy in a Danish SPF herd. *Acta Vet Scand.* 7 janv 2009;51(1):1.
102. Sammul M, Mõtus K, Kalmus P. The Use of Colistin in Food-Producing Animals in Estonia—Vaccination as an Effective Alternative to Consumption of Critically Important Antimicrobials in Pigs. *Antibiotics (Basel).* 28 avr 2021;10(5):499.
103. Raith J, Trauffer M, Firth CL, Lebl K, Schleicher C, Köfer J. Influence of porcine circovirus type 2 vaccination on the level of antimicrobial consumption on 65 Austrian pig farms. *Veterinary Record.* 2016;178(20):504-504.
104. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 6 avr 2006;354(14):1455-63.
105. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clinical Infectious Diseases.* 1 mai 2016;62(9):1119-25.
106. Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is Herd Immunity Against SARS-CoV-2 a Silver Lining? *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [cité 7 sept 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.586781>
107. Spinner C, Ding L, Bernstein DI, Brown DR, Franco EL, Covert C, et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. *Pediatrics.* févr 2019;143(2):e20181902.
108. Plans P, Torner N, Godoy P, Jané M. Lack of herd immunity against measles in individuals aged <35 years could explain re-emergence of measles in Catalonia (Spain). *International Journal of Infectious Diseases.* 1 janv 2014;18:81-3.
109. Goodridge HS, Ahmed SS, Curtis N, Kollmann TR, Levy O, Netea MG, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol.* juin 2016;16(6):392-400.
110. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* janv 2016;22(1):56-64.

111. Abate G, Hamzabegovic F, Eickhoff CS, Hoft DF. BCG Vaccination Induces *M. avium* and *M. abscessus* Cross-Protective Immunity. *Front Immunol.* 19 févr 2019;10:234.
112. Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med.* janv 2018;24(1):10-9.
113. Mellata M, Mitchell NM, Schödel F, Curtiss R, Pier GB. Novel vaccine antigen combinations elicit protective immune responses against *Escherichia coli* sepsis. *Vaccine.* 27 janv 2016;34(5):656-62.
114. Moriel DG, Tan L, Goh KGK, Phan MD, Ipe DS, Lo AW, et al. A Novel Protective Vaccine Antigen from the Core *Escherichia coli* Genome. *mSphere.* déc 2016;1(6):e00326-16.
115. Starks CM, Miller MM, Broglie PM, Cubbison J, Martin SM, Eldridge GR. Optimization and qualification of an assay that demonstrates that a FimH vaccine induces functional antibody responses in women with histories of urinary tract infections. *Hum Vaccin Immunother.* 2 janv 2021;17(1):283-92.
116. Huttner A, Gambillara V. The development and early clinical testing of the ExPEC4V conjugate vaccine against uropathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* oct 2018;24(10):1046-50.
117. 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.
118. Fattom A, Matalon A, Buerkert J, Taylor K, Damaso S, Boutriau D. Efficacy profile of a bivalent *Staphylococcus aureus* glycoconjugated vaccine in adults on hemodialysis: Phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(3):632-41.
119. Harro CD, Betts RF, Hartzel JS, Onorato MT, Lipka J, Smugar SS, et al. The immunogenicity and safety of different formulations of a novel *Staphylococcus aureus* vaccine (V710): results of two Phase I studies. *Vaccine.* 21 févr 2012;30(9):1729-36.
120. Fowler VG Jr, 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.
121. Pfizer. A PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS 4 ANTIGEN VACCINE (SA4AG) IN ADULTS UNDERGOING ELECTIVE OPEN POSTERIOR SPINAL FUSION PROCEDURES WITH MULTILEVEL INSTRUMENTATION [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 déc [cité 6 sept 2022]. Report No.: results/NCT02388165. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02388165>
122. Paterson MJ, Caldera JR, Nguyen C, Sharma P, Castro AM, Kolar SL, et al. Harnessing antifungal immunity in pursuit of a *Staphylococcus aureus* vaccine strategy. *PLoS Pathog.* août 2020;16(8):e1008733.
123. Feldman MF, Mayer Bridwell AE, Scott NE, Vinogradov E, McKee SR, Chavez SM, et al. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 sept 2019;116(37):18655-63.
124. Lee WH, Choi HI, Hong SW, Kim KS, Gho YS, Jeon SG. Vaccination with *Klebsiella pneumoniae*-derived extracellular vesicles protects against bacteria-induced lethality via both humoral and cellular immunity. *Exp Mol Med.* 11 sept 2015;47:e183.

125. Hegerle N, Choi M, Sinclair J, Amin MN, Ollivault-Shiflett M, Curtis B, et al. Development of a broad spectrum glycoconjugate vaccine to prevent wound and disseminated infections with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203143.
126. McConnell MJ, Rumbo C, Bou G, Pachón J. Outer membrane vesicles as an acellular vaccine against *Acinetobacter baumannii*. *Vaccine*. 5 août 2011;29(34):5705-10.
127. McConnell MJ, Pachón J. Active and passive immunization against *Acinetobacter baumannii* using an inactivated whole cell vaccine. *Vaccine*. 10 déc 2010;29(1):1-5.
128. Yang AQ, Yang HY, Guo SJ, Xie YE. MF59 adjuvant enhances the immunogenicity and protective immunity of the OmpK/Omp22 fusion protein from *Acinetobacter baumannii* through intratracheal inoculation in mice. *Scand J Immunol*. juill 2019;90(1):e12769.
129. Rello J, Krenn CG, Locker G, Pilger E, Madl C, Balica L, et al. A randomized placebo-controlled phase II study of a *Pseudomonas* vaccine in ventilated ICU patients. *Crit Care*. 4 févr 2017;21(1):22.
130. Döring G, Meisner C, Stern M, Flagella Vaccine Trial Study Group. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 juin 2007;104(26):11020-5.
131. Wang Y, Cheng X, Wan C, Wei J, Gao C, Zhang Y, et al. Development of a Chimeric Vaccine Against *Pseudomonas aeruginosa* Based on the Th17-Stimulating Epitopes of PcrV and AmpC. *Front Immunol*. 2020;11:601601.
132. Kropec A, Sava IG, Vonend C, Sakinc T, Grohmann E, Huebner J. Identification of SagA as a novel vaccine target for the prevention of *Enterococcus faecium* infections. *Microbiology (Reading)*. déc 2011;157(Pt 12):3429-34.
133. Dey J, Mahapatra SR, Raj TK, Kaur T, Jain P, Tiwari A, et al. Designing a novel multi-epitope vaccine to evoke a robust immune response against pathogenic multidrug-resistant *Enterococcus faecium* bacterium. *Gut Pathog*. 27 mai 2022;14(1):21.
134. Chiffres clés en France — Data vaccin Covid [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/synthese/>
135. 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.
136. Podlesek Z, Žgur Bertok D. The DNA Damage Inducible SOS Response Is a Key Player in the Generation of Bacterial Persister Cells and Population Wide Tolerance. *Front Microbiol*. 4 août 2020;11:1785.
137. Shatalin K, Shatalina E, Mironov A, Nudler E. H₂S: A Universal Defense Against Antibiotics in Bacteria. *Science*. 2011;334(6058):986-90.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022 / 2023

Nom : LELEU

Prénom : Guillaume

Titre de la thèse : Rôle de la vaccination dans la résistance aux antibiotiques.

Mots-clés : Antibiotique, Bactérie, Résistance, Vaccin, Vaccination, Virus

Résumé : Bien que les antibiotiques aient permis de sauver des millions de vies depuis le début du siècle dernier, ils ont également engendré l'apparition d'une résistance bactérienne, rendant ces molécules moins voire plus suffisamment efficaces pour lutter contre certaines infections, en particulier ces dernières décennies. L'arrivée de la vaccination apparaît comme une solution face à ce problème. La vaccination démontre un impact significatif sur la résistance aux antibiotiques, notamment avec la présence de vaccins dirigés contre différents agents pathogènes permettant de réduire la prévalence de certaines pathologies, de réduire l'usage des antibiotiques et également de réduire le nombre de souches résistantes et le portage de résistance entre les agents pathogènes.

Membres du jury :

Président : Mr Christophe CARNOY, Professeur en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur de thèse : Mr Benoît FOLIGNÉ, Professeur en Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mr Anthony MARTIN-MENA, Enseignant contractuel, Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr Stéphane COUSEIN, Docteur en Pharmacie, Saint-Amand-Les-Eaux