

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 25 septembre 2024**  
**Par Mme. ARNOUITS Caroline**

---

**Lutte contre l'antibiorésistance : rôle du pharmacien**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Benoît FOLIGNÉ, Professeur des Universités – Bactériologie, Virologie - U1286 Inserm INFINITE, Lille.

**Assesseur(s) :** Annie Standaert, Maître de conférence – Parasitologie, Biologie animale - U1286 Inserm INFINITE, Lille

Quentin Menetrey, Maître de conférence – Bactériologie, Virologie U1286 Inserm INFINITE, Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Jean Paul Rajan, Pharmacien titulaire, maître de stage, Neuville-en-Ferrain

**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-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services  
FABRE

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-

#### UFR3S

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

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

#### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

### 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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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	Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
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.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86



### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques



***UFR3S-Pharmacie***

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



## **Remerciements**

### **Aux membres du jury,**

Monsieur Benoît Foligné, Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de votre disponibilité ainsi que de vos conseils tout au long de la réalisation de cette thèse.

Madame Annie Standaert et Monsieur Quentin Menetrey, Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur Jean Paul Rajan, je vous remercie de m'avoir transmis vos connaissances et votre rigueur au long de mon stage de 6ème année, merci de faire partie de ce jury.

### **A ma Famille,**

Mes parents, merci de toujours m'avoir encouragé tout au long de ces longues études, de m'avoir transmis vos valeurs et votre détermination. J'ai toujours pu compter sur votre soutien infaillible dans les bons moments comme les plus compliqués.

Ma petite sœur, merci pour ton soutien et tes encouragements. Je sais que je peux compter sur toi quoi qu'il arrive (et sur Romain aussi !).

Merci à mes grands-parents pour vos encouragements.

Mon parrain et mon papi Roger, je pense fort à vous en ce jour si spécial pour moi.

### **A mes amis,**

Annabelle, Éléonore, Eva, Jeanne avec vous j'ai fait les 400 coups de la corpo jusqu'à la BU. Merci pour votre présence et votre soutien.

Merci à Thibault, mon parrain, à Matéo et Mohammed, mes fillots, à Chloé, ma binôme de première année (on l'a fait!). A toutes les personnes avec qui j'ai fait un bout de chemin durant ces longues études : merci.

### **A Mario,**

Merci pour tout.

## Table des matières

1. Introduction.....	21
1) Début des antibiotiques et de l'antibiorésistance .....	21
2) Problématique de l'antibiorésistance.....	22
2. Résistance aux antibiotiques.....	25
1) Mécanismes d'action des antibiotiques.....	25
2) Mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	26
3) Types d'antibiorésistances.....	27
a) Résistance naturelle.....	27
b) Résistance acquise.....	27
b.1. Plasmides.....	27
b.2. Transposons.....	27
b.3. Intégrons.....	28
4) Antibiogramme.....	29
5) Apparition des résistances.....	31
6) Quelques bactéries multirésistantes en France.....	33
a) <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline : SARM.....	33
b) Entérobactérie productrice de $\beta$ -lactamase à spectre étendu : E-BLSE.....	36
7) Bactéries Hautements Résistantes émergentes : BHRe.....	39
a) <i>Enterococcus</i> résistants aux glycopeptides : ERG.....	40
b) Entérobactéries productrices de carbapénémases : EPC.....	43
8) Consommation des antibiotiques.....	45
a) Consommation entre 2000 et 2020.....	45
b) 2020, une année particulière.....	48
c) Antibiotiques et médecine vétérinaire.....	49
9) Résistance et voyages.....	49
3. Mesures de lutte contre l'antibiorésistance.....	50
1) Surveillance.....	50
a) Observatoire National de l'Épidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques : ONERBA.....	51
b) Centre Nationaux de Référence : CNR.....	52

c) Santé publique France et la mission Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Établissement de Santé : la mission SPARES.....	53
d) Équipe Opérationnelle d'Hygiène : EOH.....	55
e) Approche One Health/Une seule santé.....	58
2) Actions.....	59
a) Protocoles d'hygiène.....	60
a.1. Précautions standard .....	60
a.2. Précautions complémentaires contact .....	63
a.3. Autres précautions complémentaires.....	64
a.4. Précaution d'hygiène pour le patient en médecine de ville.....	64
b) Test Rapide d'Orientation Diagnostic angine : TROD.....	65
b.1. Contexte.....	65
b.2 Présentation spontanée du patient à l'officine.....	66
b.3 Ordonnance conditionnelle.....	70
b. 4 Limites du TROD angine.....	70
c) Bandelette Urinaire : BU.....	71
c.1. Contexte.....	71
c.2. Présentation spontanée du patient à l'officine.....	72
c.3. Ordonnance conditionnelle.....	75
c.4. Limite de la BU.....	75
d) Sites d'aide à la prescription .....	76
c.1 Antibioclic.....	76
c.2 Dentibiotic.....	77
c.3 Antibiogilar.....	78
c.4. Autres outils complémentaires.....	78
c.4 Limite des outils d'aide à la prescription.....	78
e) Liste des antibiotiques critiques.....	79
f) Dossier pharmaceutique : DP.....	81
g) Promotion de la santé publique.....	81
g .1. Bon usage des antibiotiques et automédication.....	82
g.2. Cyclamed ®.....	82
g.3. Gestes simples de prévention primaire.....	85
g.4. Rappels vaccinaux.....	86

g.5 Prévention des Infections Sexuellement Transmissible : IST.....	87
g.6 Conseils aux voyageurs.....	88
h) Ressources en ville.....	88
3) Formation du professionnel de santé.....	89
a) Formation initiale.....	89
b) Diplômes universitaires : DU.....	90
c) Se former au quotidien.....	90
4) Informer le patient.....	90
a) 2002, la première campagne des santé publique.....	90
b) 2023, un sujet plus que jamais d'actualité.....	91
4.Evolution des anti-infectieux.....	94
1) Antibiotiques.....	94
a) Amélioration des antibiotiques actuels.....	94
b) Nouveaux antibiotiques .....	94
2) Nouvelles stratégies thérapeutiques.....	95
a) Bactériophages.....	95
a.1. Avantages de la phagothérapie.....	96
a.2. Inconvénients de la phagothérapie.....	97
a.2. Phagothérapie en France de nos jours.....	97
b) Endolysine.....	98
c) Autres approches.....	99
c.1. Nouveaux vaccins.....	99
c.2. Inhibiteurs d'apparition de résistance.....	99
c.3. Thérapie anti-virulence.....	99
c.4. Peptides anti-microbiens.....	100
5. Conclusion.....	101
Annexes :.....	102
Références bibliographiques :.....	104

ABR : Résistant aux antibiotiques  
ABRI : *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème  
ABU : Utilisation des Antibiotiques  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AES : Accident d'Exposition du Sang  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
Ala : Alanine  
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire  
ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation et de l'environnement et du travail  
ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament  
ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique  
AZAY : Réseau de surveillance des résistances primaires et secondaires aux antituberculeux  
BEH : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire  
BHRé : Bactéries Hautement Résistantes Émergentes  
BMR : Bactérie MultiRésistante  
BU : Bandelette Urinaire  
CCI : Concentration Critique Inférieure  
CCS : Concentration Critique Supérieure  
CDC : Center for Disease Control  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
CMI : Concentration minimale inhibitrice  
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie  
CNR : Centre Nationaux de Référence  
COVID 19 : Coronavirus Infection Disease 2019  
Col.BVH : Collège de Bactériologie Virologie et Hygiène  
CPias : Centre national de Prévention des Infections associées aux soins  
CRAIFH : Centre Régional en Antibiotique et Infectiologie des Hauts de France  
DDJ : Dose définie journalière (mesure internationale)  
DDJ/1000 H/J : Dose définie journalière pour 1000 habitants par jour  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DP : Dossier Pharmaceutique  
dP : dispositif en partenariats  
DPC : Développement Professionnel Continu  
DU : Diplôme Universitaire  
EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network  
EARS-Vet : European Antimicrobial Resistance Surveillance in Vétérinary Medicine



E-BLSE : entérobactérie productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu  
ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control  
EFSA : European Food Safety Authority  
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes  
EMA : Agence Européenne du Médicament  
EPC : Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes  
EPI : équipement de Protection Individuel  
EOH : Équipe Opérationnelle d'Hygiène  
ERG : *Enterococcus* Résistant aux Glycopeptides  
ERV : *Enterococcus* Résistants à la Vancomycine  
ES : Établissement de santé  
ESAC-Net : European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network  
e-SIN : Signalement Externe des Infections Nosocomiales  
ESVAC : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption  
EURGen-Net : European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network  
FFP2 : Filtering Face Piece 2  
FWD-Net : European Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Surveillance Network  
GHA : gel hydro-alcoolique  
GHICL : Groupement des Hôpitaux de l'institut catholique de Lille  
GILAR : Groupe d'Infectiologie et de Lutte contre l'Antibiorésistance des Hauts de France  
GLASS : Global Antimicrobial Resistance and Usa Surveillance System  
GVET : Gestion des Traitements VÉTérinaires en élevage  
HAI-Net : Healthcare-Associated Infections Network  
HAI-Net ICU : Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Units  
HALT : Healthcare Associated Infections In Long Term Care Facilities  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IAS : Infection Associée aux Soins  
IFTA : Index de Fréquence des Traitements par Antibiotique  
INAPORC : Interprofession Nationale Porcine  
IST : Infection Sexuellement Transmissible  
KPC : *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémases  
Lac : Lactate  
LNR : Laboratoire National de Référence  
MOOC : Massive Open Online Course  
MyRMA : Mycobactéries et Résistances des Mycobactéries aux Antituberculeux  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OMSA : Organisation Mondiale de la Santé Animal

ONERBA : Observatoire National de l'Épidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

OSCAR : Observatoire de la Consommation d'Antibiotique et de la Résistance Bactérienne

OXA-48 : Oxacillinase 48

PLP : Protéine de liaison aux pénicillines

PRIMO : Prévention et contrôle de l'Infection en établissement médico-sociaux et en soin de ville

PSPC AMR : Plans de surveillance et plans de contrôle de la résistances aux antimicrobiens

R : résistant

REA-REZO : Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Soins en Réanimation

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

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SARM LA : Associated Livestock *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SF2H : Société Française de l'Hygiène Hospitalière

SGA : streptocoque du groupe A

SPARES : Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Établissement de Santé

SPIADI : Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs

SPLIF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

URPS : Union Nationale des Professionnel de Santé

USPO : Union Syndicale de pharmacien d'officine

VanA/VanB/VanC : Type de résistance à la vancomycine

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VigiMyc : Réseau de surveillance des mycoplasmoses des ruminants

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

## Liste des figures et tableaux

Tableau 1 : Tableau montrant la corrélation entre l'usage des antibiotiques et la résistance aux antibiotiques par bactérie et année d'identification au début des années 2000. (10).....	23
Figure 1 : Chronologie des antibiotiques et des résistances. (11).....	24
Figure 2 : Image des différents mécanismes d'action des antibiotiques.(12).....	25
Figure 3 : Schéma des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques. (13).....	26
Figure 4 : Schéma des différents éléments génétiques mobiles responsables de transfert horizontal de gène de résistance.....	28
Figure 5 : Image d'un Antibiogramme d'une souche d' <i>Escherichia coli</i> , isolée chez un patient (17).....	29
Figure 6 : Schéma de l'interprétation de la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique en fonction de la CMI lu sur l'antibiogramme.....	30
Figure 7 : Affiche de Santé Publique France vulgarisant le mécanisme d'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques (7).....	31
Figure 8 : Image de SARM au microscope électronique à balayage. (20).....	32
Figure 9 : Carte représentant le pourcentage d'isolats invasifs de <i>S.aureus</i> résistant à la méticilline par pays en 2020 (24).....	34
Figure 10 : Image de <i>E.coli</i> au microscope électronique à balayage. (27).....	35
Tableau 2 : Tableau des différents types de $\beta$ -lactamases (29).....	36
Figure 11 : Carte représentant le pourcentage d'isolats invasifs d' <i>Escherichia coli</i> résistants aux céphalosporines de 3ème génération (cefotaxime/ceftriaxone/ ceftazidime) par pays en 2020 (21).....	37
Figure 12 : Graphique présentant la densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 jours d'hospitalisation, dans les établissements français participant à l'étude SPARES en 2002 et 2020 (31).....	38
Figure 13 : Image de <i>Enterococcus faecalis</i> au microscope électronique à balayage. (34)...	39
Tableau 3 : Tableau des caractéristiques des gènes les plus fréquents de résistance aux glycopeptides chez les ERG (32).....	40
Figure 14 : Carte représentant le pourcentage d'isolats invasifs de <i>E. faecium</i> résistant à la vancomycine par pays en 2020 (24).....	41
Figure 16 : Graphique de l'évolution de la consommation des antibiotiques en ville en France en 2000 et 2019 en DDJ/1000H/J (44).....	44
Figure 17 : Graphique de l'évolution de la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier en France en 2000 et 2019 en DDJ/1000H/J (44).....	45

Figure 18 : Graphique de l'évolution de la consommation des antibiotiques en ville et en milieu hospitalier en France entre 2000 et 2019 en nombre de boîte (44).....	45
Figure 19 : Logo de l'ONERBA (51).....	49
Figure 20 : Logo du CNR résistances aux antibiotiques (55).....	50
Figure 21 : Logo de SPARES (57).....	51
Figure 22 : Boîte à coucou et image de main dans la boîte après friction au GHA (64).....	54
Figure 23 : Cartographie des programmes existants de surveillance de l'antibiorésistance, de l'utilisation des antibiotiques et des résidus d'antibiotiques chez l'homme, l'animal/l'alimentation et l'environnement en France en 2021.(67).....	55
Figure 24 : Illustration de l'OMS sur les 5 moments de l'hygiène des mains (70).....	57
Figure 25 : Collecteur pour objets perforants (73).....	58
Tableau 4 : Tableau récapitulatif du calcul sur score de Mac Isaac (81).....	62
Figure 26 : Matériel du kit pour la réalisation du TROD angine (82).....	63
Figure 27 : Schéma simplifié de l'utilisation d'une bandelette urinaire (94).....	66
Figure 28 : Arbre décisionnel de la prise en charge des infections urinaire non compliquée de la femme au comptoir (97).....	68
Tableau 5 : Caractéristiques des bandelettes urinaires extraites de l'étude rétrospective de 2017 de Dimenes Marques et al.(99).....	70
Figure 29 : Logo d'Antibiocllic (100).....	71
Figure 30 : Logo Dentibiocllic (101).....	72
Figure 31 : Campagne de tri des médicaments par Cyclamed ® (119).....	77
Figure 32 : Calendrier de vaccination simplifié 2024 (125).....	79
Figure 33 : Flyers du CRAIHF pour leur numéro d'aide en infectiologie et antibiothérapie pour les professionnels de santé(102).....	82
Figure 34 : Affiche de la campagne de santé publique de 2023 (137).....	84
Figure 35 : Bannière d'information sur le site de vulgarisation sur les antibiotiques, antibiomalin.fr (121).....	85
Figure 36 : Modèle structural du bactériophage T4 à résolution atomique. (144).....	87
Figure 37 : Images de l'évolution au cours du temps lors de la mise en contact d'une endolysine (Ply511 amidase recombinante) à la concentration de 100µg/mL avec des bactéries gram positif ( <i>Listeria monocytogenes</i> ) avec un microscope à contraste de phase. (147).....	91

# 1. Introduction

## 1) Début des antibiotiques et de l'antibiorésistance

Il y a maintenant bientôt une centaine d'années, en 1928, Alexander Fleming découvrait par sérendipité, l'un des premiers antibiotiques : la pénicilline. Antibiotique vient du grec *anti* : contre et *biôtikos* : qui concerne la vie, ce sont les substances chimiques, naturelles ou synthétiques, ayant une action spécifique sur les micro-organismes : bactéries et protozoaires. Ils peuvent être bactéricides, avoir l'action de tuer ces micro-organismes ou bactériostatiques, empêcher la prolifération de ces micro-organismes. Ce sont les premiers résultats de Fleming qui ont permis à Florey et Chain de travailler sur la pénicilline. Les scientifiques d'Oxford ont réussi à cultiver le champignon produisant la pénicilline et à purifier la pénicilline à partir de ces cultures. Cette étape a permis en 1941 de réaliser les premiers essais cliniques sur l'homme et de démontrer le potentiel de la molécule dans le domaine de la santé. (1) C'est dans le contexte de seconde guerre mondiale que la pénicilline voit son développement exploser. Grâce à la recherche et à l'industrie pharmaceutique, les problèmes de production de la pénicilline en grande quantité sont résolus et elle devient alors un médicament essentiel pour soigner les soldats sur les champs de bataille. Sa production est lancée à grande échelle aux États-Unis. Elle est ensuite apportée massivement sur le continent européen pendant la guerre et notamment à partir du débarquement en 1944. (1)

Devant l'impact qu'a eu la pénicilline en santé humaine, de nombreuses recherches se développèrent autour de nouvelles molécules antibiotiques. Les découvertes s'enchaînèrent dans les années qui suivirent avec les sulfamides, la streptomycine, le chloramphénicol, les tétracyclines et bien d'autres. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que les antibiotiques ont permis d'allonger la durée de vie d'une dizaine d'années dans les pays occidentaux. (2). Les antibiotiques sont utilisés de manière intensive dans les pays développés. Ces découvertes furent révolutionnaires dans la prise en charge des maladies infectieuses. C'est aussi dans le domaine vétérinaire où ils sont aussi largement utilisés, soit comme agent thérapeutique, soit en prophylaxie et comme promoteur de croissance.

## 2) Problématique de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est la capacité d'un organisme à résister aux effets d'un antibiotique. Elle peut être de 2 natures :

- Naturelle, c'est donc un caractère d'espèce.
- Acquisée, qui résulte d'une modification du phénotype de la bactérie et lui confère une résistance à un antibiotique alors qu'elle y était sensible auparavant.

C'est la résistance acquise qui nous intéresse ici.

Depuis les années 50, la liste des antibiotiques n'a cessé de s'allonger. En parallèle, les premières observations d'antibiorésistance sont notifiées comme le montre la frise chronologique de la Figure 1. L'antibiorésistance est un phénomène naturel de défense des bactéries vis-à-vis de l'action des antibiotiques, ce qui se traduit par une inefficacité du traitement sur le micro-organisme. Dès 1940, Abraham et Chain publient dans Nature que des extraits de bactéries sont capables de détruire la pénicilline en produisant une pénicillinase, enzyme ayant une action sur la pénicilline. (3)

En 1942, les premières résistances à la pénicilline sont constatées sur des infections à *Staphylococcus aureus* chez des patients hospitalisés.(4) Cette évolution de la résistance a été temporairement stoppée par l'introduction de la méticilline semi-synthétique de deuxième génération. Cet arrêt ne fut que temporaire, dès 1981 Hartam et Tomasz caractérisent des résistances à la méticilline.(5) L'OMS rassemble dès 1961 un comité d'expert concernant l'antibiorésistance. Ce comité permet de définir l'antibiorésistance et montre qu'à cette époque ce sujet préoccupe déjà.(6) L'antibiorésistance progresse de plus en plus, on peut citer plusieurs dates :

- En 1967, des souches de *Streptococcus pneumoniae* ont montré des résistances à la pénicilline,
- En 1976, des gonocoques producteurs de  $\beta$ -lactamases, une enzyme qui détruit les cycles  $\beta$ -lactames, ont été isolés en Angleterre et aux États-Unis,
- En 1983, une importante épidémie de gonocoques résistants a touché la ville de Durham aux États-Unis.(1).

L'antibiorésistance devient alors un problème de santé publique devant l'apparition d'impasse thérapeutique, Santé Publique France recense en 2015 plus de 5 500 décès dûs à des infections résistantes. Le nombre de décès dûs à des infections par des bactéries multirésistantes augmente d'année en année. L'OMS souligne que ce phénomène constitue « l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement »(8) Goossens et al. ont étudié dans les années 2000 dans 26 pays d'Europe la quantité d'antibiotique utilisée dans la population et la quantité de résistance bactérienne observée. Ils remarquèrent que le développement de résistance a évolué parallèlement avec l'introduction de nouvelles générations de pénicilline représenté au Tableau 1.(10)

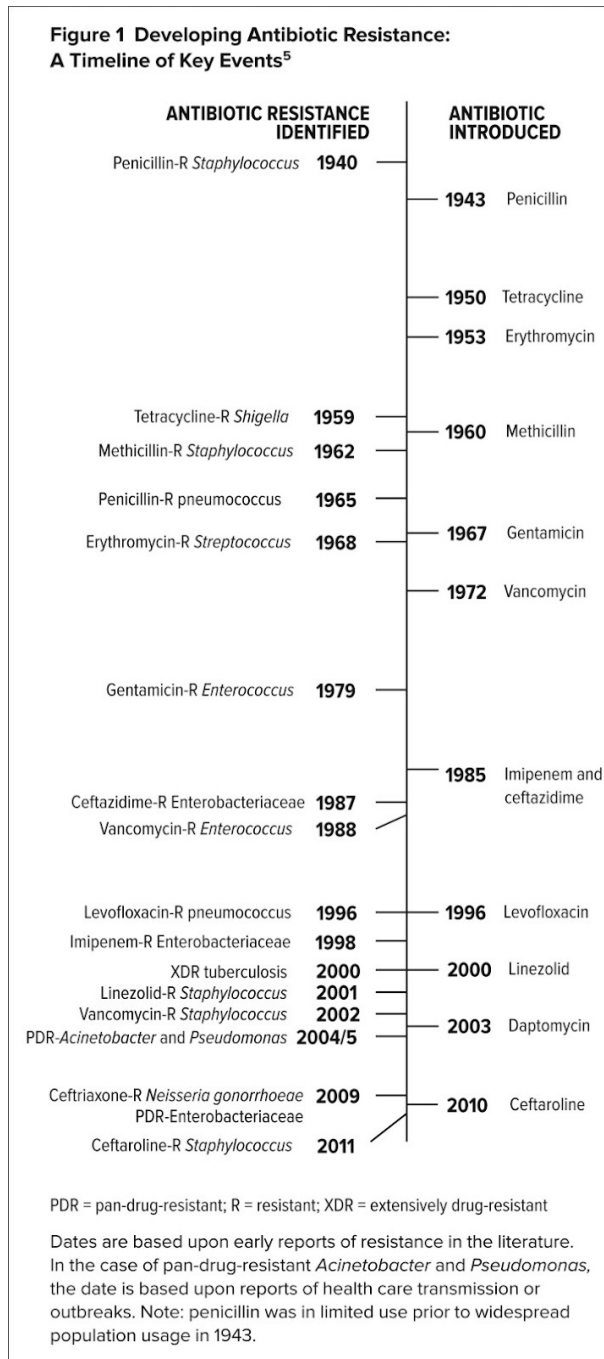
	Résistance aux antibiotiques	Antibiotiques utilisés (Groupe ATC) (année des données)	Nombre de pays	Coefficient de corrélation de Spearman (95 % CI)	P
<b>S pneumoniae</b> <b>1999/2000</b>	Érythromycine	Macrolide J01FA (1998)	16	0,83 (0,67 – 0,94)	0,0008
<b>S pneumoniae</b> <b>2001</b>	Pénicilline	Pénicillines, J01C (2000) Céphalosporines, J01DA (2000)	19	0,84 (0,62 – 0,94) 0,68 (0,33 – 0,87)	< 0,0001 0,0014
<b>S pyogenes</b> <b>1999/2000</b>	Érythromycine	Macrolide J01FA Lincosamides J01FF (1998)	et 21	0,65 (0,25 – 0,86)	0,0015
<b>E coli</b> <b>1999/20001</b>	Ciprofloxacine	Quinolone, J01M (1999)	14	0,74 (0,35–0,91)	0,0023
	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole, J01EE01 (1999)		0,71 (0,29–0,90)	0,0048

**Tableau 1 : Tableau montrant la corrélation entre l'usage des antibiotiques et la résistance aux antibiotiques par bactérie et année d'identification au début des années 2000. (10)**

Les conséquences de l'antibiorésistance se situent à deux niveaux :

Dans un premier temps au niveau individuel, on retrouve un nombre croissant d'infections comme les pneumonies, tuberculoses ou gonorrhée qui deviennent de plus en plus difficiles à traiter car les antibiotiques ont perdu de leur efficacité. Ce phénomène touche tout le monde, quel que soit son âge ou son pays.

Dans un deuxième temps, la difficulté de traitement des infections entraîne une augmentation du temps d'hospitalisation et des dépenses médicales, ainsi qu'une hausse de la mortalité comme décrit dans l'article de l'OMS du 31 juillet 2020.(9)



**Figure 1 : Chronologie des antibiotiques et des résistances. (11)**

Au vu des conséquences pour le patient et sa prise en charge, ainsi que pour le système global de santé, l'antibiorésistance doit maintenant être une préoccupation de chaque professionnel de santé.

Après avoir rappelé le contexte et l'étendue de la résistance aux antibiotiques et ses conséquences, quelle place prend le pharmacien dans la lutte contre l'antibiorésistance ?



## 2. Résistance aux antibiotiques

### 1) Mécanismes d'action des antibiotiques

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques sont multiples et sont liés aux modes d'action des antibiotiques. On retrouve différents mécanismes d'action (Figure 2) :

- Par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne pour les  $\beta$ -lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine,
- Par inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique pour la colimycine et la daptomycine,
- Par inhibition de la synthèse protéique pour les aminosides, les macrolides, la tétracycline, l'acide fusidique, le linézolide et le chloramphénicol,
- Par inhibition de la synthèse de l'ADN pour les quinolones,
- D'autres mécanismes pour la rifampicine et les sulfamides.

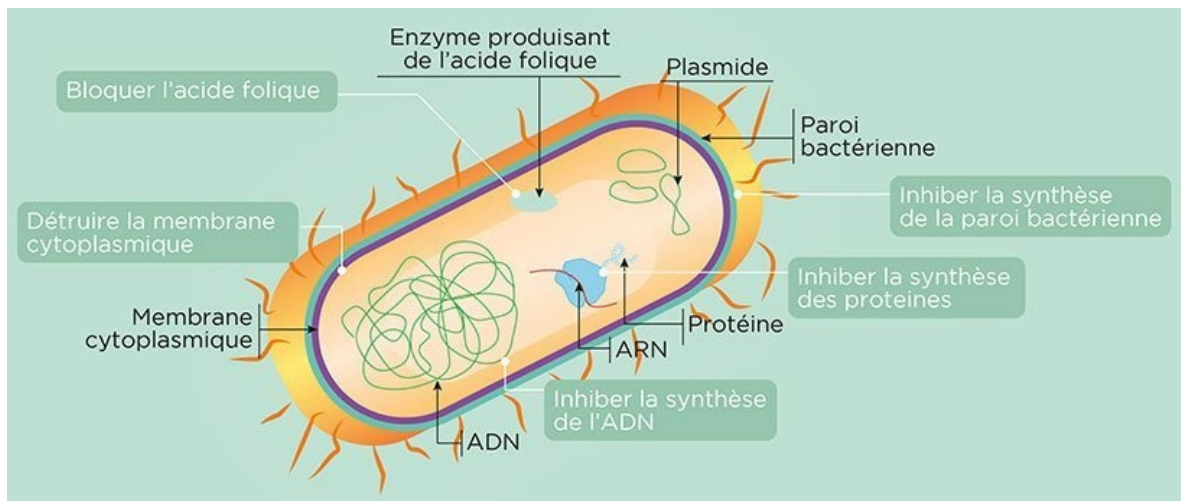
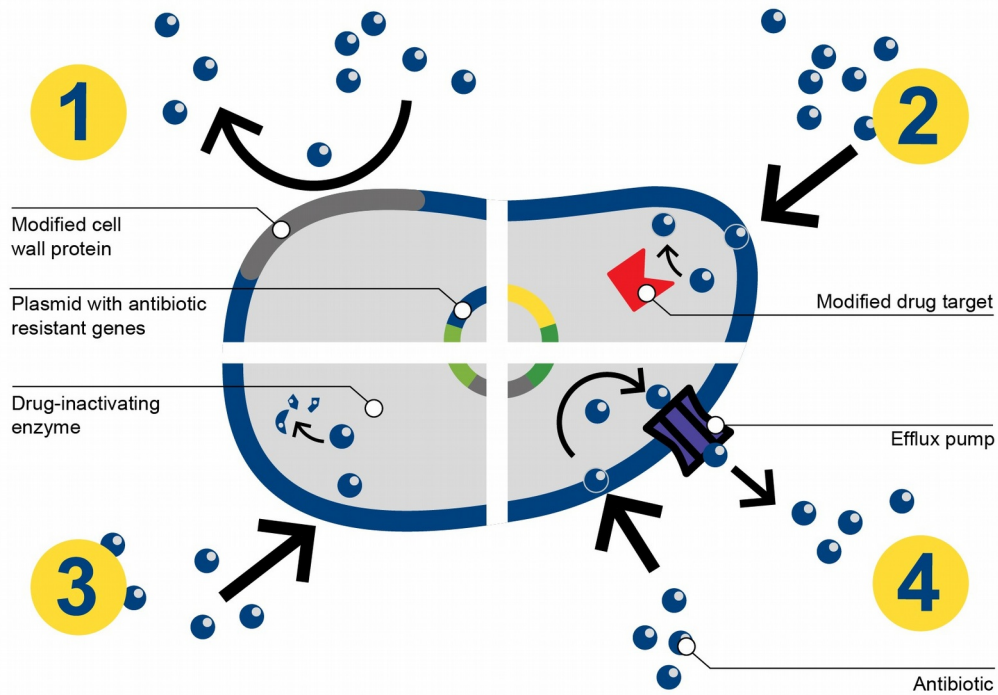


Figure 2 : Image des différents mécanismes d'action des antibiotiques.(12)

### 2) Mécanismes de résistance aux antibiotiques

C'est sur ces différents mécanismes d'action que vont se calquer les 4 grands mécanismes de résistance : enzymatique par destruction de l'antibiotique, par

modification de la cible de l'antibiotique, par imperméabilité avec la modification ou diminution de la taille des porines et par les pompes d'efflux (Figure 3).



**Figure 3 : Schéma des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques.**

(13)

Un autre mécanisme de résistance repose sur le biofilm. Le biofilm est « un amas structuré de cellules bactériennes enrobées d'une matrice polymérique et attachée à une surface ». Le biofilm leur confère une protection contre les éléments extérieurs et notamment aux systèmes immunitaires.(14)

### 3) Types d'antibiorésistances

#### a) Résistance naturelle

La résistance dite naturelle, intrinsèque ou innée, est l'un des 2 types de résistance. Elle est une caractéristique d'une espèce, d'un genre ou d'un groupe. Le gène de la résistance sera situé sur le chromosome bactérien. La transmission va se faire à sa descendance par son matériel génétique, on parle de transmission verticale.(15) Un exemple de résistance naturelle : Les pénicillines A (Amoxicilline), les

carboxypénicillines et es uréidopénicillines (ticarcilline et pipéracilline) sont inactives sur le genre *Klebsiella* dû à la caractéristique de la bactérie de sécréter une pénicillinase chromosomique de bas niveau.

## **b) Résistance acquise**

Le 2ème type est la résistance dite acquise ou extrinsèque. L'apparition du gène de résistance peut se faire par une mutation sur les chromosomes bactériens, ou par acquisition d'un élément génétique mobile comme un plasmide, un transposon ou une cassette d'intégron. Ces éléments génétiques mobiles ont la particularité d'être transmissibles entre certaines souches bactériennes dans des conditions spécifiques, on parle alors de transmission horizontale.

### **b.1. Plasmides**

Les plasmides sont des petites brins d'ADN circulaires fermés, qui sont indépendants du chromosome bactérien et qui ont la capacité de se répliquer dans la bactérie. On peut retrouver plusieurs plasmides dans une même bactérie, donc plusieurs résistances à plusieurs antibiotiques.

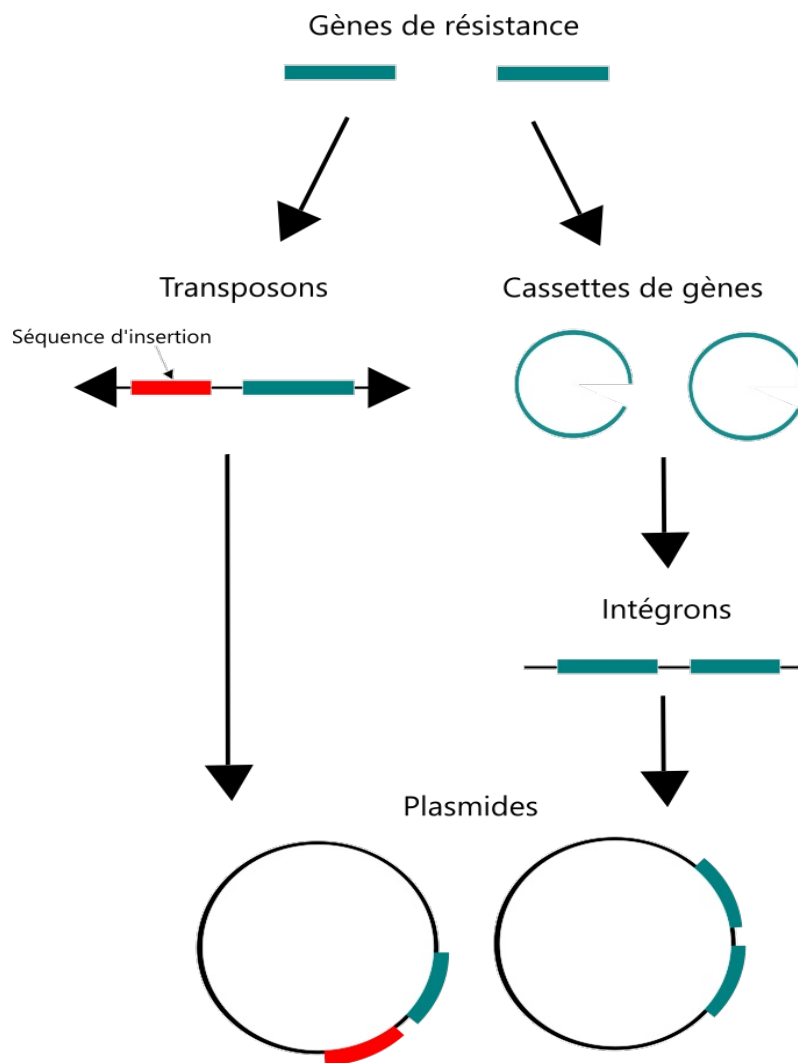
### **b.2. Transposons**

Les transposons sont des morceaux d'ADN dans les chromosomes bactériens qui se déplacent le long de leur génome. Ce déplacement est appelé transposition. Ces transposons sont composés de séquences d'insertion qui vont coder pour l'information nécessaire à leur transposition et de transposons composites pouvant par exemple conférer une résistance aux antibiotiques, à une production de toxines ou à la dégradation du lactose. Les transposons composites sont des éléments qui ne sont pas nécessaires à la transposition. On peut retrouver des transposons intégrés dans des plasmides.

Les transposons que l'on peut considérer comme des « gènes sauteurs » permettent le déplacement de gènes d'une bactérie à une autre. Ils vont participer de manière importante à la diffusion des gènes de résistance bactérienne.(16)

### b.3. Intégrons

Les intégrons sont un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassette présente chez certaines bactéries. Ils sont un système naturel de capture, d'expression et de dissémination de gène permettant de répondre à un stress environnemental. Les cassettes sont des éléments mobiles qui peuvent être intégrées ou excisées par une recombinaison spécifique de site médié par une intégrase. Les cassettes peuvent être sous forme d'ADN circulaire, ou dans un plasmide.(16)



**Figure 4 : Schéma des différents éléments génétiques mobiles responsables de transfert horizontal de gène de résistance.**

#### 4) Antibiogramme

L'antibiogramme est la méthode de référence par laquelle un praticien va pouvoir détecter la présence d'une résistance aux antibiotiques chez une souche bactérienne.

C'est une technique de laboratoire qui consiste à prendre une gélose sur laquelle on vaensemencer avec une suspension d'une culture d'une bactérie. On positionnera des disques d'antibiotique sur la surface de la gélose puis on incubera la gélose pendant 24h.



**Figure 5 : Image d'un Antibiogramme d'une souche d'Escherichia coli, isolée chez un patient (17)**

Après l'incubation, on procédera à la lecture de l'antibiogramme, comme montré sur la figure 5, en observant la zone d'inhibition qui entoure le disque d'antibiotique et en déterminant pour chaque antibiotique la CMI ou Concentration Minimale Inhibitrice. La CMI est la concentration la plus petite inhibant toute croissance visible de la bactérie. La CMI se compare à 2 valeurs : la Concentration Critique Inférieure ou CCI qui est la dose minimale d'antibiotique qu'un malade peut recevoir sans danger et qui fait effet sur la souche bactérienne et la Concentration Critique Supérieure ou CCS qui est la dose maximale d'antibiotique qu'un malade peut recevoir sans danger et qui fait effet sur la souche bactérienne.

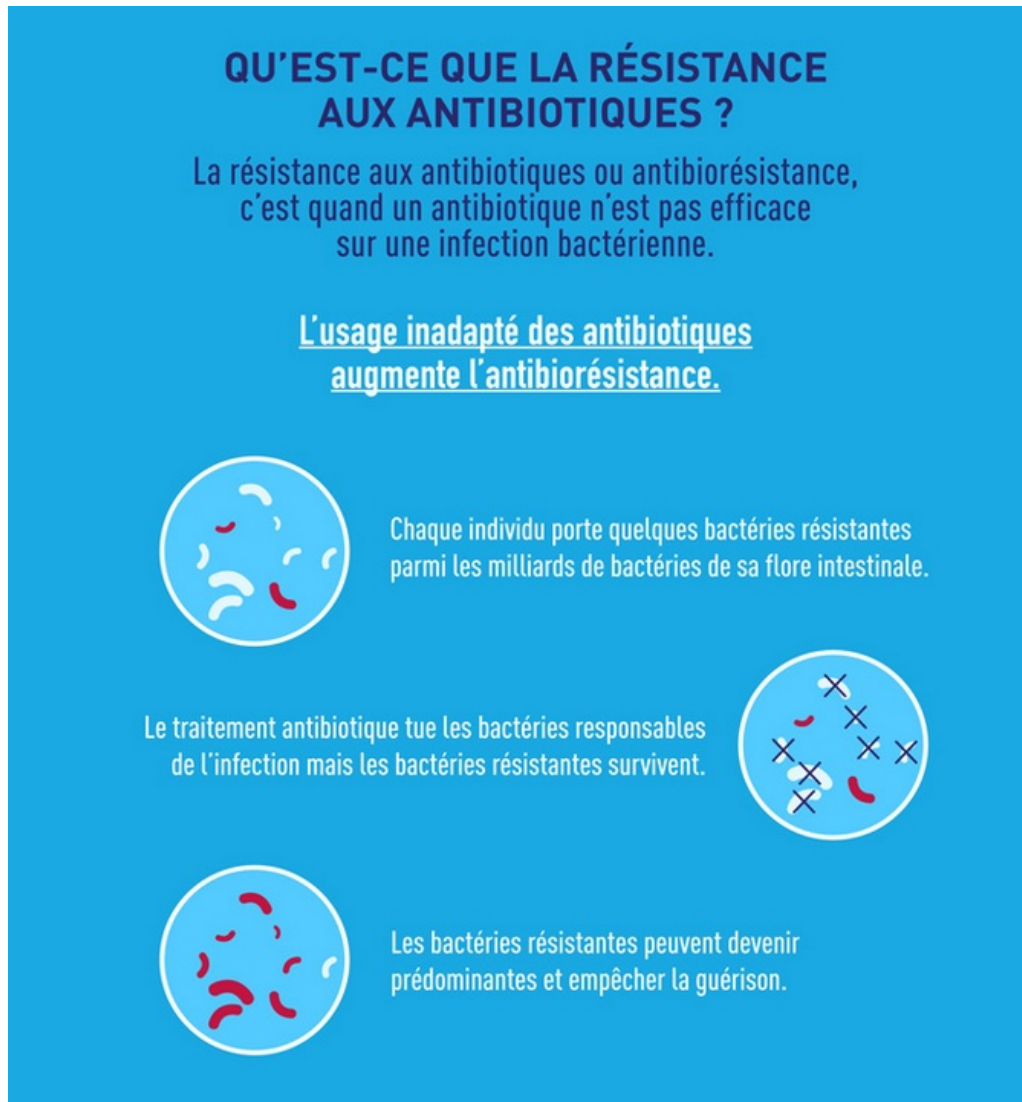
Cette lecture définira 3 statuts de la bactérie en fonction de l'antibiotique : Sensible, Intermédiaire ou Résistante à l'antibiotique (Figure 6).



Figure 6 : Schéma de l'interprétation de la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique en fonction de la CMI lu sur l'antibiogramme

## 5) Apparition des résistances

L'augmentation de l'apparition de résistances est, en partie, due à un mésusage des antibiotiques qui induisent une pression de sélection. Chaque individu est porteur de quelques bactéries résistantes parmi les milliards de bactéries de sa flore commensale et notamment sa flore intestinale. Lorsque cette population bactérienne est soumise à un antibiotique, les bactéries portant la mutation qui leur confère une résistance auront un avantage sur les bactéries sensibles à cet antibiotique. Les bactéries résistantes vont alors pouvoir se multiplier et pourront devenir prédominantes dans l'environnement donné (Figure 7).



**Figure 7 : Affiche de Santé Publique France vulgarisant le mécanisme  
d'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques (7)**

Dans la Revue Annuelle de Microbiologie, Hughes et Andersson décrivent que pour toute population bactérienne qui subit une sélection, la probabilité qu'une bactérie résistante devienne majoritaire dépend de plusieurs facteurs : le taux de mutation générant une bactérie résistante, la taille de la population subissant la sélection, le niveau de résistance de la bactérie résistante, et la taille de la population qui résulte de la sélection et qui produit de nouvelles infections.(18)



## 6) Quelques bactéries multirésistantes en France

Les BMR ou Bactéries MultiRésistantes sont des bactéries qui conjuguent différentes résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, les bactéries ne sont alors plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique, on parle de la résistance à plus de 3 familles d'antibiotiques différentes.

Nous allons développer ici les 2 principales bactéries multirésistantes que l'on retrouve en Europe : le SARM ou *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et l'E-BLSE ou entérobactérie productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu.

D'autres bactéries multirésistantes sont surveillées en France devant le risque de santé publique qu'elles représentent, notamment *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides, *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant, ABRI (*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème).

### a) *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : SARM

C'est un staphylocoque, une bactérie cocci à gram +, groupé en amas, il est résistant à la méticilline, une pénicilline semi-synthétique. Il a été découvert et étudié en 1961 en Grande-Bretagne.(19) Cette résistance a été observée seulement 2 ans après l'introduction de cette pénicilline en 1959.

Il fut observé dans les laboratoires où les cultures ont été incubées à 30°C, les souches initiales de SARM étaient résistantes de manière « hétérogène », c'est à dire résistantes à une température égale ou inférieure à 30°C. Par la suite, les souches ont acquis une résistance « homogène », la résistance était observée à 30°C ainsi qu'à 37°C.

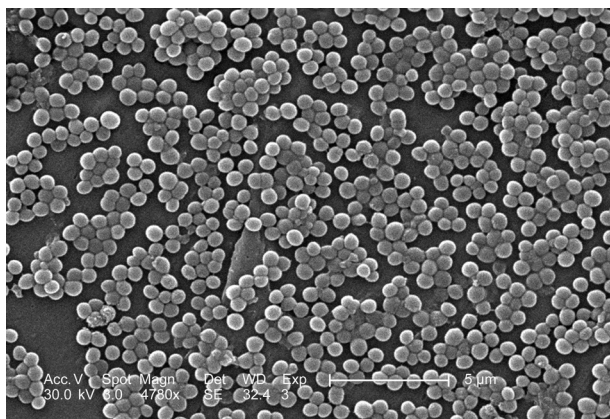


Figure 8 : Image de SARM au microscope électronique à balayage. (20)



Les infections à SARM sont généralement plus graves et avec une mortalité plus élevée qu'avec les staphylocoques sensibles à la méticilline (SASM). On retrouve le SARM dans diverses infections comme celles de la peau, des tissus mous, des os, des articulations, sur les infections associées aux cathéters à demeure et aux prothèses. On le retrouve souvent dans les infections post-opératoires et il peut parfois engendrer des complications telles que la septicémie ou le choc septique.(21)

Le SARM est l'une des premières bactéries multirésistantes retrouvée en Europe. La présence d'infections à SARM dans le milieu hospitalier a questionné les pratiques d'hygiène. Cela a permis de développer la prévention pour réduire les transmissions croisées, l'hygiène des mains stricte et la friction hydro-alcoolique dans le but de réduire sa prévalence.

La mise en place de ces mesures a effectivement diminué la prévalence du SARM dans le milieu hospitalier en France à partir des années 2000 comme le montre l'ECDC ou European Centre for Disease Prevention and Control.(22)

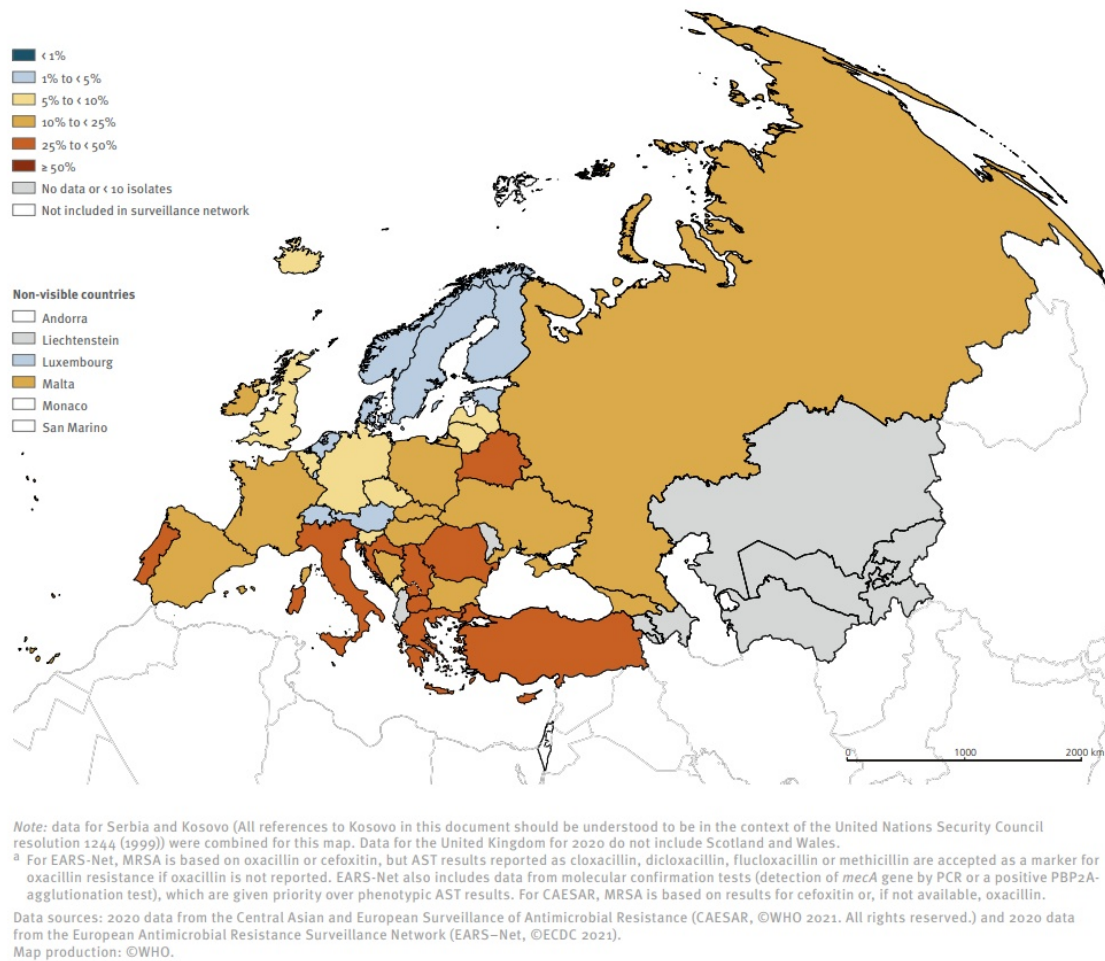
Comme le montre la carte ci-contre (Figure 9), la prévalence des bactériémies à SARM est très hétérogène en Europe en 2022, 9 des 40 pays européens ayant fourni des données présentaient un pourcentage de SARM inférieur à 5 % tandis que 10 pays sur les 40 présentaient un pourcentage de SARM supérieur à 25 %. A noter qu'une décroissance du pourcentage de SARM en Europe a été observée de 2016 à 2020, avec un pourcentage global d'isolats avec un phénotype résistant passant de 19,3 % en 2016 à 16,7 % en 2020, comme l'explique le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC).

L'article de Stapelton et Taylor (23) décrit les mécanismes à l'origine de la résistance des SARM à la méticilline :

- La production d'une bêta-lactamase hydrolysant la méticilline.
- L'expression d'une forme modifiée de la PLP2 (Protéine de Liaison à la Pénicilline), pour laquelle l'affinité de liaison à la pénicilline est plus faible.
- L'expression d'une PLP étrangère : la PLP2a. Elle est résistante à l'action de la méticilline. Sa synthèse qui est normalement maintenue à bas niveau peut

être augmentée en cas de mutation dans les gènes régulateurs de son expression.

On note que le SARM présente couramment d'autres résistances, la plus fréquente des résistances retrouvées est celle aux fluoroquinolones. (24)



**Figure 9 : Carte représentant le pourcentage d'isolats invasifs de *S.aureus* résistant à la méticilline par pays en 2020 (24)**

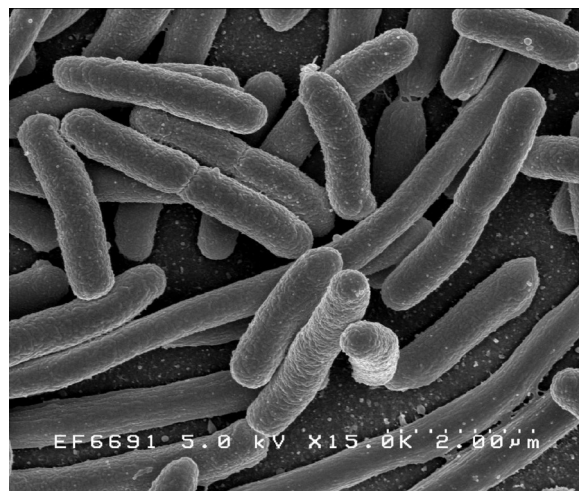
L'EDCD recense que certains pays réalisent des contrôles de la présence de SARM dans le bétail, les aliments et les animaux destinés à l'alimentation. En effet les SARM présents dans le bétail (SARM-LA, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline Livestock Associated, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline associé à l'élevage) ou l'alimentation présente un risque de zoonose. On répertorie en 2013 des cas de contaminations humaines de SARM-LA, cela particulièrement dans les zones à forte densité de bétail et chez les personnes en contact fréquent avec le bétail comme les éleveurs. Une enquête rétrospective a été menée par le groupe d'étude européen du SARM-LA humaine auprès de 28 laboratoires régionaux

et nationaux de référence dans 27 pays de l'Union Européenne. 17 des 19 pays disposant de données de typage ont rapporté l'identification de SARM-LA.(25)

En 2014, on rapporte la mort de 4 personnes atteintes d'une infection à SARM provenant du bétail au Danemark.(26) La gestion du risque des SARM du bétail est donc un point important pour limiter leur transmission à l'humain.

**b) Entérobactérie productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu : E-BLSE**

EBLSE ou entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu sont des bacilles gram négatif, elles sont commensales du tube digestif. Cela regroupe plusieurs espèces de bactéries : *Eschericia coli* (Figure 10), *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter*, *Salmonella sp*, *Yersinia ss*, *Shigella* ... Le réservoir des E-BLSE est dans le tube digestif humain ou animal. Elles ne survivent que quelques heures dans l'environnement extérieur. Les patients colonisés représentent donc le réservoir principal.



**Figure 10 : Image de *E.coli* au microscope électronique à balayage. (27)**

Les  $\beta$ -lactamases sont des enzymes qui sont produites par les bactéries. Elles leur confèrent une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines de 3ème génération (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime...). Dans la majorité des cas, les  $\beta$ -lactamases sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam. Il existe différents types de  $\beta$ -lactamases, on retrouve celles de type sérine respectivement les classes A, C et D de la classification de Ambler. Et celles de type métallo-enzymes à type zinc : la

classe B de la classification de Ambler. (28) La classification de Ambler est une classification moléculaire.

On retrouve donc divers niveaux de résistance des  $\beta$ -lactamases selon les antibiotiques auxquels les entérobactéries vont devenir résistantes (Tableau 2).

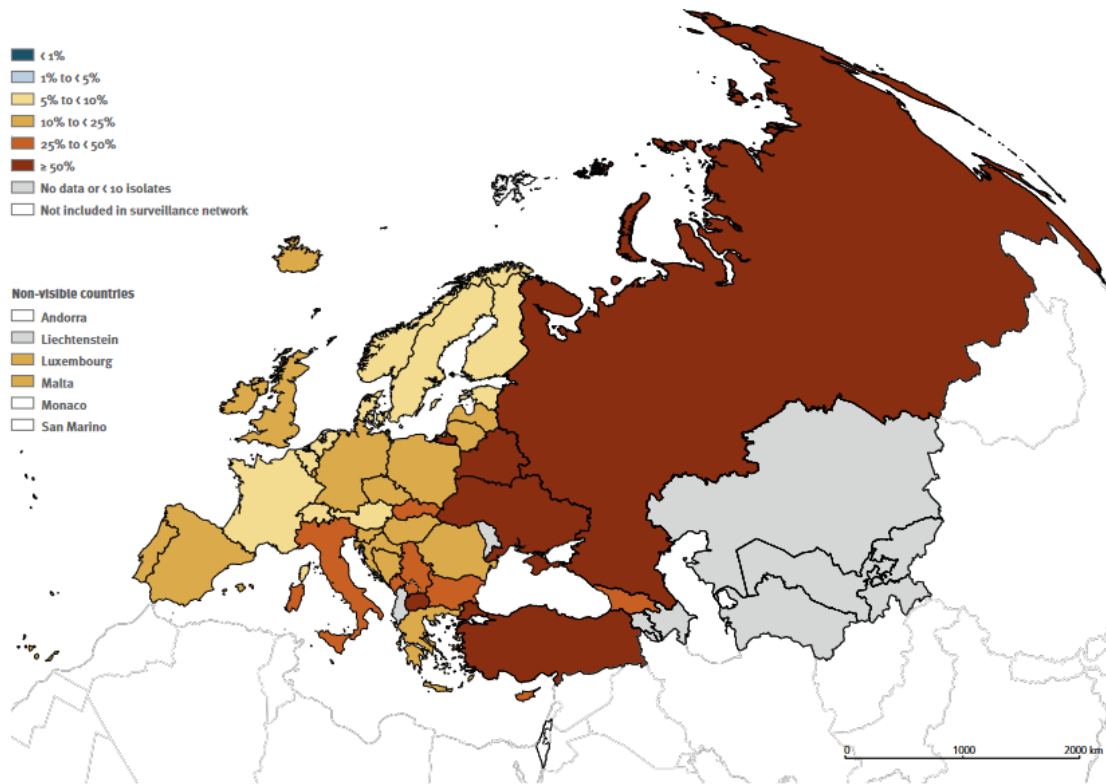
Classe de $\beta$ -lactamase	Type de $\beta$ -lactamase	Antibiotiques ciblés
<b>Classe A</b>	Type serine : Plasmidiques à large spectre	Céphalosporines 3ème génération Pénicillines Monobactames
<b>Classe B</b>	Métallo-enzyme : nécessite des ions Zinc pour être active	Pénicillines Céphalosporines Carbapénèmes
<b>Classe C</b>	Type sérine : Céphalosporinase	Pénicillines Céphalosporines
<b>Classe D</b>	Type sérine	Isoxazolylpénicillines : oxacilline, cloxaciline.

**Tableau 2 : Tableau des différents types de  $\beta$ -lactamases (29)**

Comme le décrit Zahar et al. dans son article sur la diffusion communautaire des E-BLSE, jusque les années 2000, la présence des E-BLSE était limitée au système hospitalier, et plus spécifiquement dans les services à risque : unités de soins intensifs et services de gériatrie. C'est au début des années 2000 que la diffusion communautaire des E-BLSE a commencé. On observe depuis une augmentation de cette diffusion et du nombre de cas d'infections à E-BLSE en ville. (30)

Sur la carte ci-dessous (Figure 11), on peut voir que la prévalence des *E.coli* résistants aux céphalosporines de 3ème génération divise l'Europe en 2 zones : les pays montrant les plus bas pourcentages (de 5 % à moins de 10%) d'isolats résistants en 2020 qui représentent 10 des 40 pays ayant fourni des données. Ces pays sont situés majoritairement du côté ouest de l'Europe.

D'un autre côté, les pays ayant montré les taux les plus hauts avec plus de 50 % de prévalence sont retrouvés majoritairement à l'est de l'Europe, comme on peut l'observer sur la carte ci-dessous.(24)

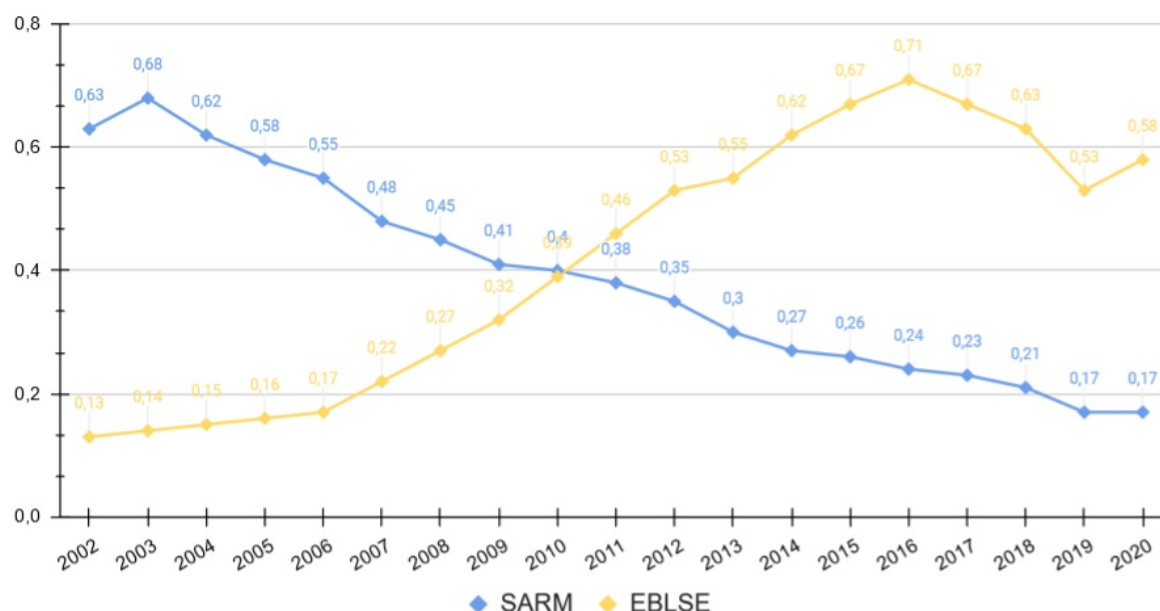


Note: data for Serbia and Kosovo (All references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2020 do not include Scotland and Wales.  
 Data sources: 2020 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved.) and 2020 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021).  
 Map production: ©WHO.

**Figure 11 : Carte représentant le pourcentage d'isolats invasifs d'*Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de 3ème génération (cefotaxime/ceftriaxone/ ceftazidime) par pays en 2020 (21)**

Comme le montre le graphique ci-dessous (Figure 12), des années 2002 à 2018 la présence d'*E.coli* résistant était en nette progression, avec une augmentation plus marquée de 2002 à 2012 comme montré dans le graphique ci-dessous. Une tendance à la baisse est montrée sur la période de 2016 à 2020. Le rapport de Santé Publique France indique cependant que les efforts pour réduire la présence des résistances aux antibiotiques sont encore à poursuivre.

Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH (densité d'incidence globale par année) entre 2002 et 2020



**Figure 12 : Graphique présentant la densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 jours d'hospitalisation, dans les établissements français participant à l'étude SPARES en 2002 et 2020 (31)**

## 7) Bactéries Hautement Résistantes émergentes : BHRé

Les BHRé ou Bactéries Hautement Résistantes Émergentes sont des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques. Le bulletin épidémiologique hebdomadaire de 2008 montre la différence entre les BMR, comme les SARM et les E-BLSE déjà largement implantés, et les BHRé d'apparition récente. Cela représente un enjeu dans le contrôle de leur propagation.(32) En 2022, la diffusion des BHRé en France est sporadique ou épidémique limitée mais elle reste inquiétante au niveau mondial.

La transmission des BHRé se fait de manière manuportée, ainsi que par le matériel et l'environnement. Les BHRé font donc l'objet de mesures de précaution et de lutte supplémentaires par rapport aux BMR évoquées auparavant. La lutte contre les BHRé repose principalement sur la détection des patients porteurs et sur les actions pour éviter la transmission de la BHRé à d'autres patients. On retrouve deux BHRé principales : les ERG (ou ERV) qui sont les *Enterococcus* résistants aux

glycopeptides (ou ERV pour *Enterococcus* résistants à la vancomycine) et les EPC qui sont les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production d'une carbapénémase.

**a) Enterococcus résistants aux glycopeptides : ERG**

ERG ou *Enterococcus* résistants aux glycopeptides est un entérocoque, cocci gram positive, aérobie facultative, catalase négative et évoluant à des températures allant de 10 à 45 °C. Elles peuvent survivre jusqu'à 30 minutes à 60°C. Toutes ces caractéristiques lui confèrent une grande résistance dans l'environnement où elles peuvent survivre jusqu'à une semaine. On la retrouve comme bactérie commensale du tube digestif chez l'homme et l'animal ainsi que dans l'environnement : le sol, l'eau, les aliments tels que les produits laitiers et carnés. Plus de 50 espèces d'entérocoques différentes ont été décrites. Dans un rapport, le Haut Conseil de la Santé Publique nomme les principales espèces d'entérocoques retrouvées dans un contexte infectieux comme *Enterococcus faecalis* (Figure 13) pour 80 % des infections et *Enterococcus faecium* pour 20 % des infections.(33)

Les ERG possèdent une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques comme aux aminoglycosides, à l'amoxicilline ou à l'ampicilline dûe à la présence de bêta-lactamase et aux glycopeptides. Le mécanisme des résistances acquises des ERG est porté par les gènes Van (Tableau 3) qui permettent aux bactéries de synthétiser des précurseurs modifiés du peptidoglycane cible de l'antibiotique. Cette modification de la cible entraîne une diminution de l'affinité de la vancomycine pour celui-ci.(32)



**Figure 13 : Image de *Enterococcus faecalis* au microscope électronique à balayage. (34)**



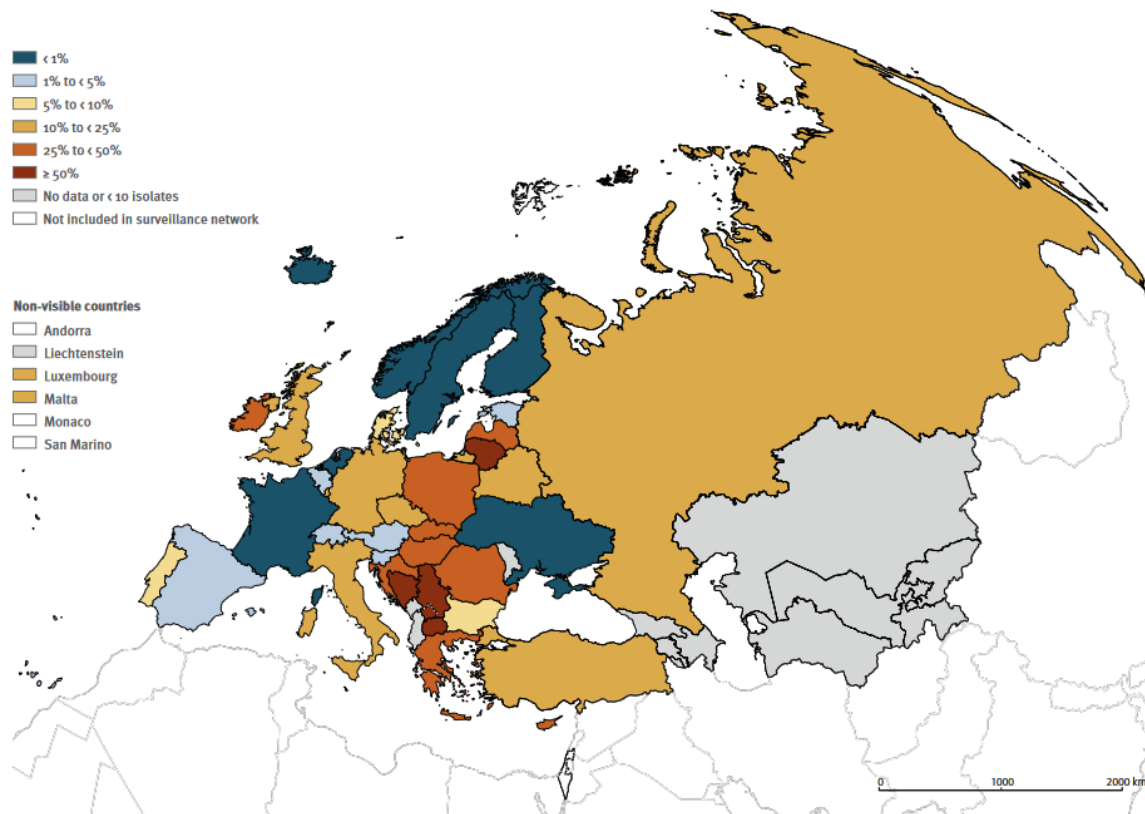
Pour le gène de résistance le plus fréquent, VanA, le mécanisme passe par la modification du lipide II non réticulé en modifiant son acide aminé terminal : de D-Ala-D-Ala à D-Ala-D-Lac. Le lipide II non réticulé est un élément de la couche de peptidoglycane de la bactérie à laquelle se lie la vancomycine pour compromettre l'intégrité de l'enveloppe cellulaire. La modification va entraîner l'impossibilité de liaison de la vancomycine au Lipide II comme décrit l'article de Stogios et Savtchenko. (35)

Gène de résistance	Fréquence	Localisation	Antibiotiques auquel il est résistant
VanA	+++	Transposon, donc transférable	Résistance de haut niveau à la vancomycine/ teicoplanine
VanB	+	Transposon, donc transférable	Résistance à la vancomycine Sensibilité in vitro à la teicoplanine
VanC	Rare	Chromosomique	En partie résistant à la vancomycine

**Tableau 3 : Tableau des caractéristiques des gènes les plus fréquents de résistance aux glycopeptides chez les ERG (32)**

Cette bactérie est peu pathogène et opportuniste, on la retrouve dans un contexte infectieux principalement chez des patients fragilisés et hospitalisés. Les infections qu'elle produit sont potentiellement mortelles et graves, on retrouve principalement des infections urinaires, des septicémies, des péritonites et des endocardites. Elle fut caractérisée la première fois en 1988 en Angleterre et s'est rapidement diffusée dans le monde entier.(36) On observe à partir de la fin des années 80 et du début des années 90 une large diffusion des ERG aux États-Unis et une multiplication par 20 du pourcentage d'entérocoques résistants associés à des infections nosocomiales.(37)





Note: data for Serbia and Kosovo (All references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2020 do not include Scotland and Wales.  
 Data sources: 2020 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved.) and 2020 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021).  
 Map production: ©WHO.

**Figure 14 : Carte représentant le pourcentage d’isolats invasifs de *E. faecium* résistant à la vancomycine par pays en 2020 (24)**

La présence de *E. faecium* résistant à la vancomycine en Europe est considérablement hétérogène et montre une grande disparité (Figure 14). On retrouve 7 des 38 pays qui ont fourni des données ayant un taux de prévalence inférieur à 1% tandis que plusieurs pays de l’Europe de l’Est présentent un taux supérieur à 50% (Bosnie-Herzégovine, Lituanie, Macédoine du Nord et Serbie). Comme pour les *E. coli* résistants aux céphalosporines de 3ème génération un gradient est-ouest est observable.(24)

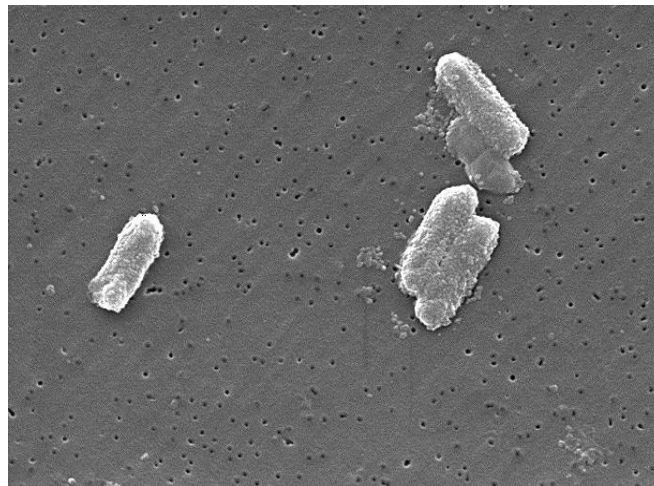
On retrouve aussi les ERV chez les animaux. L’apparition de la résistance dans le règne animal est en partie attribuée à l’utilisation généralisée d’avoparcine, un antibiotique utilisé comme promoteur de croissance en Europe dans les années 1990. L’avoparcine a été interdit en Europe à partir de 1998. En comparaison, les pays n’ayant jamais utilisé l’avoparcine n’ont pas signalé d’ERV chez les animaux

avant 2008. (38) Au début des années 1990, Guerin et al. réalisent une étude de dépistage des ERV sur des volontaires sains du sud-est de la France. Les résultats nous montrent un portage sain d'ERV pour 10 % de la population étudiée.(39) Le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) note la diminution, depuis cette date, de la prévalence de portage des ERV chez les volontaires sains.(32).

**b) Entérobactéries productrices de carbapénémases : EPC**

Les EPC ou entérobactéries productrices de carbapénémases, sont des bacilles gram négatifs. Les carbapénémases sont actuellement les bêta-lactamines au spectre d'action le plus large. Comme les ERG, leur réservoir est dans la flore commensale du tube digestif humain et animal ainsi que dans l'environnement : eau, aliments, surfaces. Elle possède une grande capacité de résistance dans l'environnement. Les EPC sont responsables d'infections nosocomiales et principalement d'infections respiratoires, urinaires et de septicémies. Leur transmission est croisée et peut être indirecte par l'environnement contaminé.

Les EPC regroupent plusieurs espèces de bactéries dont les principales sont *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterbacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii* (Figure 15) et *Proteus mirabilis*.



**Figure 15 : Image de *Citrobacter freundii* au microscope électronique à balayage.(40)**

Le mécanisme de résistance des EPC peut être de 2 types : par une bêta-lactamase/ céphalosporinase combinée à des mutations structurelles (diminution de la perméabilité membranaire ou altération de porines), ou par la production d'une carbapénémase qui est une bêta-lactamase avec une forte activité hydrolytique vis à vis des carbapénèmes.(41)

Santé Publique France note une grande variabilité de la prévalence des EPC entre les différents pays. Les KPC (*Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémases) sont majoritaires en Italie ou en Grèce tandis que les souches productrices d'OXA-48 sont majoritaires en Turquie, Roumanie, Malte et Europe de l'Ouest (France, Belgique, Espagne). OXA-48 est une enzyme oxacillinase 48 est une bêta-lactamase de la classe D de la classification de Ambler, elle a été observée pour la première fois en 2001 sur une souche de *Klebsiella pneumoniae*. En 2010, on la retrouvait chez de multiples souches : *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* complex, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter freundii* et sur tous les continents.(42)

De 2012 à 2019, le Centre National de Référence « résistances aux antibiotiques » ou CNR de Bicêtre, note une augmentation du nombre d'EPC recensé passant de moins de 500 à plus de 3000.(43)

## **8) Consommation des antibiotiques**

La consommation des antibiotiques est un paramètre sur lequel on peut agir dans la lutte contre l'antibiorésistance. L'ANSM publie la 7ème édition de son rapport sur la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020.(44)

L'évaluation de la consommation des antibiotiques se base sur la DDJ ou Dose Définie Journalière. Elle représente la posologie moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale chez un adulte de 70 kg. La DDJ est rapportée à 1000 jours d'hospitalisation complète pour le milieu hospitalier ou à 1000 habitants pour la médecine de ville. La DDJ est avant tout un étalon de mesure qui permet des comparaisons internationales. Elle retire les difficultés de comparaison dues aux différents dosages et conditionnements des pays.

Comme chaque indicateur, la DDJ a des limites, elle ne permet pas de renseigner le nombre de personnes exposées pendant la période, elle ne prend pas en compte le type de population exposée (pédiatrique ou adulte) et elle n'est ni une dose recommandée, ni une dose utilisée ou prescrite. Il est donc pertinent pour effectuer des comparaisons spatio-temporelles entre l'exposition aux antibiotiques et le taux de résistance.(45)

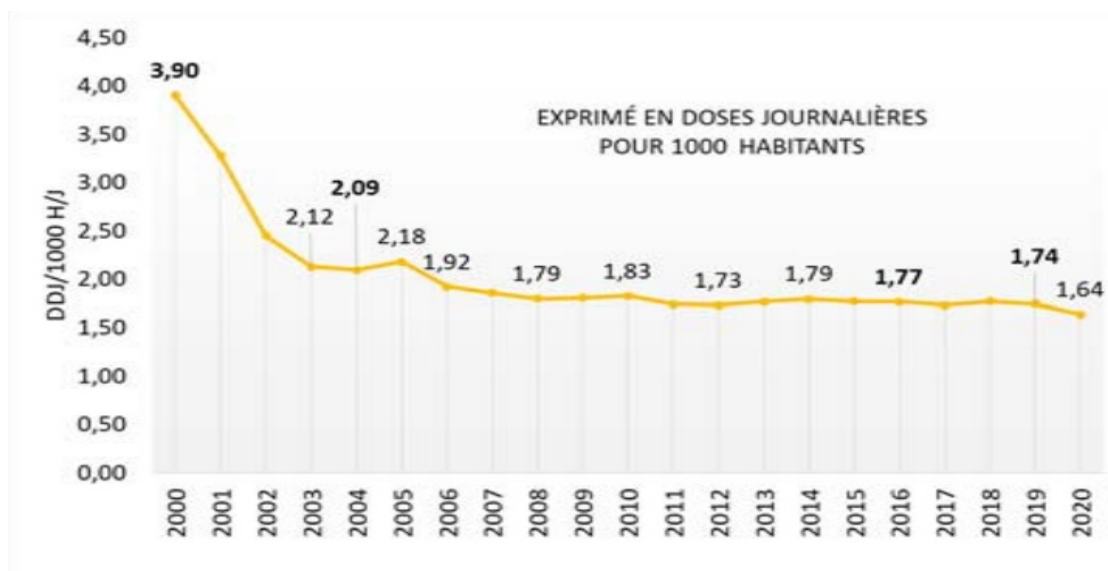
D'autres indicateurs sont aussi utilisés pour évaluer les évolutions de la consommation comme le nombre de boîtes vendues ou le nombre de prescriptions.

#### a) **Consommation entre 2000 et 2020**

Les premières campagnes de santé publique françaises et le premier plan d'alerte national ont permis dès le début des années 2000 une baisse de la consommation des antibiotiques. Cette baisse s'est poursuivie pendant les 20 années suivantes avec des périodes plus marquées que d'autres, comme notamment entre 2000 et 2004 ainsi qu'entre 2016 et 2019 (Chiffre en noir sur la Figure 16). Cette consommation dans la médecine de ville est passée de 28,7 à 23,3 DDJ/1000 habitants/jour ou DDJ/1000H/J soit une baisse de 19 % sur la période examinée.

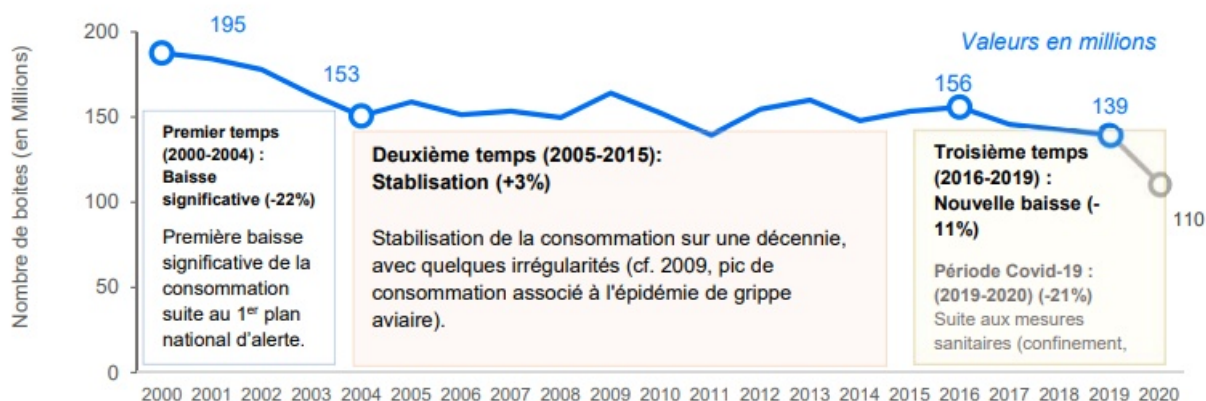


**Figure 16 : Graphique de l'évolution de la consommation des antibiotiques en ville en France en 2000 et 2019 en DDJ/1000H/J (44)**



**Figure 17 : Graphique de l'évolution de la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier en France en 2000 et 2019 en DDJ/1000H/J (44)**

En nombre de boîtes, de 2000 à 2019 la baisse se confirme passant de 195 à 139 millions de boîtes vendues.



**Figure 18 : Graphique de l'évolution de la consommation des antibiotiques en ville et en milieu hospitalier en France entre 2000 et 2019 en nombre de boîte (44)**

Au niveau européen, la France fait partie des pays les plus consommateurs d'antibiotique. La moyenne européenne en 2019 étant de 19,4 DDJ/1000 H/J encore inférieure à la moyenne française de 23,1 DDJ/1000 H/J.

**b) 2020, une année particulière**

L'année 2020 a été marquée par la pandémie de COVID19. Cette pandémie a engendré la mise en place de mesures exceptionnelles : confinement, baisse des contacts sociaux, port du masque obligatoire dans les lieux publics et mesures d'hygiène accrues. Elles ont eu de multiples conséquences dont une baisse de l'accès aux prestations de santé et une baisse de la circulation des maladies contagieuses.(46)

Ces mesures ont engendré moins de malades, moins de consultations médicales pour des syndromes infectieux et donc par répercussion une baisse de la prescription d'anti-infectieux. La plus grande baisse a été observée entre le 6 et le 12 avril 2020, atteignant les -38 % soit une baisse de 820 000 boîtes comparativement à la même semaine de 2019 comme le soulignait le rapport EPI-PHARE.(44)

La consommation moyenne de 2020 a été évaluée à 20,3 DDJ/1000 H/J en France. En ville, la baisse de la consommation entre 2019 et 2020 (-19,9%) équivaut à celle entre 2000 et 2019 (-18,6%). Les spécialistes espèrent que cette baisse exceptionnelle pourra avoir un impact durable sur la consommation d'antibiotique.

**c) Antibiotiques et médecine vétérinaire**

Une autre problématique de l'antibiorésistance est la consommation d'antibiotique en médecine vétérinaire. L'ANSES ou Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation et de l'Environnement et du travail est chargée de la surveillance de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire, elle mène cette mission à l'aide du réseau Résapath (Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) qui analyse des antibiogrammes fournis par des laboratoires partenaires. Il est important de se pencher sur cette problématique qui impacte directement la médecine humaine avec, par exemple, le risque de transmission de bactéries résistantes par l'alimentation.(47)

L'étude de la consommation d'antibiotique sur l'année de 2020, ainsi que dans la médecine vétérinaire a fait émerger de nouvelles stratégies de lutte contre l'antibiorésistance : la préservation des antibiotiques par la baisse des infections dans les élevages et l'application du concept de One Health/une seule santé qui sera détaillé plus loin. (48,49)

## **9) Résistance et voyages**

Dans un article de Ruppé et al. publié en 2015, les chercheurs relèvent que 50,9 % des voyageurs ayant effectué un voyage dans une région tropicale ont acquis une entérobactérie multirésistante.(50) Ce risque de colonisation est augmenté en fonction du continent de voyage, de la survenue d'une gastro-entérite et de la prise d'antibiotiques sur place.

Les voyages dans les pays possédant une forte proportion de bactéries multirésistantes augmentent la circulation de ces mêmes bactéries à l'échelle mondiale.

### 3. Mesures de lutte contre l'antibiorésistance

Les mesures de lutte contre l'antibiorésistance reposent sur diverses actions que l'on peut classer 3 grands principes que sont :

- La surveillance que ce soit des cas d'antibiorésistance, la remontée des données correspondantes ou la surveillance de la dispensation des antibiotiques
- Les actions allant de la réalisation de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) pour l'angine et la bandelette urinaire (BU) aux différents conseils pouvant être donnés aux patients, les actions peuvent être menées à de nombreux niveaux
- La formation des différents professionnels de santé, en ville comme à l'hôpital

Dans cette partie, nous allons aborder les 3 grands axes et décrire la contribution que peut y apporter le pharmacien.

#### 1) Surveillance

La surveillance de l'antibiorésistance permet de quantifier des indicateurs : l'évolution des résistances de chaque bactérie pour chaque antibiotique, la proportion des bactéries sur le territoire français ainsi que dans le monde, la consommation d'antibiotique dans les établissements de santé ainsi qu'en ville. Les indicateurs sont indispensables pour comprendre les stratégies de lutte à adopter. On distingue 3 secteurs pour les observations effectuées : les établissements de santé, les établissements médicaux sociaux et la médecine de ville.

Cette surveillance en France repose sur différentes instances. La première dès 1997 est l'Observatoire National de l'Épidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques ou ONERBA.(51) Nous allons ici détailler le fonctionnement de plusieurs de ces structures.

##### **a) Observatoire National de l'Épidémiologie et de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques : ONERBA**

L'ONERBA est un observatoire constitué de chercheurs et scientifiques dans le domaine de l'antibiorésistance dont les missions sont de rassembler les informations



disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes, de faire une analyse de ces données et d'effectuer une comparaison aux autres pays ; de mettre en place des études pour recueillir des informations qui ne seraient pas disponibles ; de collaborer avec des autorités sanitaires et les sociétés savantes et de leur communiquer des données ; ainsi que de publier du contenu sur l'antibiorésistance par le biais de présentations et de publications scientifiques.

L'ONERBA publie des rapports annuels sur leur site Internet.(52) Ces rapports se basent sur des données fournies par différents laboratoires : les laboratoires d'analyse médicale de ville, hospitaliers et vétérinaires, ainsi que les Centre Nationaux de Référence ou CNR.



**Figure 19 : Logo de l'ONERBA (51)**

Dans leur rapport annuel, ils détaillent pour chaque bactérie les niveaux de résistance et leur évolution au fil des années en séparant les données de la ville et de l'hôpital.

Sur leur site Internet, on retrouve un outil nommé BIGDATA.(53) Il permet en sélectionnant une année, une bactérie, et un antibiotique d'obtenir les CMI des souches analysées, le diamètre d'inhibition en millimètre et le pourcentage de souche de l'espèce sensible à l'antibiotique.

***b) Centre Nationaux de Référence : CNR***

Les Centres Nationaux de Référence sont des centres experts et de recours, ce sont des laboratoires localisés au sein des établissements publics ou privés de santé, d'enseignement et de recherche. Ils sont nommés pour 5 ans par le ministre chargé

de la santé sur proposition de Santé Publique France, après un appel à candidature et évaluation de ces derniers par un comité d'expert. (54)



**Figure 20 : Logo du CNR résistances aux antibiotiques (55)**

Le CNR de la résistance aux antibiotiques est composé de 4 laboratoires : celui du CHU de Besançon, du CHU de Rennes, de l'Hôpital Bicêtre et du CHU de Clermont-Ferrand.(55)

Ses missions consistent en la détection et la caractérisation des mécanismes émergents de résistances aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, les entérobacterales et les Entérocoques. Il va mettre à disposition des arbres décisionnels pour le repérage phénotypique des souches suspectes pour permettre leur adressage au CNR et va diffuser des recommandations pour la détection et l'identification des principaux mécanismes émergents en France. L'envoi des souches au CNR permet d'établir des cartes des résistances sur le territoire français. (56)

Il est en collaboration avec les réseaux nationaux et régionaux de surveillance des résistances.

**c) Santé publique France et la mission Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Établissement de Santé : la mission SPARES**

Santé Publique France est aussi un acteur majeur de la surveillance de l'antibiorésistance avec le Centre de Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIAS) du Grand Est. Leurs observations portent sur les établissements de santé avec la mission Surveillance et Prévention de l'Antibiorésistance en Établissement de Santé (SPARES). La collecte de leurs données de la mission repose sur une

déclaration via l'outil ConsoRes par les équipes opérationnelles d'hygiène (EOH) des établissements volontaires.(57)



**Figure 21 : Logo de SPARES (57)**

La première partie de la mission SPARES permet de surveiller la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé. Cette surveillance sur base sur la DDJ ou Dose Définie Journalière permet de suivre la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale chez un adulte de 70 kg. La DDJ est rapportée à 1000 jours d'hospitalisation complète ou à 1000 habitants.

Le calcul des DDJ annuelles pour chaque type de service hospitalier permet de voir leur évolution au cours du temps. A partir de ces données, elle évalue les habitudes de prescription des différents services hospitaliers ainsi que la prise en compte des recommandations. Par exemple, les chiffres ont montré la forte réduction de la consommation des fluoroquinolones passant de 34,6 DDJ/1000 JH en 2017 à 29,3 DDJ/1000JH en 2020 suite à une grande communication sur les effets indésirables de ceux-ci (tendinopathie, photosensibilisation, allongement du QT) par les instances de santé et dans les journaux professionnels. (58,59)

La deuxième partie de la mission porte sur la surveillance des bactéries résistantes. Elle repose sur les analyses de prélèvements lors de séjours hospitaliers pour les établissements volontaires participants. Elle permet d'observer l'évolution en fonction de différents paramètres comme le type de prélèvement (urine, hémoculture, prélèvement respiratoire ...) le type d'activité clinique (chirurgie, gynécologie obstétrique, pédiatrie, réanimation ...).

Ces 2 parties sont développées dans les rapports annuels (58). Ils rassemblent les informations de plus de 1 700 établissements ce qui permet de donner une vision

assez large de la consommation des antibiotiques ainsi que de l'évolution des résistances bactériennes dans les établissements de santé.

La missions SPARES va mener des audits et de la prévention dans ses différents établissements. On retrouve plusieurs campagnes menées depuis 2018.

En 2018-2019, elle mène « audit de gestion des excréta : politique d'établissement et moyens mis à disposition » (60). Les excréta sont les substances rejetées hors de l'organisme, consistant principalement en déchets de la nutrition et du métabolisme (fèces, urines, sueur, matières sébacées, gaz carbonique ...) (61). La gestion de ses excréta dans les établissements de santé représente un enjeu important car ils représentent un réservoir important de micro organismes avec une capacité de dissémination élevée. La lutte contre l'antibiorésistance passe aussi par les moyens alloués à la gestion des excréta comme les sacs vomitoires, les urinals, et les protège bassines mis en place par les structures.

En 2020-2021, elle lance un « audit sur la prévention de la transmission croisée BHRé » ou «Eva-BHRé » qui permet aux établissements ayant hospitalisé un patient porteur d'une BHRé d'auto-évaluer leur maîtrise de la transmission croisée et ainsi évaluer les points nécessitant des améliorations. (62)

En 2022-2023, une action est menée sur « L'évaluation des pratiques de prévention du péril fécal », les résultats ne sont pas encore disponibles.

#### **d) Équipe Opérationnelle d'Hygiène : EOH**

L'EOH est une équipe pluri-professionnelle composée d'un pharmacien et/ou médecin hygiéniste, et d'infirmiers hygiénistes. L'équipe prend place dans les établissements de santé comme les hôpitaux et les cliniques, et peut aussi agir dans les EHPAD. Elle va coordonner la gestion du risque infectieux, mener les différents audits, enquêtes et actions proposés par les instances nationales ou régionales, comme cité dans les parties précédentes. Elle va aussi promouvoir la formation, élaborer des protocoles en accord avec les recommandations nationales et internationales et être sollicitée pour tous conseils ou investigations relatives aux questions d'hygiène. Elle a été créé lors du premier plan gouvernemental de lutte contre les infections nosocomiales de 1994, même si l'objectif premier de ces équipes est de contrôler les

mesures d'hygiène dans les établissements de santé et non l'antibiorésistance, le sujet est néanmoins déjà évoqué dans ce premier plan.(63)

J'ai eu l'opportunité de réaliser un stage hospitalier dans le service EOH du Groupement des Hôpitaux de l'institut catholique de Lille (GHICL). L'EOH est composée d'un pharmacien et d'un médecin hygiéniste, de 3 infirmières hygiénistes, d'une secrétaire. L'équipe se déploie principalement sur 3 établissements : l'hôpital Saint Philibert, l'hôpital Saint Vincent de Paul ainsi que les EHPAD rattachés au GHICL.

Lors de ce stage, j'ai pu participer à leurs différentes missions comme la mise à jour de fiche de protocole, à la remontée de donnée de terrain pour les audits nationaux, ainsi qu'à différentes formations et réunions.

Les formations touchent tous les professionnels des établissements, on retrouve la formation sur les précautions d'hygiène des professionnels de santé nouvellement recrutés par le GHICL, la formation des professionnels autour de sujets définis et des actualités. L'équipe a aussi une mission de formation à l'université catholique de Lille avec les formations des futurs professionnels de santé sur l'hygiène dans les métiers de la santé.

Des actions concrètes sont menées sur le terrain. On peut citer l'animation de la semaine de l'hygiène des mains par des stands d'autoévaluation avec une « boîte à coucou », des affiches et des discussions avec les équipes autour de ce sujet.

Le fonctionnement de la « boîte à coucou » consiste à frictionner un gel hydro-alcoolique (GHA) dans lequel a été ajoutée une molécule phosphorescente. Les mains sont ensuite introduites dans la boîte qui contient une lumière ultraviolette. Une petite lucarne permet de visualiser les mains dans la boîte. La lumière ultraviolette révèle les zones où le GHA a été insuffisamment appliquée.



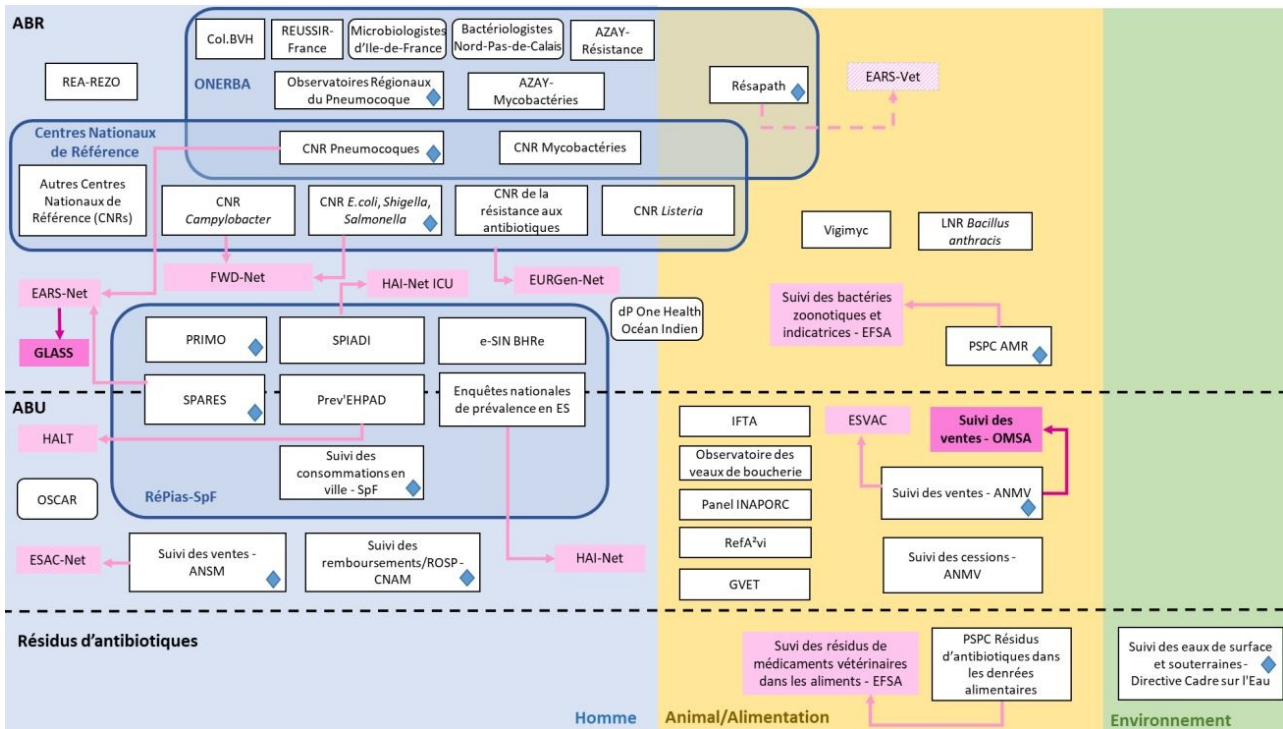
**Figure 22 : Boite à coucou et image de main dans la boîte après friction au GHA (64)**

Sur le terrain, en plus des animations, l'équipe se déplace dans les services et surveille la mise en place des protocoles. Par exemple la mise en place d'affichage sur la chambre d'un patient colonisé par une BMR, la mise en place de chariot d'hygiène contenant le matériel nécessaire (GHA et équipement de protection individuel EPI comme des masques ou des tabliers) devant les chambres concernées. Le respect des protocoles et des affichages permet aux professionnels de santé d'avoir recours aux mesures d'hygiène adéquates et adaptées à chaque situation.

**e) Approche One Health/Une seule santé**

L'approche One Health est un concept qui pense la santé avec l'interaction entre celle des animaux, des Hommes et de leur environnement, de l'échelle nationale à internationale. (49,65) Les interactions entre ses 3 principes reflètent l'importance de l'échange et de la communication entre les différents programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques. L'approche One Health est promue par l'OMS, et un programme européen conjoint a été lancé dès 2018. Ce programme européen considère l'antibiorésistance comme thématique prioritaire. (66) Dans une article de

juin 2023, Collineau et al. ont cartographié les interactions entre les différentes missions et instances françaises.(67) (Figure 23)



**Figure 23 : Cartographie des programmes existants de surveillance de l'antibiorésistance, de l'utilisation des antibiotiques et des résidus d'antibiotiques chez l'homme, l'animal/l'alimentation et l'environnement en France en 2021.(67)**

## 2) Actions

Des actions concrètes sont mises en place afin de veiller au bon usage des antibiotiques et donc à limiter l'apparition de résistance aux antibiotiques.

Ces mesures sont variées et destinées à tous les professionnels rencontrés par le patient lors de son parcours de soin. Une des stratégies pour faire lutter contre l'antibiorésistance est d'utiliser des mesures d'hygiène et de prévention pour faire baisser le nombre d'infections et par conséquent le nombre de prescriptions et d'usage d'antibiotique.

**a) Protocoles d'hygiène**

On distingue plusieurs niveaux de protocoles d'hygiène qui sont appliqués dans le système hospitalier en fonction du type d'infection ou suspicion d'infection.

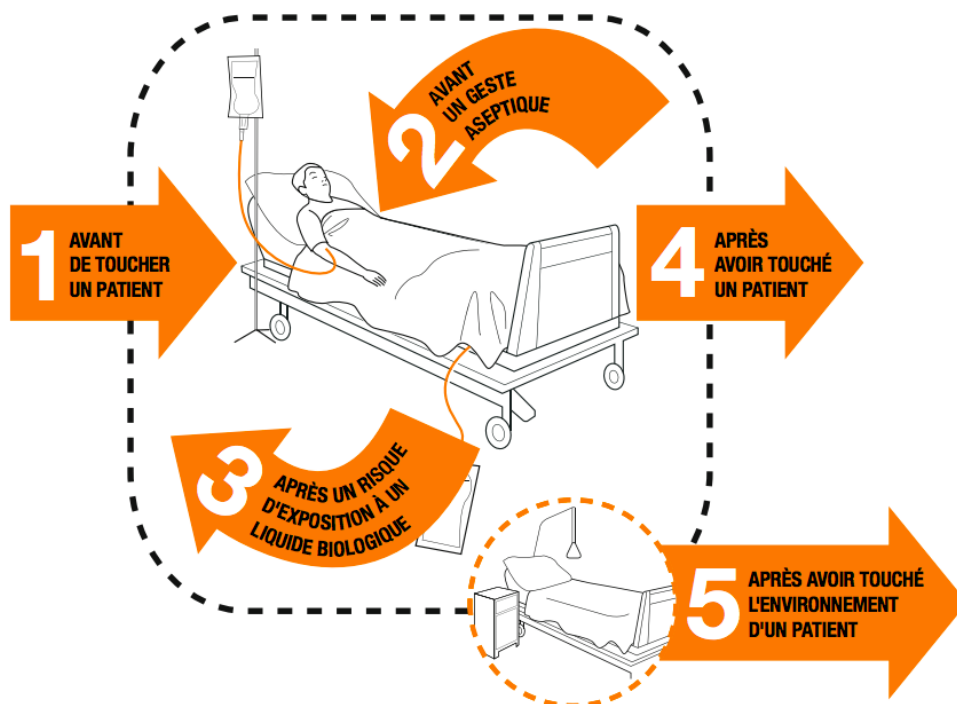
**a.1. Précautions standard**

Le Centers for Disease Control ou CDC a introduit dès 1985 les « précautions universelles » à suite à l'épidémie de Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et dans la transmission des virus par le sang. C'est en 1996 que les « précautions universelles » sont devenues les précautions standard car elles ont été généralisées à tous les patients. Les précautions ont évolué au cours du temps, avec par exemple l'ajout d'EPI comme les masques chirurgicaux pour prévenir les infections respiratoires suite à l'augmentation d'infection par des virus respiratoires.(68)

Elles sont indispensables pour prévenir le risque de transmission croisée des agents infectieux. Elles sont valables pour tous professionnels, pour tous soins, pour tous résidents ou patients et en tous lieux pour garantir la sécurité des soins.

Les précautions standard reposent sur plusieurs principes : premièrement l'hygiène des mains. Elle repose sur la désinfection des mains par une friction au GHA jusqu'au séchage complet des mains et le lavage au savon en cas de souillures visibles. L'OMS décrit les 5 moments de l'hygiène des mains : avant de toucher le patient et après le soin ou le contact avec le patient, juste avant un geste aseptique, après un contact avec des fluides biologiques ou avec l'environnement. (69)





**Figure 24 : Illustration de l'OMS sur les 5 moments de l'hygiène des mains (70)**

Les équipements de protection individuels ou EPI doivent être utilisés uniquement lorsqu'ils sont nécessaires. Les EPI principaux sont :

- **Le tablier** si le soin est mouillant ou souillant,
- **Les gants** lors d'un contact avec une muqueuse ou une peau lésée, s'il y a un risque de coupure ou de piqûre ou s'il y a un risque de contact avec des liquides biologiques,
- Ainsi que **le masque chirurgical** et **les lunettes de protection** lors de risque de projection ou d'aérosolisation.

Une mauvaise utilisation des EPI ou une utilisation des EPI lors de situations où ils ne sont pas nécessaires peut augmenter le risque de transmission croisée. Une étude de l'université de Cambridge montre que le port de gant est corrélé à une baisse du niveau de l'hygiène de mains.(71) Une autre étude réalisée à l'hôpital de Hong Kong, évaluant les techniques d'hygiène des mains lors d'acte de soin montre qu'un oubli de retrait des gants peut entraîner une contamination croisée.(72)

Les autres principes des précautions standard sont :

- **La gestion du linge et des déchets** du patient avec une évacuation au plus proche du lieu de soin dans un sac fermé, selon la filière adaptée.
- **La gestion des excréta** avec l'utilisation de lave-bassin et de sacs protecteurs, éviter toute manipulation à risque d'éclaboussure, proscrire les douchettes.
- **L'hygiène respiratoire** avec le port du masque chirurgical dès l'apparition de symptômes respiratoires. Cette mesure concerne autant le patient que le personnel de santé ou encore le visiteur.
- **La prévention des accidents d'exposition au sang (AES)** passant par le port d'EPI adaptés aux risques, de connaître le matériel et d'utiliser du matériel sécurisé. Une élimination des dispositifs médicaux piquants, coupants, tranchants immédiatement après utilisation dans un collecteur pour objets perforants. Il faut aussi connaître les conduites à tenir en cas d'AES.
- **Le bio-nettoyage** qui sont tous les procédés destinés à réduire la contamination biologique des surfaces. Il est composé du nettoyage, d'une évacuation des produits utilisés et des souillures ainsi que l'application d'un désinfectant.



**Figure 25 : Collecteur pour objets perforants (73)**

### a.2. Précautions complémentaires contact

Elles sont mises en place lorsque le patient présente une infection ou une colonisation connue ou suspectée par des agents pathogènes susceptibles de se transmettre de façon directe ou indirecte à l'environnement du patient.(74) Elles sont mises en place en complément des procédures standard.

Elles concernent autant les patients atteints de maladies contagieuses transmissibles comme la gale, la gastro entérite, la bronchiolite que les patients atteints de BMR ou BHRé à l'hôpital.

Les différentes mesures sont :

- **L'information du patient** par la remise de brochures explicatives et la communication entre les professionnels par la traçabilité des informations sur les logiciels.
- **La signalisation** par des affiches sur la chambre du patient ainsi que des alertes dans le dossier patient.
- Le patient doit être mis dans **une chambre individuelle** ou dans un secteur dédié, doit être soigné avec du matériel dédié ou du matériel à usage unique dans la mesure du possible.
- Les patients mis sous précautions complémentaires contacts, doivent être les derniers dans l'ordre des patients soignés, c'est le **principe de marche en avant**.
- **Le port d'EPI adaptés** comme le tablier en cas de contact avec le patient ou l'environnement de celui ci.
- **Le renforcement du bio-nettoyage** si le micro-organisme est virulent ou si une épidémie est constatée.

### a.3. Autres précautions complémentaires

**Les précautions complémentaires air** sont des mesures d'hygiène misent en place pour prévenir la transmission aéroportée par l'émission de particules fines. Elle sont mises en place lorsque des patients présentent des pathologies avec un risque de transmission aérienne comme la tuberculose, la varicelle ou encore la rougeole.

**Les précautions complémentaire gouttelettes** sont les mesures mises en place pour prévenir la transmission aéroportée par les gouttelettes infectieuses émises lors de la toux, les éternuements ou la parole. Elles concernent les patients présentant une pathologie avec risque de contamination par les gouttelettes excrétées comme avec la grippe, la coqueluche, l'infection à méningocoque, ou encore la bronchiolite à Virus Respiratoire Syncytial.

Ces mesures consistent en un isolement du patient, l'utilisation d'EPI renforcée avec le port du masque chirurgical ou FFP2 par le patient et le professionnel de santé, l'aération régulière de la chambre, la fermeture systématique de la porte de la chambre du patient et la limitation des visites. (74)

#### a.4. Précaution d'hygiène pour le patient en médecine de ville

Ces règles d'hygiène doivent être appliquées même en dehors des établissements de santé lors de chaque geste médical. Les professionnels de santé de ville sont au premier plan pour former les patients. Que ce soit lorsque ceux-ci sont amenés à réaliser des actes médicaux (soin de plaie, injection de médicaments, application d'un capteur de mesure du glucose en continu ...) ou pour prévenir des infections lorsque ce sont des patients fragiles (port du masque dans les lieux publics ou les transports en commun, lavage des mains, hygiène rigoureuse ...)

### **b) Test Rapide d'Orientation Diagnostic angine : TROD**

#### b.1. Contexte

L'angine est un motif fréquent de consultation chez le médecin. La majorité des angines sont virales (environ 60 à 75 % des cas) et causée par différents virus comme l'adénovirus, le coronavirus, l'entérovirus et l'Epstein-Barr virus. Pour les angines bactériennes, le streptocoque du groupe A représente l'agent pathogène majoritaire à l'origine des infections (environ 25 à 40 % des cas). Plus rarement on retrouve des angines causées par les streptocoques du groupe B, C, F et G. On retrouve fréquemment des antibiotiques prescrits inutilement lors d'angine virale.(75)

Dans l'optique de réduire la prescription d'antibiotique lors de consultations pour angine, l'Académie Nationale de Médecine communique à partir de 2003 sur la possibilité de réaliser des TROD angine dans les cabinets médicaux. Cette annonce

fait suite aux recommandations émises par la Société des Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPLIF) lors de la 10ème conférence de consensus en thérapeutique anti infectieuse en 1996. (76)

Le TROD angine est un test immuno-chromatographique qui est utilisé par les médecins et les pharmaciens pour détecter des antigènes du streptocoque A à partir d'un prélèvement pharyngé.

Pour développer au maximum les TROD angine et pour une prise en charge optimale du patient, l'avenant 18 de la convention nationale pharmaceutique est signé permettant le remboursement de la réalisation d'un TROD pour le diagnostic des angines à streptocoques du groupe A chez les patients de plus de 10 ans à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2021. (77) Cet acte était réalisable depuis l'arrêté du 1<sup>er</sup> août 2016 mais non pris en charge. (78)

En pratique à l'officine, deux situations pouvant aboutir à un TROD angine sont possibles. Soit le patient présentant des symptômes se présente spontanément à l'officine et est pris en charge par le pharmacien après une évaluation de son éligibilité, soit il se présente à l'officine avec une ordonnance conditionnelle faite par le médecin.

Une ordonnance conditionnelle est une ordonnance avec prescription d'un antibiotique et ajoute la mention « Si TROD positif, sous 7 jours calendaires »(79)

### *b.2 Présentation spontanée du patient à l'officine*

Lorsque le patient se présentera spontanément à l'officine, il faudra vérifier son éligibilité. Les critères de non éligibilité du patient au TROD angine à l'officine sont (80) :

- Enfant de moins de 10 ans
- Tableau évocateur de rhino-pharyngite (rhume)
- Patient à risque d'immunodépression (Patient vivant avec le VIH, avec des traitements immunosuppresseurs, une corticothérapie au long court, et cancer sous chimiothérapie)
- Patiente enceinte fébrile (Température > 38°C)

- Patient > 70 ans et fébrile (Température > 38°C)
- Épisode similaire de mal de gorge traité récemment (< 1 mois) par antibiotique sur la base déclaratif du patient

Le pharmacien réalise ensuite le Score de Mac Isaac. Ce score permet de sélectionner les patients chez qui le TROD angine sera performant.

Score de Mac Isaac	Point
Température > 30°C	1
Absence de toux	1
Adénopathie(s) cervicale(s) antérieure(s) douloureuse(s)	1
Augmentation de volume ou exsudat amygdalien	1
Âge	
- 15 ans à 44 ans	0
- > 45 ans	-1

**Tableau 4 : Tableau récapitulatif du calcul sur score de Mac Isaac (81)**

- **Si le score est < à 2**, le score est en faveur d'une angine virale ou d'une rhinopharyngite virale.

Le conseil de prise en charge sera un traitement symptomatique avec une prise en charge de la douleur par des antipyrétiques/antalgiques comme le paracétamol à une posologie adaptée au poids du patient et la proposition d'antalgiques locaux comme par un collutoire ou des pastilles. Le patient pourra aussi effectuer un lavage nasal à l'eau de mer ou au sérum physiologique. L'évolution de la pathologie sera spontanée vers la guérison en environ 7 à 12 jours, la toux pouvant persister jusque 3 semaines. Une ordonnance de non prescription d'antibiotique pourra lui être remis. (Annexe 1)

- **Si le score est > ou = à 2**, le pharmacien pourra réaliser le TROD angine.

Pour la réalisation du TROD angine, le pharmacien emmènera le patient dans la salle de confidentialité. Il installe le patient, se lave les mains, prépare le matériel (Figure 26 ci-dessous) et revêtira des équipements de protection : masque chirurgical, gants adaptés. Juste avant le prélèvement, une observation de la gorge pourra confirmer que son aspect est compatible avec une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée.



**Figure 26 : Matériel du kit pour la réalisation du TROD angine (82)**

Il demande au patient de relever la tête, d'ouvrir la bouche, de tirer la langue et de dire « aaah » pour éviter le réflexe nauséux. Avec une petite lampe, il repère les zones de prélèvements et va utiliser l'écouvillon prévu pour le test pour écouvillonner la ou les amygdales atteintes ou les piliers du voile du palais.

Il faudra éviter de toucher la langue, ou les autres parois de la bouche pour ne pas propager l'agent pathogène ou faire de faux négatif. L'écouvillon sera ensuite introduit dans le tube d'extraction rempli au préalable de réactif A et B comme indiqué dans la notice du test utilisé. Après avoir tourné l'écouvillon dans le tube, on

le retirera et on introduira la bandelette de test. La lecture du résultat se fera après le temps recommandé par le fabricant du test.

- Si le résultat du test est **positif**, il y a une forte probabilité pour que l'angine du patient soit à SGA, une consultation médicale et une prescription d'antibiotique sont indiquées.
- Si le résultat du test est **négatif**, il y a une forte probabilité pour qu'un traitement par antibiotique ne soit pas nécessaire. Le pharmacien pourra alors proposer un traitement symptomatique pour la douleur et les différents symptômes du patient. Il pourra aussi lui remettre une ordonnance de non prescription d'antibiotique (Annexe 1).

### b.3 Ordonnance conditionnelle

Dans le cas de l'ordonnance conditionnelle, le patient arrivera au comptoir avec une ordonnance avec prescription d'un antibiotique et la mention « Si TROD positif, sous 7 jours calendaires ». Cette ordonnance prévue par le décret n°2021-1631(83) et l'arrêté du 13 décembre 2021 (84) permet au pharmacien, à la demande du prescripteur une délivrance d'antibiotique après la réalisation d'un TROD angine. Cette ordonnance est valable 7 jours après la rédaction.

L'arrêté liste les antibiotiques qui sont possibles pour l'ordonnance conditionnelle : amoxicilline, céfuroxime axétil, cefpodoxime, azithromycine, clarithromycine et josamycine.

Depuis le 7 novembre 2023, un arrêté permet de réaliser le TROD angine sur ordonnance conditionnelle chez l'enfant dès 3 ans, contre 10 ans auparavant (85).

### b. 4 Limites du TROD angine

Le TROD angine est un bon outil, mais il présente des limites. La revue Cochrane présente une revue d'article sur la performance des tests pour le diagnostic de l'angine streptococcique chez l'enfant (86). Cette revue d'article porte sur un total de 101 121 enfants en comparant les tests de diagnostic rapide pour les pharyngites à SGA avec une culture d'un prélèvement de gorge sur des boîtes de pétri contenant une gélose au sang. La sensibilité moyenne des TROD angine était de 86 % et la spécificité moyenne était de 95 %, avec une forte variabilité des résultats en fonction



des différents tests. Il conclut que le test ne doit pas être utilisé comme seul examen pour écarter les infections à SGA, le praticien devra prendre en compte le contexte épidémiologique. Pour s'assurer que le professionnel de santé utilise des tests avec des performances hautes, l'ANSM publie chaque année un rapport sur la sensibilité et la spécificité des tests mis sur le marché en France. (87)

Il faudra faire effectuer les tests par du personnel formé, car un prélèvement non conforme augmente le risque de résultat faux négatif. Le prélèvement doit avoir lieu dans un local adapté, notamment ayant une possibilité d'aération après la réalisation du test, dans de nombreuses officines les locaux ne sont pas adaptés.

Quant au déploiement des TROD angine, le moniteur des pharmaciens note qu'en 2022 seuls 3 000 pharmacies ont réalisé des TROD angine sur les 20 318 en France.(88,89)

Les raisons évoquées sont l'arrivée de la pandémie de COVID 19 pendant laquelle les pharmaciens n'ont plus eu le droit de réaliser des TROD angine par non connaissance des bonnes mesures pour se protéger d'une contamination par le COVID19 lors de la réalisation du prélèvement.(90,91)

Une autre raison concerne la rémunération des TROD angine en officine qui est jugée « pas adéquate » comme expliqué par le président de l'Union des Syndicats Pharmaceutiques de France (USPO) ce qui pourrait expliquer en partie le peu de recours au TROD.(88)

Dans un même temps, l'adhésion des médecins à l'ordonnance conditionnelle ne semble pas acquise. Dans la thèse d'exercice du Dr Barrois en 2023, il montre que plus de la moitié des médecins généralistes picards interrogés pensent que l'ordonnance conditionnelle n'est peu ou pas applicable dans le quotidien, et qu'elle n'apportera pas quelque chose de positif dans leur pratique.(n=116)(92) En 2021, les médecins ont commandé 1,2 millions de TROD angine, selon les chiffres de l'Assurance maladie, mais aucun chiffre récent concernant leur utilisation ne semble disponible.

Le TROD angine est donc un outil dont l'utilisation peut encore être développée pour éviter une utilisation des antibiotiques lorsqu'ils ne sont pas nécessaires. Ce développement passe par la formation des professionnels et notamment une formation lors du cursus de pharmacie pour tous les futurs pharmaciens officinaux.

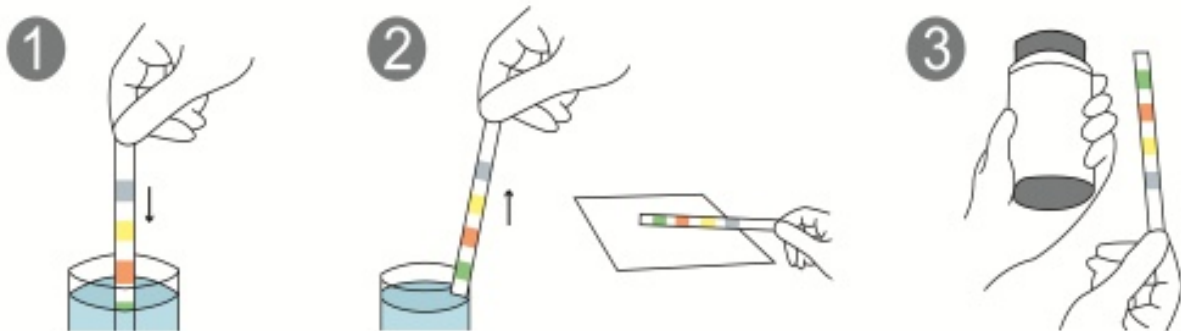
### c) **Bandelette Urinaire : BU**

#### c.1. Contexte

La cystite est une infection bactérienne de la vessie, elle est le plus souvent due à *E.coli* et est plus fréquente chez la femme.

La bandelette urinaire réactive est un dispositif médical de diagnostic *in vitro* qui permettent de détecter et mesurer certains éléments présents dans l'urine par réaction colorimétrique. La BU va permettre un examen qualitatif des urines en permettant par exemple de déterminer la présence de nitrites et de leucocytes dans les urines. La lecture de la bandelette urinaire se fait soit par lecture visuelle avec un code couleur soit avec un dispositif électronique pour les dispositifs les plus chers.

La présence de leucocytes, ou leucocyturie, permet de caractériser s'il y a une inflammation vésicale. La présence de nitrites, ou nitriturie, est le résultat de la transformation des nitrates présents dans les urines en nitrites par les bactéries Gram négatif. Il suffit qu'un seul des 2 paramètres soit positif pour que la BU soit considérée comme positive.(93)



**Figure 27 : Schéma simplifié de l'utilisation d'une bandelette urinaire (94)**

Depuis le 28 novembre 2023, des arrêtés ont encadré la réalisation d'un test urinaire en pharmacie d'officine pour le dépistage de la cystite non compliquée chez la femme. (95,96)

La mise en place du dispositif de BU dans les officines va permettre d'éviter la délivrance d'antibiotique aux patientes ne présentant pas une cystite mais simplement une gêne urinaire.

Deux conditions de prise en charge au comptoir sont possibles : la présentation spontanée de la patiente au comptoir ou l'ordonnance conditionnelle.

### c.2. Présentation spontanée du patient à l'officine

Lorsque la patiente se présente de manière spontanée à l'officine, il faudra vérifier son éligibilité à la réalisation d'une BU. La patiente doit être une femme entre 16 à 65 ans, présentant certains symptômes parmi les brûlures mictionnelles, la dysurie, la pollakiurie et les mictions impérieuses.

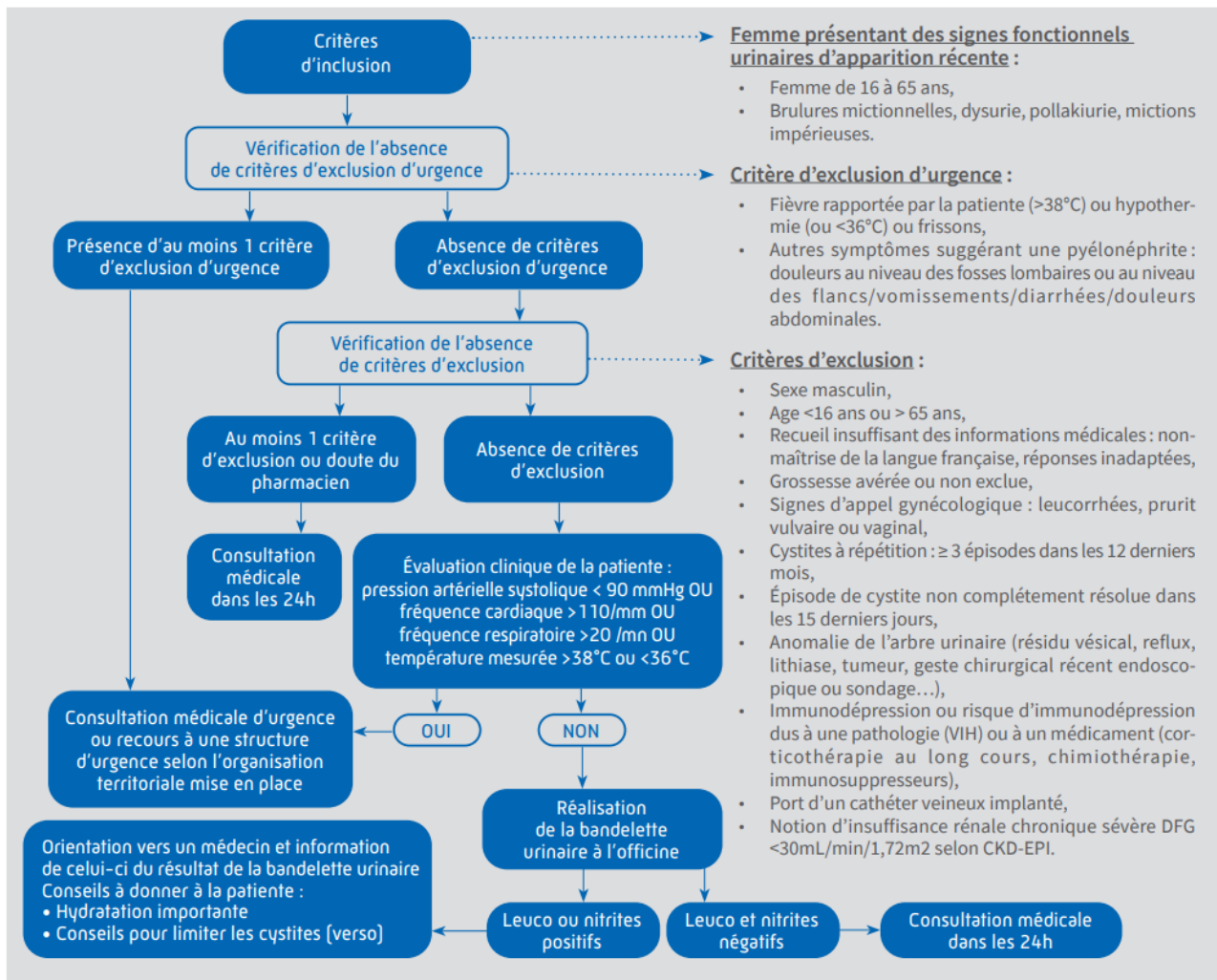
Il faudra vérifier les critères d'exclusion qui orienteront vers le médecin traitant :

- **Une fièvre** rapportée par la patient ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) , **une hypothermie** ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ) ou **un frisson** qui sont des urgences médicales
- Ou des **symptômes suggérant une pyélonéphrite** : douleurs de fosses lombaires ou des flancs, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales qui sont des urgences médicales
- **Une grossesse** avérée ou non exclue
- Des **signes d'appels gynécologiques** : une leucorrhées, un prurit vulvaire ou vaginal
- Des **cystites à répétition** : plus de 3 épisodes de cystite dans les 12 derniers mois
- Un **épisode de cystite non résolu** dans les 15 derniers jours
- Une **anomalie de l'arbre urinaire**
- Une immunodépression ou risque d'immunodépression
- Port d'un cathéter veineux implanté
- Notion d'**insuffisance rénale chronique sévère** avec un DFG inférieur à 30 mL/min/1,72m<sup>2</sup>

Ces différents critères vont permettre d'exclure par exemple une infection plus grave comme une pyélonéphrite.

En cas de présence de critère d'exclusion, le pharmacien devra orienter la patiente vers le médecin généraliste. Au contraire, si la patiente ne présente pas de critère d'exclusion, le pharmacien pour procéder à l'évaluation clinique de la patiente avec la vérification des normes de la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire ainsi que la température.

Si l'évaluation est correcte le pharmacien pourra réaliser la bandelette urinaire à l'officine, dans le cas contraire il devra orienter la patiente vers un médecin. Comme décrit dans l'arbre décisionnel de la Figure 28.



**Figure 28 : Arbre décisionnel de la prise en charge des infections urinaires non compliquées de la femme au comptoir (97)**

Pour la réalisation de la bandelette urinaire, il sera important de respecter les règles de conservation et d'utilisation pour que le résultat soit interprétable. La bandelette doit être conservée dans son emballage d'origine, dans un endroit sec, avec une température entre 15 et 30°C, celle-ci étant sensible à la chaleur, l'humidité et la lumière.

Juste avant le prélèvement, la patiente devra effectuer un lavage des mains au savon et on devra lui donner un récipient sec et propre, rincé à l'eau claire.

Pour le prélèvement, la patiente devra recueillir le deuxième jet d'urine, l'urine récoltée doit idéalement avoir stagnée dans la vessie environ 4 heures. L'analyse doit avoir lieu le plus rapidement après avoir recueilli l'urine. Le pharmacien lit ensuite le résultat :

- Si le résultat est **positif**, le pharmacien pourra orienter la patiente vers un médecin ou une sage femme pour se faire prescrire un antibiotique.
- Si le résultat est **négatif**, le pharmacien pourra avec une forte probabilité exclure une colonisation urinaire bactérienne et donner des conseils à la patiente ainsi qu'un traitement symptomatique :
  - Boire suffisamment d'eau et de liquides non alcoolisés
  - Éviter de se retenir d'uriner
  - Lorsque la patiente urine, vider la vessie complètement et ensuite s'essuyer d'avant en arrière
  - Ne pas prendre de douche vaginale et éviter les produits d'hygiène intime parfumés, les bains moussants
  - Uriner après chaque rapport sexuel
  - Éviter la constipation
  - Préférer les sous-vêtement en coton et éviter les pantalons moulants
  - Prise en charge de la douleur par du paracétamol en fonction du poids de la patiente et phloroglucinol pour les spasmes des voies urinaires.

### c.3. Ordonnance conditionnelle

Comme pour l'ordonnance conditionnelle pour les TROD angine, la patiente se présentera avec une ordonnance avec une prescription d'un antibiotique et la mention « Si BU positive ». Cette ordonnance est prévue par l'arrêté du 28 novembre 2023. L'arrêté précise les 2 antibiotiques pour lesquels la délivrance est possible par ordonnance conditionnelle : la fosfomycine trométamol et la pivmecillinam. (96)

Si le résultat de la BU réalisé en officine est positif, le pharmacien pourra délivrer l'antibiotique.

### c.4. Limite de la BU

Cette nouvelle mission proposée récemment aux pharmaciens a été accueillie de manière mitigée. Elle demande notamment à chaque pharmacie de disposer de toilettes réservés pour la patientèle, ce qui n'est pas le cas partout. Une autre

contrainte est que le prélèvement en officine permet difficilement de récolter les urines du matin qui auront stagné longtemps dans la vessie, les patientes présentant une pollakiurie et les officines ouvrant généralement entre 8 et 9h.

La Revue Prescrire, dans un article de 2019, souligne que la bandelette urinaire est utile dans le cas où les symptômes ne sont pas francs ou font douter de l'origine urinaire de l'infection. Lorsque les symptômes sont évocateurs, son emploi n'est pas forcément utile.(98) Ce dernier cas de figure n'est pas envisagé dans le protocole, indiquant que toutes les patientes présentant des symptômes compatibles avec une infection urinaire simple doivent réaliser l'examen de la bandelette urinaire.

Il est aussi important d'avoir en tête que les BU qui détecte les leucocytes et les nitrites faites en officine ont pour objectif de montrer une absence de colonisation urinaire et non une preuve de colonisation urinaire. Dans une étude rétrospective menée sur 8587 patients en 2017 à Sao Paulo, Dimenes Marques et al. ont déterminé si le test de dépistage par bandelette urinaire détectant les nitrites et leucocytes peut être utilisé pour prédire les résultats de la culture d'urine. Ils ont à partir de ces analyses effectués les calculs de la spécificité et de la sensibilité des tests.

Test	VPP	VPN	Sensibilité	Spécificité
Nitrite	89 %	87 %	28 %	99 %
Leucocyte	51 %	95 %	79 %	84 %
Nitrite et Leucocyte combinés	53 %	96 %	82 %	99 %

**Tableau 5 : Caractéristiques des bandelettes urinaires extraites de l'étude rétrospective de 2017 de Dimenes Marques et al.(99)**

Cette étude montre l'intérêt d'analyser les 2 paramètres plutôt qu'un seul. Elle montre aussi qu'un résultat négatif aux tests est un bon prédicteur d'une culture d'urine stérile et donc d'une absence d'infection urinaire. (99)

La mise en place de la bandelette urinaire pourra permettre dans certains cas, la non prescription d'antibiotique.

**d) Sites d'aide à la prescription**

**c.1 Antibioclic**

Antibioclic est un outil d'aide à la décision thérapeutique en antibiothérapie, elle est destinée aux médecins de premiers recours. Il se base sur les recommandations des sociétés savantes françaises ou des recommandations nationales. Il a été élaboré par un comité d'expert constitué de cliniciens et d'enseignants universitaires : généralistes, infectiologues et médecins en santé publique. Il est financé par la SPLIF, le Collège de la Médecine Générale et le Collège National des Généralistes Enseignants. (100)



**ANTIBIOCLIC**

**Figure 29 : Logo d'Antibioclic (100)**

Les sources utilisées par Antibioclic sont variées et les plus actuelles possibles. On retrouve l'ANSM, AFSSAPS et HAS, les sociétés savantes françaises comme le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, la SPLIF, le Pilly un ouvrage de référence du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales par exemple.

Antibioclic permet, en choisissant le domaine anatomique de l'infection et la pathologie, d'obtenir les recommandations de traitement par antibiotique. Il peut être utilisé tout autant par le médecin pour prescrire que pour le pharmacien pour délivrer.

**c.2 Dentibiotic**

Dentibiotic est un outil d'aide à la prescription pour les chirurgiens dentistes, il propose les recommandations pour la prescription, le calcul de la posologie des traitements pour les enfants. Il a été élaboré par une association en se basant sur les recommandations de l'ANSM, de la Société Française de Chirurgie Orale, et de la

SPLIF. Cet outils est financé par l'URPS Auvergne Rhône-Alpes, l'URPS Bourgogne Franche Comté et l'URPS Provence Alpe Côte d'Azur.

Dentibiotic permet à tous professionnels de connaître les antibiothérapies curatives et préventives recommandées dans les infections dentaires.(101)



**Figure 30 : Logo Dentibiotic (101)**

### c.3 Antibiogilar

Antibiogilar est une application et un site internet créé par GILAR, le groupe d'infectiologie et de lutte contre l'antibiorésistance des Hauts de France. C'est une aide à la prescription des antibiotiques et des antifongiques et vise à offrir aux différents professionnels de santé une information de qualité pour améliorer la prise en charge des maladies infectieuses. Elle propose aussi des protocoles de soins pour limiter la transmission des agents infectieux et les IAS. Elle se base sur le Pilly, les recommandations des sociétés savantes, les agences de l'état et l'analyse de publications récentes. Antibiogilar se destine plutôt aux médecins hospitaliers mais peut être utilisé par tous les professionnels de santé. (102)

### c.4. Autres outils complémentaires

Les outils de choix des antibiotiques ne prennent pas en compte la totalité des paramètres du patient. Le site AbxBMI permet par exemple d'adapter la posologie de l'antibiotique pour les personnes en situation d'obésité.(103)

Le site GPR permet lui de calculer la posologie de l'antibiotique en fonction de la fonction rénale chez le patient insuffisant rénal.(104)

Ces outils sont utiles pour éviter les concentrations d'antibiotique non adaptées chez des patients particuliers.



#### c.4 Limite des outils d'aide à la prescription

Ces outils sont trois outils parmi de nombreux actuellement développés. Ils sont d'une grande aide dans la prescription des antibiotiques par les professionnels de santé. Ils présentent néanmoins des limites.

Une des limites est le manque d'actualisation des recommandations. Par exemple, les dernières recommandations de l'ANSM pour les antibiothérapies dentaires datent de juillet 2011.(105) Dans un article de 2017 portant sur une analyse des recommandations internationales, les auteurs ont conclu que la majorité des recommandations ne prennent pas en compte la résistance aux antibiotiques et le contexte de résistance dans le pays. (106)

Au comptoir, les outils d'aide à la prescription posent un autre problème, le pharmacien ne connaît pas le diagnostic exact du patient. Les seuls moyens de connaître le diagnostic du patient serait un note du prescripteur de l'ordonnance, ce qui est rare actuellement, ou que le patient lui communique son diagnostic, avec un risque d'erreur dans la transmission de l'information. Sans le diagnostic, il n'est pas possible ou très difficile d'utiliser les recommandations.

Un autre point est la connaissance de ces outils par les professionnels de santé et la communication autour de ces outils.

#### **e) Liste des antibiotiques critiques**

L'OMS a défini une liste des antibiotiques critiques, elle consiste en une liste des antibiotiques dont l'usage est particulièrement générateur de résistance bactérienne. Leur usage, en ville comme à l'hôpital, doit être surveillé. On essaiera de les utiliser en dernier recours.(107)

La classification des antibiotiques définit 3 catégories : d'importance critique, hautement important ou important. Elle repose sur plusieurs critères définis dans les rapports d'expertise régulièrement actualisés. (Annexe 3).

Les différents critères sont :

- **C1 ou critère 1** : La classe d'antibiotique est la seule ou quasiment la seule à permettre de traiter une infection humaine grave.

- **C2 ou critère 2** : La classe d'antibiotique est utilisée pour traiter des infections dues à des bactéries non humaines mais transmissibles à l'homme, ou des bactéries pouvant acquérir des gènes de résistance d'une source non humaine

- **P1 ou facteur de priorité 1** : La classe d'antibiotique est la seule ou quasiment la seule à pouvoir traiter une infection humaine grave, soit chez un grand nombre de patients, soit fréquente lors d'une hospitalisation.

- **P2 ou facteur de priorité 2** : Une utilisation très fréquente de la classe d'antibiotique en médecine humaine ou dans certains groupes à haut risque, cet usage fréquent augmentant le risque de sélection de résistance.

- **P3 ou facteur de priorité 3** : La classe d'antibiotique utilisée dans le traitement d'infection humaine pour lequel il existe une transmission fréquente de bactéries résistantes.

Cette classification permet d'obtenir une liste des antibiotiques les plus prioritaires. En 2018, ces antibiotiques étaient : les céphalosporines de 3ème, 4ème et 5ème générations, les glycopeptides, les macrolides, les kétolides, les polymyxines et les quinolones. Elle permet la priorisation des moyens et de la prévention.

En janvier 2022, la SPLIF effectue une actualisation de la liste des antibiotiques critiques en fonction des antibiotiques présents en France ainsi que des évolutions constatées dans la littérature scientifique et lors d'expériences menées dans d'autres pays comme le Royaume-Uni.(108) Cette actualisation permettra d'orienter les recommandations ainsi que la politique de bon usage des antibiotiques.

En ce qui concerne les antibiotiques de ville, la SPLIF définit les molécules à indication restreinte car ayant un impact plus important sur la résistance bactérienne.

On retrouve :

- L'amoxicilline/acide clavulanique

- Des céphalosporines : cefadroxil, céfaléxine, céfador, céfuroxime-axétil, céfixime, cefpodoxime-proxétil, céftriaxone.

- Des fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine

- Un macrolide : azithromycine

- Ainsi que d'autres antibiotiques dans différentes classes : acide fusidiques, thiamphénicol, rifabutine, rifampicine.

Dans le rapport sur la consommation des antibiotiques, l'ANSM a pu observer en ville une baisse de la part des antibiotiques dits « critiques » de 14 % de 2011 à 2021. Dans les établissements de santé, il n'y pas eu de baisse de la part des antibiotiques dits « critiques » mais celle-ci est restée stable à environ 2 % des antibiotiques prescrits. (44)

Il est important que tous les professionnels, dont les pharmaciens d'officine, aient connaissance des antibiotiques dits « critiques » pour limiter leur prescription aux situations cliniques où ils sont indiqués et lorsque aucune alternative n'est possible.

**f) Dossier pharmaceutique : DP**

Le dossier pharmaceutique est un dossier informatisé consultable par les pharmaciens, y compris ceux qui travaillent hôpital ou en clinique. Il recense tous les médicaments utilisés au cours des 12 derniers mois, qu'ils soient prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien. Il a pour objectif de limiter les interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses ou les redondances de traitements. (109,110)

Le dossier pharmaceutique est un service gratuit et n'est consultable qu'en présence de la carte vitale. Son ouverture est automatique depuis le 5 avril 2023 sauf opposition du bénéficiaire.

Le dossier pharmaceutique est un outil très utile dans la délivrance d'antibiotique. Sa consultation permet de déceler des situations d'usage non adéquat des antibiotiques.

Par exemple, l'observation de la délivrance fluoroquinolone lors des six derniers mois doit alerter le pharmacien lorsque le patient se présente avec une ordonnance avec une nouvelle prescription de fluoroquinolone. En effet, la SPLIF rappelle dans sa mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones qu'il ne faut pas traiter un patient de façon répétée avec des fluoroquinolones et de prendre en compte les prescriptions jusqu'à 6 mois avant, quelle que soit l'indication, cela étant un facteur important d'isolement de souches bactériennes résistantes.(111,112)

**g) Promotion de la santé publique**

La santé publique englobe l'ensemble des actions et des prescriptions destinées à préserver et à protéger la santé des citoyens, à l'échelon d'un groupe de population ou à celui du pays.(113)

La promotion de la santé publique doit être encouragée par tous les professionnels de santé. Le comptoir est l'endroit idéal pour aborder la santé publique lors de discussion avec le patient autour de son traitement et de sa maladie. Nous verrons ici quelles sont les actions de santé publique auxquelles le pharmacien peut contribuer. (114)

**g .1. Bon usage des antibiotiques et automédication**

Le bon usage des antibiotiques sont les pratiques permettant une utilisation optimale des antibiotiques, en permettant de traiter au mieux le patient, en préservant leur efficacité et en limitant les effets indésirables et leur impact sur l'environnement. Le pharmacien doit insister lors de la délivrance sur le respect des posologies et sur la durée de traitement. Elles doivent être respectées même si le patient se sent mieux. Le respect de ces règles de prises visent à éviter une concentration d'antibiotique sous efficace et un risque de sélection de bactéries résistantes. (115)

Les antibiotiques ont des effets indésirables fréquents comme des troubles digestifs. Il est important d'informer le patient quand il est nécessaire d'arrêter la prise de l'antibiotique lorsque celui ci présente des effets indésirables. Par exemple des troubles digestifs ne doivent pas entraîner l'arrêt de l'antibiotique. Une proposition d'Ultralevure ® contenant du *Saccharomyces Boulardii* pourra être faite en complément de l'antibiotique pour réduire cet effet indésirable comme l'explique la revue de 2010 de McFarland.(116) Au contraire, un effet indésirable de type douleur musculaire lors de la prise de fluoroquinolones doit entraîner un arrêt de l'antibiotique et une prise de contact avec le prescripteur.

Le bon usage des antibiotiques est aussi de les utiliser uniquement après un avis médical. Un sondage demandé par Sanofi ® à OpinionWay® en 2018 nous indique de 8 % des français interrogés ont pris des antibiotiques en automédication au cours des 2 années précédant le sondage. Le pharmacien pourra continuer d'informer de

patient sur l'automédication et notamment de ne pas y avoir recours avec les antibiotiques.(117)

Il pourra aussi rappeler au comptoir que de nombreuses pathologies ne nécessitent pas de prescription d'antibiotique comme le rhume, la grippe et la bronchite, et qu'un traitement symptomatique et une surveillance de l'état du patient sont suffisants.

### g.2. Cyclamed ®

Un autre conseil est de rappeler aux patients de rapporter les médicaments non utilisés, en particulier les antibiotiques. Le pharmacien pourra ainsi mettre les médicaments dans une filière de destruction adaptée appelée Cyclamed ®. (118) En plus d'éviter une automédication par des antibiotiques avec des restes d'anciens traitements pris dans l'armoire à pharmacie, cela évitera que des antibiotiques ne soient jetés dans la filière de déchets ménagers avec un risque de contamination des sols et des rivières lors des étapes de stockage et de destruction des déchets.



**Figure 31 : Campagne de tri des médicaments par Cyclamed ® (119)**

### g.3. Gestes simples de prévention primaire

La prévention primaire est l'ensemble des actes destinés à réduire l'incidence d'une maladie.(120) Le pharmacien pourra rappeler lors de son échange avec le patient quelques règles simples de prévention primaire.

La prévention des infections cutanées et manuportées passe par une bonne hygiène corporelle et une bonne hygiène des mains du patient. L'hygiène des mains doit avoir lieu à des moments clefs : lors du retour au domicile, après avoir été aux toilettes,

avant la préparation des repas ou avant de manger, avant de s'occuper d'une personne fragile (nourrisson, enfant, personne âgée, fragile ou immunodéprimée).

La prévention des infections bucco-dentaires passe par une hygiène dentaire correcte, un brossage des dents après chaque repas et un suivi par un dentiste régulier. La préparation des repas peut être abordée avec le respect de la chaîne du froid, la bonne cuisson des denrées alimentaires ...

Lorsqu'un patient présente des symptômes d'une pathologie infectieuse et donc un risque de contagion, un rappel des gestes pour prévenir la transmission de la pathologie pourra être effectué. Le patient devra éviter les lieux publics et préférer rester chez lui. Il pourra accentuer ses lavages de mains, porter un masque chirurgical dans les lieux publics ou en présence d'autres personnes, utiliser des mouchoirs à usage unique ainsi qu'aérer son domicile.(121)

La pandémie de COVID19 a normalisé le port du masque en public, très minoritaire auparavant. En 2022, la revue de Baier et al, montre que le port du masque réduit significativement la transmission de syndrome viral et d'infection respiratoire.(122) Le comptoir du pharmacien d'officine est le lieu idéal pour ancrer cette habitude de port du masque et rappeler aux patients de le porter lors de syndrome infectieux et de toux.

#### *g.4. Rappels vaccinaux*

La vaccination est l'administration d'un agent antigénique le vaccin, dans le but de stimuler le système immunitaire d'un organisme vivant afin d'y développer une immunité adaptative contre un agent infectieux.(123)

Depuis le 10 août 2023, les pharmaciens sont autorisés à prescrire et administrer les vaccins du calendrier vaccinal aux patients à partir de l'âge de onze ans, à l'exception des vaccins vivants atténués chez les personnes immunodéprimées.(124)

# 2024 Calendrier simplifié des vaccinations

Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons									6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +	
	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois								
BCG	■															
DTP		■		■		■				■	■		■	■		Tous les 10 ans
Coqueluche		■		■		■				■	■		■			
Hib		■		■		■										
Hépatite B		■		■		■										
Pneumocoque		■		■		■										
ROR								■	■							
Méningocoque C					■		■									
Rotavirus		■	■	■												
Méningocoque B			■		■		■									
HPV											■	■				
Grippe																Tous les ans
Covid-19																Tous les ans
Zona																

Figure 32 : Calendrier de vaccination simplifié 2024 (125)

La prescription est possible après que le pharmacien se soit formé spécifiquement. La mise en place de cette mesure s'ajoute au rôle important que joue le réseau officinal dans les campagnes de vaccination de grippe et de COVID19.(126)

Cette nouvelle mission de vaccination permettra d'augmenter la couverture vaccinale en collaboration avec les médecins et les infirmiers. Le pharmacien d'officine possédant l'avantage d'être le seul professionnel de santé de ville accessible sans rendez-vous et il dispose d'horaires d'ouverture souvent larges. Cette augmentation de la couverture vaccinale contribuera à faire baisser l'incidence des pathologies contagieuses bactériennes réduisant d'autant le recours aux antibiotiques. On pourra citer les pneumopathies et méningites à *Haemophilus influenzae* B, les méningites à méningocoque C, les pneumopathies et méningites à pneumocoques.

Par exemple, le rapport fait par Santé Publique France sur les infections invasives à pneumocoques montre que l'arrivée des vaccins, d'abord à 7 valences en 2003 puis à 13 valences en 2010, ont permis une baisse des taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques. L'incidence, tout âge confondu, passant de 8,9 pour 100

000 habitants en 1998 à 4,1 pour 100 000 habitants en 2021 en France.(127) La nouvelle mission de prescription et de vaccination du pharmacien pourra permettre d'améliorer la couverture vaccinale chez les adultes à risque d'infection à pneumocoque comme les malades chroniques ou les diabétiques.

#### *g.5 Prévention des Infections Sexuellement Transmissibles : IST*

Dans un communiqué de presse du 30 août 2016, l'OMS explique la préoccupation grandissante à propos de résistances aux antibiotiques de bactéries provoquant des IST. Elle cite notamment la chlamydia, la syphilis et la gonorrhée ; avec une inquiétude plus prononcée pour cette dernière, des souches multirésistantes ayant émergées récemment. (128)

Le pharmacien a un rôle à jouer dans la prévention des IST. Depuis le 1er janvier 2023, le pharmacien peut délivrer des préservatifs masculins de la marque Eden ® et Sortez couverts ! ® remboursés sans ordonnance médicale pour les moins de 26 ans, les bénéficiaires de l'aide médicale d'état et les ressortissants de l'union européenne. Le préservatif féminin Ormelle ® est lui aussi remboursé depuis le 9 janvier 2024 avec les mêmes conditions que pour le préservatif masculin. Cela permet aux plus jeunes ainsi qu'aux mineurs d'avoir accès à une contraception protégeant des IST en ôtant l'obstacle économique.(129) Des distributeurs de préservatifs peuvent aussi être disposés à l'extérieur des officines, permettant à toutes personnes d'en acheter quelle que soit l'heure.

Le pharmacien pourra aussi rappeler que certaines méthodes de contraception ne protègent pas des IST comme la pilule contraceptive, les spermicides vaginaux, ou encore les stérilets. Aujourd'hui les préservatifs masculins ou féminins restent les seuls moyens de contraception, lorsqu'ils sont bien utilisés, permettant de se protéger des IST.

#### *g.6 Conseils aux voyageurs*

Lorsque le voyageur se présentera au comptoir, le pharmacien pourra lui rappeler quelques règles d'hygiène alimentaire pour éviter la survenue d'une gastro entérite, un des facteurs aggravants le risque d'une colonisation par des BMR :



- Ne pas boire d'eau du robinet mais uniquement de l'eau embouteillée, si cela n'est pas possible le patient pourra utiliser des produits pour purifier l'eau
- Laver les aliments et les cuire à haute température
- Peler les fruits et légumes et éviter de les consommer crus
- Conserver les aliments au frais
- Se laver les mains avant de cuisiner
- Ne pas partager ses couverts et ses verres avec d'autres personnes
- Ne pas cuisiner lorsque l'on présente des signes d'une gastro-entérite comme des maux de ventre, de la fièvre, des diarrhées ou vomissements.(130)

On pourra aussi aborder le sujet des vaccins et des prophylaxies parfois nécessaires pour se rendre dans certains pays en orientant le patient vers son médecin traitant.

#### ***h) Ressources en ville***

Le praticien de ville est parfois désœuvré face à des cas d'infectiologie complexes. Le CRAIHF, Centre de Ressources en Antibiotologie et Infectiologie des Hauts de France, a développé des aides pour les professionnels : on retrouve le site Antibiogilar évoqué auparavant, ainsi qu'un numéro d'appel dédié au conseil diagnostique et thérapeutique pour les antibiotiques et infections.



**Figure 33 : Flyers du CRAIHf pour leur numéro d'aide en infectiologie et antibiothérapie pour les professionnels de santé(102)**

### **3) Formation du professionnel de santé**

Au vu de l'enjeu de la résistance aux antibiotiques, il est important que chaque professionnel de santé se forme et continue de se former tout au long de sa carrière. Différentes manières de se former existent.

#### **a) Formation initiale**

En mars 2023, la SF2H (Société Française d'Hygiène Hospitalière) a publié un rapport d'élaboration sur les compétences et connaissances minimales en prévention des infections et de l'antibiorésistance pour les filières de professionnels de santé. Ce rapport d'élaboration intervient dans la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en santé humaine et vient combler un manque de formation flagrant dans ce domaine.(131)

**b) Diplômes universitaires : DU**

L'ordre des pharmaciens a mis en place le DPC ou Développement Professionnel Continu qui permet aux pharmaciens de maintenir et d'actualiser leurs connaissances et leurs compétences. Ce dispositif est idéal pour tous les pharmaciens pour se former sur le sujet des antibiothérapies, du traitement des pathologies infectieuses ainsi qu'en antibiorésistance.

On retrouve par exemple les diplômes universitaires avec le DU « Antibiorésistances et Approche globale One Health » à la faculté de Limoges, il apporte une vision globale sur l'intérêt des bonnes pratiques de l'usage des antibiotiques et de prendre conscience de la dimension santé publique du One Health.(132)

**c) Se former au quotidien**

Le pharmacien peut aussi prendre l'initiative de se former au quotidien sur ces sujets. On retrouve des articles d'actualité dans les revues professionnelles comme par exemple sur le Vidal ® , Le Moniteur de pharmacien ® ou encore Prescrire ®.

Les MOOC ou Massive Open Online Course sont des formations à distance pouvant accueillir un grand nombre de participants, il en existe sur le thème de l'antibiorésistance.(133)

## **4) Informer le patient**

**a) 2002, la première campagne des santé publique**

Au vu de l'importance capitale d'agir contre la résistance bactérienne, il est capital que le patient soit informé de ces sujets et comprenne les enjeux. De 2001 à 2005, le programme « Maintenir l'efficacité des antibiotiques » est lancé avec une grande campagne de santé publique mise en place dès 2002 « Les antibiotiques c'est pas automatique ».(134) Des moyens divers sont mis en œuvre pour toucher un large public : spots télévisés, publicités à la radio et dans les journaux papiers, campagnes auprès des professionnels de santé. La campagne est relancée pendant plusieurs années durant la période hivernale, de octobre à mars, car c'est à cette période que les infections et les prescriptions d'antibiotique augmentent. Cette campagne a démontré une réelle efficacité et une prise de conscience collective. Les statistiques

ont montré que par rapport à la période 2000-2002, le nombre total d'antibiotique pour 100 habitants, ajusté en fonction du la fréquence des syndrome pseudo grippal pendant la saison hivernale, a baissé de 26,5 % sur 5 ans. La baisse la plus importante est observée chez les enfants de 6 à 15 ans, atteignant - 35,8 %. (135)

**b) 2023, un sujet plus que jamais d'actualité**

Depuis cette première campagne d'information, d'autres se sont succédées au fil des années. La dernière en date, commencée en décembre 2023, promu par Santé Publique France se nomme « Les antibiotiques, bien se soigner c'est d'abord bien les utiliser ». Elle se décline sous forme de spots publicitaires à la télévision, à la radio, de vidéos sur internet et d'affiches de communication pour les professionnels de santé. (136)



**Figure 34 : Affiche de la campagne de santé publique de 2023 (137)**

Un site internet est mis à disposition des patients pour les informer du bon usage des antibiotiques. Il présente une vulgarisation de l'antibiorésistance, des mécanismes

d'action des antibiotiques ainsi que des caractéristiques des infections les plus courantes. Il représente un moyen abordable pour toutes personnes de se renseigner sur le sujet. (138)



**Figure 35 : Bannière d'information sur le site de vulgarisation sur les antibiotiques, antibiomasin.fr (121)**

## 4. Evolution des anti-infectieux

L'antibiorésistance est un sujet qui mobilise grandement le monde de la recherche. La communauté scientifique œuvre à trouver des alternatives thérapeutiques aux antibiotiques. Aujourd'hui on peut citer de nombreuses approches allant de l'amélioration des antibiothérapies actuelles, aux développement de nouvelles formes thérapeutiques en passant par l'inhibition de la genèse de la résistance. Après avoir évoquer les possibilités d'évolution pour les antibiotiques, nous allons ici aborder avec plus de détails deux thérapeutiques prometteuses : les bactériophages et les endolysines.

### 1) Antibiotiques

#### a) Amélioration des antibiotiques actuels

L'amélioration des antibiotiques déjà sur le marché permet d'agrandir l'arsenal thérapeutique notamment pour cibler les situations d'impasses thérapeutiques.(139) Une des 2 stratégies adoptées est la modification de la structure chimique d'un antibiotique pour lui permettre de contourner les mécanismes de résistances. On peut citer la tigécycline qui résulte de la modification de la tétracycline pour éviter 2 mécanismes de résistance à la tétracycline : l'acquisition d'une pompe à efflux spécifique et la protection ribosomique.(140)

L'autre stratégie est l'addition d'un composé pouvant inhiber le mécanisme de résistance. On connaît déjà l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam qui inhibent les  $\beta$ -lactamases. D'autres inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases sont en développement notamment pour contrer la résistances aux carbapénèmes.(141)

#### b) Nouveaux antibiotiques

Une autre solution serait de développer de nouveaux antibiotiques. Mais en réalité cette solution pose beaucoup de problèmes.

La première problématique est que, pour éviter que l'émergence rapide de résistance à ces nouvelles molécules, celles-ci sont donc réservées à un usage hospitalier et indiquées dans le cas d'infections par des BMR. Seules quelques-unes sont

rétrocédables en ville. Cette utilisation de ces nouveaux antibiotiques en dernier recours à un impact direct sur leur modèle économique, ils sont donc moins utilisés ce qui occasionne un retour sur investissement moindre qui ne permet pas d'alimenter autant qu'espéré la recherche et le développement de nouvelles antibiothérapies.

Cela se répercute directement sur la quantité de nouveaux antibiotiques arrivés sur le marché. Entre 2001 et 2021, seul 17 nouvelles molécules ont été enregistrées et mises sur le marché en France.(142)

## 2) Nouvelles stratégies thérapeutiques

### a) Bactériophages

Les bactériophages sont un type de virus parasitant les cellules procaryotes bactériennes pour se multiplier. On les retrouve dans l'ensemble des écosystèmes terrestres, et notamment dans les milieux riches en bactérie. Ils sont composés d'une capsidie protéique icosaédrique renfermant leur matériel génétique de base (ADN/ARN). Sur celle-ci est attachée une gaine contractile englobant les fibres de la plaque de base et la queue. Les fibres de queue sont à l'origine de la fixation spécifique des bactériophages aux récepteurs spécifiques des bactéries.(143)

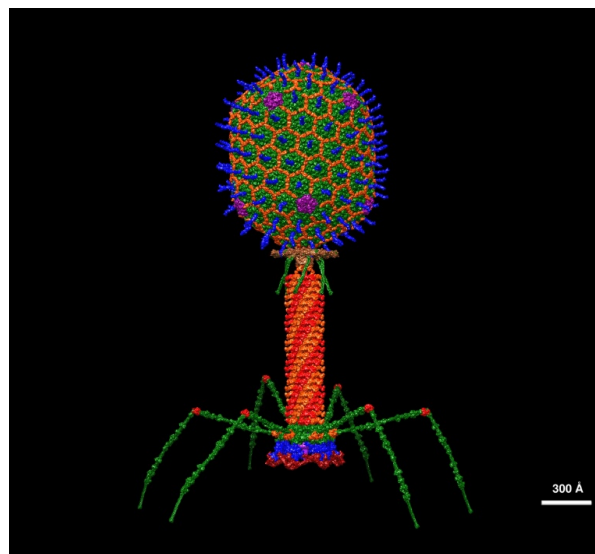


Figure 36 : Modèle structural du bactériophage T4 à résolution atomique. (144)

Ils ont été découverts en 1915 par Frederick Twort comme en témoigne un article du Lancet « An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses »(145) et presque simultanément par Félix D'Herelle en 1917 qui explore la possibilité d'une « phagothérapie ». Les recherches autour des bactériophages se développèrent dans l'entre-deux-guerres, mais des controverses émergèrent portant sur la nature virale des bactériophages, sur la qualité et la production des spécialités proposées et leur efficacité inconstante. De nos jours, on suppose que l'efficacité inconstante observée durant l'entre-deux-guerres était due au manque de connaissance et notamment de la spécificité d'action de ceux-ci. A partir de 1945, c'est le développement des antibiotiques à grande échelle avec une meilleure stabilité et une plus grande qualité de production qui précipite l'abandon des bactériophages dans le monde occidental tandis qu'ils continuent d'être utilisés dans les pays de l'Est de l'Europe.(146)

La montée actuelle de la menace de l'antibiorésistance a fait reconsidérer cette ancienne thérapeutique mise de côté.

#### a.1. Avantages de la phagothérapie

La phagothérapie présente certains avantages comparativement à l'antibiothérapie. L'avantage principal est la sélectivité des bactériophages, ils permettent en sélectionnant un type de bactériophage de cibler une espèce de bactérie. Cela permet aussi d'épargner la flore commensale.

Les quelques essais thérapeutiques menés jusqu'à maintenant montrent aussi que la phagothérapie présente une faible toxicité même si leurs effets secondaires sont en réalité peu connus.

Un autre avantage est l'absence de résistance croisée avec les antibiotiques. Les bactériophages peuvent donc être utilisés dans des contextes d'infection avec une BMR lorsque les possibilités de traitement par antibiothérapie sont épuisées.

Le mode d'action du bactériophage est un atout. En infectant la cellule et en se multipliant grâce à son génome, il permet une multiplication des bactériophages tout en lysant les bactéries. Cet atout permet une multiplication des phages jusqu'à destruction de toutes les bactéries cibles dans la zone donnée.

On soulignera aussi, lors de la préparation de spécialité de bactériophage, que différents bactériophages sont combinables et utilisables ensemble dans une même



préparation. Cela permet de cibler plusieurs bactéries avec une seule spécialité. (147)

### a.2. Inconvénients de la phagothérapie

Les bactériophages présentent néanmoins des inconvénients, le premier est relatif à l'efficacité des bactériophages. Bien que de nombreux reports de cas clinique sont décrits dans la littérature, peu d'essais cliniques rigoureux sont disponibles. Le développement de thérapies par les bactériophages dépend de la capacité à mener des études pré-cliniques pour définir les différentes caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des bactériophages. Ces études pré-cliniques permettront d'obtenir des bases solides pour le développement d'études cliniques.

L'instabilité des bactériophages représente une contrainte. Comme tous les êtres vivants, ils sont sensibles à la chaleur et à la dénaturation chimique, ce qui rend la fabrication des spécialités et leur stockage plus difficile.

Le mode de production des bactériophages présente aussi un défi technique. La question qui se pose est : comment transposer la production de bactériophage d'un laboratoire de recherche à petite échelle à une production industrielle. Cette transposition nécessite la production en grande quantité de bactérie hôte des bactériophages ce qui pose de nombreux soucis comme des problèmes de sécurité et de contamination des cultures par exemple. (148)

Une inconnue reste aussi quant à l'interaction du bactériophage avec le système immunitaire. Des études ont montré le développement d'une réponse immunitaire humorale avec production d'anticorps anti-bactériophages sans pour autant avoir un lien direct avec l'efficacité clinique du traitement. (149)

Enfin, comme pour les antibiotiques, l'apparition de bactéries résistantes aux phages a été signalée. C'est un phénomène fréquent et inévitable. Comme pour les antibiotiques, il faudra contrôler leur usage pour éviter qu'ils ne perdent leur efficacité. (150)

### a.2. Phagothérapie en France de nos jours

Actuellement, en France, il n'est pas possible de bénéficier de traitement par phagothérapie car aucune spécialité ne possède d'autorisation de mise sur le

marché en 2024. Les recherches sur ce sujet sont en cours avec l'utilisation de 2 approches :

- Le cocktail de plusieurs bactériophages définis ou d'un seul phage défini.
- La phagothérapie adaptée, possible après détermination du pathogène de l'infection.

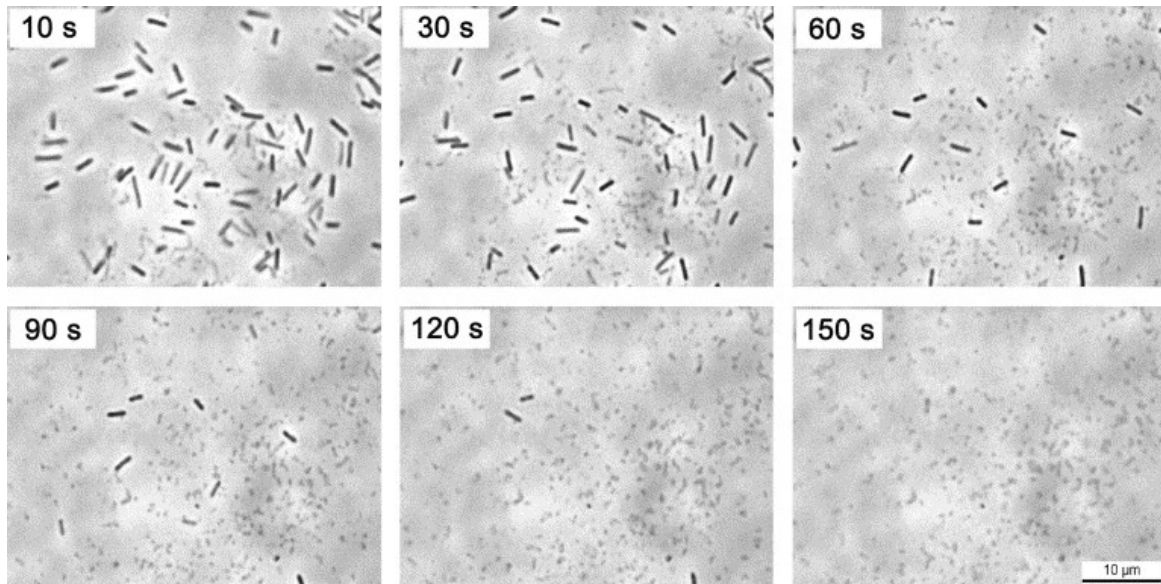
Des études sont en cours avec notamment le projet PHOSA dont le but est de développer un cocktail de bactériophages contre les infections des grands brûlés avec l'essai « Phagoburn » en 2013. Il est le premier essai français contrôlé et randomisé. (151) Puis 2 essais en 2015 contre les infections ostéoarticulaires dues à des staphylocoques avec l'essai clinique « Phagos » et contre les ulcères du pied chez le patient diabétique dûs à des staphylocoques avec l'essai clinique « Phagopied ».

Une autre utilisation envisagée est en association bactériophage-antibiotique pour obtenir un effet de synergie.

#### ***b) Endolysine***

Une autre piste concerne les endolysines. Elles sont des enzymes produites par les bactériophages qui visent à lyser les parois cellulaires bactériennes par un mécanisme complexe à la fin du cycle de multiplication du bactériophage pour libérer les nouveaux bactériophages produits. Elles possèdent aussi une action sur le biofilm bactérien.(147) Leur mécanisme d'action se rapproche grandement du lysozyme, une enzyme utilisée par les polynucléaires neutrophiles du système immunitaire humain. (152)

Cette fonction d'enzyme peut être utilisée à la manière d'un antibiotique, on parle alors d' « enzybiotique ».



**Figure 37 : Images de l'évolution au cours du temps lors de la mise en contact d'une endolysine (Ply511 amidase recombinante) à la concentration de 100µg/mL avec des bactéries gram positif (*Listeria monocytogenes*) avec un microscope à contraste de phase.(147)**

Comme le montre la figure ci-dessus, les endolysines possèdent une activité rapide et puissante. Actuellement, de nombreuses recherches sont en cours avec des expérimentations in vitro et sur les modèles animaux.

D'autres applications sont en cours de développement pour les endolysines comme dans l'alimentaire et dans les biotechnologies. Par exemple, pour éradiquer la présence de bactéries pathogènes dans les denrées destinées à l'alimentation pour permettre de prolonger leur durée de vie et pour éviter les infections d'origine alimentaire.(153)

### **c) Autres approches**

Nous avons évoqués précédemment en détails les bactériophages et les endolysines mais elles sont loin d'être les seules voies de recherche développées. D'autres approches thérapeutiques prometteuses sont en cours de développement, en voici quelques-unes.

### c.1. Nouveaux vaccins

De nouveaux vaccins assez inédits pourraient arriver en France prochainement comme le MV-140 ou Uromune, un vaccin indiqué dans la prévention des cystites récidivantes. C'est un vaccin composé d'une préparation bactérienne polyvalente à base de composants entiers inactivés par la chaleur, il s'administre quotidiennement par voie sublinguale pendant 3 à 6 mois selon les études.(154)

Un essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo s'est terminé en 2022, donnant des résultats cliniques prometteurs avec une bonne tolérance.(155)

### c.2. Inhibiteurs d'apparition de résistance

Des inhibiteurs permettant de bloquer les mécanismes d'apparition de résistance en réduisant l'acquisition de mutation entraînant des résistances. Comme le montre l'article de Kausar Alam et al. sur les inhibiteurs de RecA un gène permettant à la bactérie de réparer son ADN endommagé, dans l'induction de la réponse SOS qui génère des mutations dans l'ADN, dans le transfert de gène horizontalement ainsi qu'en générant le biofilm. Ceci fait de RecA une très bonne cible pour inhiber l'apparition de mutation et donc de résistance. (156,157)

### c.3. Thérapie anti-virulence

Les thérapies anti-virulences sont une approche différente du traitement des infections. Elles visent à inhiber les fonctions dont on a besoin des bactéries pour être virulentes plutôt que de les lyser. Elles sont multiples et vont viser différentes cibles comme le *quorum sensing*, le système qui permet aux bactéries de se coordonner entre elles.(158,159) On retrouve aussi des inhibiteurs du déplacement des bactéries pathogènes comme un inhibiteur de la formation du pili, des anticorps anti-toxines bactérienne, des agents pour la modulation du biofilm bactérien, ou encore d'autres pour l'altération de voies du métabolisme bactérien .... (139,160)

### c.4. Peptides anti-microbiens

Les peptides anti-microbiens sont des peptides de défense retrouvés chez de nombreux organismes vivants. Ils sont des ensembles d'acides aminés chargés positivement qui agissent de plusieurs manières : en formant un pore dans la

membrane bactérienne, en solubilisant la membrane ou en interagissant avec la synthèse de la membrane ou des protéines. Deux peptides anti-microbiens sont déjà sur le marché : la colistine et la polymyxine B. Même si les peptides anti microbiens ouvrent de nouvelles alternatives, ils présentent des inconvénients et souvent une toxicité non négligeable. De nombreuses améliorations seront indispensables avant d'en voir apparaître de nouveaux sur le marché.(161)

## 5. Conclusion

Le pharmacien d'officine doit prendre conscience de la place qu'il possède, en tant qu'expert du médicament, dans la lutte contre l'antibiorésistance. Et cela se voit dans les nouvelles missions qui lui sont attribuées. On peut citer la réalisation de TROD angine ou de BU. Ces nouvelles missions sont primordiales pour lutter contre l'antibiorésistance dans la prise en charge en ville.

Comme nous l'avons vu, le comptoir est l'endroit idéal pour le pharmacien afin d'échanger, avec le patient, autour de la santé publique et la prévention des infections. Elle vise à éviter, lorsque cela est possible, l'usage des antibiotiques et donc une potentielle apparition de bactéries résistantes. Le pharmacien pourra aussi donner les informations aux patients pour éviter le mésusage des antibiotiques en expliquant les modalités de prise du traitement et en promouvant le Cyclamed® pour les surplus de traitement.

De nombreux outils contribuent aux actions des pharmaciens d'officine tels que les sites d'aide à la prescription qui permettent de vérifier les recommandations, ou les sites pour adapter les antibiotiques à la fonction rénale ou au poids du patient.

Le pharmacie d'officine a donc un rôle à jouer dans la lutte contre l'antibiorésistance. Ce rôle doit s'articuler autour du concept de « One Health » qui traduit la connexion entre le monde animal, l'environnement et l'Homme. Cette problématique concerne tous les professionnels de santé mais pas uniquement, elle concerne aussi le monde scientifique, les chercheurs, les industriels, les politiques, les journalistes, les médias ... C'est l'effort et la vigilance de tous ces acteurs qui vont permettre de limiter l'émergence de l'antibiorésistance.

En parallèle, de nombreuses recherches sont en cours pour espérer voir émerger de nouveaux traitements permettant de révolutionner la prise en charge comme l'on fait les antibiotiques à leur découverte.

# Annexes :

## Infection virale : comment vous soigner ?

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






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

NOM DU PATIENT : .....

CACHET MÉDECIN

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

Le rhume (rhinopharyngite), la grippe, la bronchite aiguë et la plupart des otites et des angines sont de nature virale et guérissent donc sans antibiotiques. Avec ou sans antibiotiques, vous ne guérirez pas plus vite. Le tableau ci-dessous vous indique la durée habituelle des symptômes de ces maladies (avec ou sans antibiotiques).

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

**CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE POUR SOULAGER VOS SYMPTÔMES**

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

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

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

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

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

**i** Ce document est adapté à votre cas. Ne le donnez pas à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques. Plus d'informations sur [Antibio'Malin.fr](http://Antibio'Malin.fr)

28-2011-5

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

Annexe 2 Liste OMS des antibiotiques critiques en fonctions des différents critères établis(107)



## Références bibliographiques :

1. 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.
2. Vidal [Internet]. [cité 29 sept 2021]. L'histoire des antibiotiques - VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi/histoire.html>
3. Abraham EP, Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature.* déc 1940;146(3713):837-837.
4. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1 déc 1942;51(3):386-9.
5. Altered penicillin-binding proteins in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. - PMC [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC181513/>
6. J.F. G. Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Ann Rech Vét.* 1989;3-16.
7. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
8. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 14 mars 2024]. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
9. OMS. Résistance aux antibiotiques [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
10. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet Lond Engl.* 12 févr 2005;365(9459):579-87.
11. The Antibiotic Resistance Crisis [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/>
12. Inserm [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
13. What is antibiotic resistance ? | BioMérieux, Antimicrobial Resistance [Internet]. ANTIMICROBIAL RESISTANCE. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://amr.biomerieux.com/en/about-amr/what-is-antibiotic-resistance/>
14. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique - PMC [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962273/>
15. Courvalin P. La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bull Académie Vét Fr.* 2008;161(1):7-12.

16. GHARZOULI FERTOUL. Chapitre IV : Les transposons et les intégrons [Internet]. 2021 [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/chapitre%204%20les%20transposons%20et%20les%20int%C3%A9grons.pdf>
17. Wikipedia T original uploader was P at F. Français : AntibioGramme d'une souche d'Escherichia coli, isolée chez un patient (image personnelle) Philipinjl 7 octobre 2005 à 14:18 (CET) [Internet]. 2007 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AntibioGramme.jpg>
18. Hughes D, Andersson DI. Evolutionary Trajectories to Antibiotic Resistance. *Annu Rev Microbiol.* 2017;71(1):579-96.
19. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol.* juill 1961;14(4):385-93.
20. Staphylococcus aureus résistant à la méticilline. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Staphylococcus\\_aureus\\_r%C3%A9sistant\\_%C3%A0\\_la\\_m%C3%A9ticilline&oldid=195697769](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Staphylococcus_aureus_r%C3%A9sistant_%C3%A0_la_m%C3%A9ticilline&oldid=195697769)
21. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care.* 14 août 2017;21:211.
22. Atlas de surveillance des maladies infectieuses [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>
23. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin Resistance in Staphylococcus Aureus: Mechanisms and Modulation. *Sci Prog.* févr 2002;85(1):57-72.
24. World Health Organization and the European Centre for, Disease Prevention and Control, 2022. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 [Internet]. 2022 [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>
25. Cuny C, Köck R, Witte W. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. *Int J Med Microbiol.* 1 août 2013;303(6):331-7.
26. name. Fakta om MRSA og MRSA 398 [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2014/2014\\_05\\_fakta-om-mrsa-og-mrsa-398](https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2014/2014_05_fakta-om-mrsa-og-mrsa-398)
27. *Enterobacteriaceae*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterobacteriaceae&oldid=197636086>
28. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2005;55(6):1050-1.
29. GANGOUE PIEBOJI J. CARACTÉRISATION DES BETA-LACTAMASES ET LEUR INHIBITION PAR LES EXTRAITS DE PLANTES MÉDICINALES. [Centre d'ingénierie des protéines]: Liège; 2007.
30. Zahar JR, Bille E, Schnell D, Lanternier F, Mechai F, Masse V, et al. Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (EBLSE). *médecine/sciences.* 1 nov 2009;25(11):939-44.
31. Santé publique france. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020. mars 2022;108.

32. Lucet, Andremont, Coignard. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2008;(n° 41-42):386-90.
33. CPIAS Pays de la Loire [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Bactéries Hautement Résistantes émergentes : BHRe. Disponible sur: <https://www.cpias-pdl.com/accompagnement/bacteries-hautement-resistantes-emergentes-bhre/>
34. *Enterococcaceae*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterococcaceae&oldid=177493825>
35. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. Protein Sci Publ Protein Soc. mars 2020;29(3):654-69.
36. JPMA - Journal Of Pakistan Medical Association [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: [https://jpma.org.pk/article-details/8691?article\\_id=8691](https://jpma.org.pk/article-details/8691?article_id=8691)
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin--United States, 1989-1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 6 août 1993;42(30):597-9.
38. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. Microb Drug Resist. juin 2018;24(5):590-606.
39. Guerin F, Perrier-Gros-Claude JD, Foissaud V, Masseron T, Thierry J. [Vancomycin resistant enterococcus in France. High prevalence in a young ambulatory care patient population]. Presse Medicale Paris Fr 1983. 26 sept 1998;27(28):1427-9.
40. *Citrobacter freundii*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Citrobacter\\_freundii&oldid=195116252](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Citrobacter_freundii&oldid=195116252)
41. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis. 15 févr 2017;215(Suppl 1):S28-36.
42. La saga de l'OXA-48 : voyage express chez les entérobactéries [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2022 [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2022/06/30/la-saga-de-loxa-48-voyage-express-chez-les-enterobacteries/>
43. Jousset AB. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020 / Characteristics and evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriales in France, 2012-2020. 2021;8.
44. ANSM [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Actualité - L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-entre-2000-et-2020>
45. Comié national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Guide calcul des consommations antibiotiques. 2006; Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-calcul\\_conso\\_atb\\_ddj.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide-calcul_conso_atb_ddj.pdf)
46. Dhanasekaran V, Sullivan S, Edwards KM, Xie R, Khvorov A, Valkenburg SA, et al. Human seasonal influenza under COVID-19 and the potential consequences of influenza lineage elimination. Nat Commun. 31 mars 2022;13:1721.

47. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2020 [cité 6 févr 2024]. La résistance aux antibiotiques, une problématique majeure pour les animaux et les humains. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/la-r%C3%A9sistance-aux-antibiotiques-une-probl%C3%A9matique-majeure-pour-les-animaux-et-les-humains>
48. Utiliser les antibiotiques contre des bactéries [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/utiliser-antibiotiques>
49. INRAE Institutionnel [Internet]. [cité 6 févr 2024]. One Health, une seule santé. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/one-health-seule-sante>
50. Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, et al. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. Clin Infect Dis. 15 août 2015;61(4):593-600.
51. Onerba [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <http://onerba.org/>
52. Rapports ONERBA – Onerba [Internet]. 2016 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
53. Onerba France [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://bigdata.onerba.org/>
54. Centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/centres-nationaux-de-referance-pour-la-lutte-contre-les-maladies-transmissibles>
55. CNR Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>
56. CNR Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/carte-des-resistances.html>
57. SPARES [Internet]. [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cpias-grand-est.fr/index.php/secteur-sanitaire/missions-nationales/spares/>
58. Santé publique france. Surveillance de la consommation d'antibiotique et des résistances bactérienne en établissement de santé 2023 [Internet]. 2023 [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-d-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante-mission-spares.-resultats-2021>
59. Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Vigilance maintenue sur les effets indésirables des quinolones. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/fmc-recos/vigilance-maintenue-sur-les-effets-indesirables-des-quinolones>
60. Santé publique france. Audit gestio des excreta : politique d'établissement et moyens mis à disposition [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/rapport-synthese/audit-gestion-des-excreta-politique-d-etablissement-et-moyens-mis-a-disposition.-resultats-2019>

61. Larousse É. Définitions : excreta - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/excreta/32036>
62. Santé publique france. Rapport d'audit Eva-BHRe [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://cpias-grand-est.fr/spares-prevention/>
63. Ministère de la santé. Programme plan gouvernemental de lutte contre les infections nosocomiales de 2005 2008 [Internet]. 2005. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme\\_2005\\_2008.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_2005_2008.pdf)
64. CPIAS HDF. Hygiène des mains caisson pédagogique [Internet]. 2022 [cité 1 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cpias.chu-lille.fr/wp-content/uploads/sites/15/2022/10/Livret-Caisson-pedagogique-05-10-2022-1.pdf>
65. Serna C, Gonzalez-Zorn B. Antimicrobial resistance and One Health. Rev Esp Quimioter. 2022;35(Suppl 3):37-40.
66. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2018 [cité 6 févr 2024]. Le Programme conjoint européen EJP One Health. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-conjoint-europ%C3%A9en-ejp-one-health>
67. Towards One Health surveillance of antibiotic resistance: characterisation and mapping of existing programmes in humans, animals, food and the environment in France, 2021 - PMC [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10236929/>
68. Curran ET. Standard precautions: what is meant and what is not. J Hosp Infect. mai 2015;90(1):10-1.
69. Cinq moments pour l'hygiène des mains [Internet]. [cité 29 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/five-moments-for-hand-hygiene>
70. OpenWHO [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Précautions standards : Hygiène des mains. Disponible sur: <https://openwho.org/courses/IPC-HH-fr>
71. Fuller C, Savage J, Besser S, Hayward A, Cookson B, Cooper B, et al. "The Dirty Hand in the Latex Glove": A Study of Hand Hygiene Compliance When Gloves Are Worn. Infect Control Hosp Epidemiol. déc 2011;32(12):1194-9.
72. Chau JPC, Thompson DR, Twinn S, Lee DT, Pang SW. An evaluation of hospital hand hygiene practice and glove use in Hong Kong. J Clin Nurs. 2011;20(9-10):1319-28.
73. Déchets patients en auto-traitement [Internet]. [cité 29 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.dasri.re/index.php/dechets-patients-en-auto-traitement>
74. Broussard IM, Kahwaji CI. Universal Precautions. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470223/>
75. Angine | AP-HM [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/site/orl-pediatrique/pathologies/pharynx/angine>
76. Nouvelle stratégie de prise en charge des angines en France – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur:

<https://www.academie-medecine.fr/nouvelle-strategie-de-prise-en-charge-des-angines-en-france/>

77. Avis relatif à l'avenant n° 18 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
78. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques - Légifrance [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032967712>
79. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0290 du 14/12/2021 [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=4\\_6D2cVlqMUXIhCpJaB\\_3nmCI3QSXKSmlpm1SsbgHmk=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=4_6D2cVlqMUXIhCpJaB_3nmCI3QSXKSmlpm1SsbgHmk=)
80. M.96 - TROD angine fiche mémo pharmacien [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.demarchequalityofficine.fr/outils/m.96-trod-angine-fiche-memo-pharmacien>
81. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 août 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Rhinopharyngite aiguë et angine aiguë de l'adulte. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722790/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-rhinopharyngite-aigue-et-angine-aigue-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722790/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-rhinopharyngite-aigue-et-angine-aigue-de-l-adulte)
82. autotest TROD'ANGINE® [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.autotest-sante.com/fr/TROD-ANGINEsupsup-152.html>
83. Décret n° 2021-1631 du 13 décembre 2021 relatif aux modalités d'utilisation d'une ordonnance de dispensation conditionnelle de médicaments mentionnée à l'article L. 5121-12-1-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044483093>
84. Arrêté du 13 décembre 2021 fixant la liste des médicaments pour lesquels il peut être recouru à une ordonnance de dispensation conditionnelle et les mentions à faire figurer sur cette ordonnance.
85. Arrêté du 31 octobre 2023 modifiant l'arrêté du 29 juin 2021 fixant les conditions de réalisation des tests rapides oro-pharyngés d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A par les pharmaciens d'officine - Légifrance [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048368290>
86. Quelle est la performance des tests rapides pour le diagnostic de l'angine streptococcique chez les enfants ? [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.cochrane.org/fr/CD010502/ARI\\_quelle-est-la-performance-des-tests-rapides-pour-le-diagnostic-de-langine-streptococcique-chez-les](https://www.cochrane.org/fr/CD010502/ARI_quelle-est-la-performance-des-tests-rapides-pour-le-diagnostic-de-langine-streptococcique-chez-les)
87. ANSM. Rapport CONTROLE DU MARCHÉ DES TESTS ORO-PHARYNGES RAPIDES DES ANGINES A STREPTOCOQUE BETA HEMOLYTIQUE DU GROUPE A [Internet]. 2023 [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/10/16/20231016-contrôle-du-marché-trod-angine-strep-a-2023.pdf>
88. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 11 déc 2023]. Trod angine : faire avec la réticence des médecins - 28/07/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/trod-angine-faire-avec-la-reticence-des-medecins.html>

89. CNOP [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Démographie des pharmaciens : Panorama au 1er janvier 2022. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/demographie-des-pharmaciens-panorama-au-1er-janvier-2022>
90. Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Pas de TROD angine en officine pendant l'épidémie de coronavirus. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actu-medicale/pas-de-trod-angine-en-officine-pendant-lepidemie-de-coronavirus>
91. CORRUSS. DGS Urgent N°2020\_17 : Information sur les TROD angines en pharmacie d'officine. [Internet]. 2020 [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2020\\_-\\_dgs\\_urgent\\_17\\_-\\_information\\_sur\\_les\\_trod\\_angines\\_en\\_pharmacie\\_d\\_officine.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/2020_-_dgs_urgent_17_-_information_sur_les_trod_angines_en_pharmacie_d_officine.pdf)
92. Barrois B. Evaluation de la prescription conditionnelle dans le cadre de l'angine chez les médecins généralistes picards.
93. Dinh DA, Poincaré R. La bandelette urinaire est un outil diagnostique rapide et reproductible. Son utilisation a été validée dans le cas de la cystite simple de la jeune femme mais ses autres indications urologiques sont encore soumises à débats notamment en chirurgie. Le point sur les utilisations de cet outil dans des situations complexes avec le Dr Aurélien Dinh et son équipe. Point Sur. 2014;7.
94. Bandelettes urinaires 10 paramètres - Laboratoire Toda Pharma [Internet]. 2021 [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.todapharma.com/product/toda-multidiag-10-bandelettes-urinaires-urine-strips/>, <https://www.todapharma.com/product/toda-multidiag-10-bandelettes-urinaires-urine-strips/>
95. Arrêté du 28 novembre 2023 fixant les tests pouvant être réalisés par les pharmaciens et qui donnent lieu à la tarification de la prestation prévue au 16° de l'article L. 162-16-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048481069>
96. Arrêté du 28 novembre 2023 fixant la liste des médicaments pour lesquels il peut être recouru à une ordonnance de dispensation conditionnelle et les mentions à faire figurer sur cette ordonnance.
97. Assurance maladie. Mémo de la prise en charge à l'officine de la femme présentant une gêne fonctionnelle urinaire [Internet]. 2023 [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/memo\\_bandelettes\\_urinaires\\_pharmacien\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/memo_bandelettes_urinaires_pharmacien_assurance-maladie.pdf)
98. Infections urinaires : les bandelettes réactives aident au diagnostic [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://prescrire.org/fr/3/31/58998/0/NewsDetails.aspx>
99. Marques AG, Doi AM, Pasternak J, Damascena M dos S, França CN, Martino MDV. Performance of the dipstick screening test as a predictor of negative urine culture. Einstein. 2017;15(1):34-9.
100. Antibioclic : À Propos [Internet]. [cité 13 déc 2023]. Disponible sur: <https://antibioclic.com/a-propos>
101. Dentibiotic : L'antibiothérapie pour les chirurgiens-dentistes ! [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://dentibiotic.fr>

102. Gilar - Centre Régional en Antibiothérapie (CRATB) des Hauts de France [Internet]. [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: <https://gilar.org/fr/accueil.html>
103. ABXBMI [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Disponible sur: <https://abxbmi.com/>
104. SiteGPR [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Accueil. Disponible sur: <https://sitegpr.com/fr/>
105. AFFSAPS. Recommandation de prescription antibiothérapie en santé bucco dentaire [Internet]. 2011 [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/04/reco-prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire-septembre2011.pdf>
106. Elias C, Moja L, Mertz D, Loeb M, Forte G, Magrini N. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open*. 26 juill 2017;7(7):e016264.
107. Santé O mondiale de la. Liste OMS des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine (liste CIA). 2019 [cité 19 déc 2023]; Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/325035>
108. Antibiotiques critiques disponibles en france - Actualités - Documents - spilf [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.infectiologie.com/fr/actualites/antibiotiques-critiques-disponibles-en-france\\_-n.html](https://www.infectiologie.com/fr/actualites/antibiotiques-critiques-disponibles-en-france_-n.html)
109. Question | CNIL [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/cnil-direct/question/dossier-pharmaceutique-dp-cest-quoi>
110. CNOP [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Dossier Pharmaceutique : le décret instaurant le nouveau régime paru au Journal Officiel. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/dossier-pharmaceutique-le-decret-instaurant-le-nouveau-regime-paru-au-journal-officiel>
111. SPLIF. Bon usage antibiotique SPLIF [Internet]. 2015 [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-MAP-fluoroquinolones-SPLIF.pdf>
112. Chidiac C, Cavallo JD, Cohen R, Dupon M, Galperine T, Garraffo R, et al. Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin). *Médecine Mal Infect*. 1 sept 2015;45(9):348-73.
113. Larousse É. santé publique - LAROUSSE [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/sant%C3%A9\\_publicue/90008](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/sant%C3%A9_publicue/90008)
114. Bouchaud L, Bluze E, Dussart C, Massoubre B, Boulliat C. Le rôle du pharmacien en officine et en pharmacie hospitalière dans la prévention en santé publique en France. *Ann Pharm Fr*. 1 nov 2022;80(6):769-77.
115. Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, Hughes D, et al. Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. *PLOS Pathog*. 21 juill 2011;7(7):e1002158.
116. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol WJG*. 14 mai 2010;16(18):2202-22.
117. Opinion Way, Sanofi. Les Français et le bon usage des antibiotiques. 16 oct 2018 [cité 11 mars 2024]; Disponible sur: <https://www.opinion-way.com/fr/sondage-d-opinion/sondages->



publies/opinionway-pour-sanofi-les-francais-et-les-antibiotiques-novembre-2018/  
viewdocument/1986.html

118. Médicaments Périmés, non utilisés à rapporter en pharmacie | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/>
119. Cyclamed [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.facebook.com/cyclamed.france>
120. Prévention primaire. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pr%C3%A9vention\\_primaire&oldid=201081582](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pr%C3%A9vention_primaire&oldid=201081582)
121. L'antibiorésistance : tout savoir sur la résistance des bactéries aux antibiotiques – Antibio'Malin [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalint-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques/lantibioreistance>
122. Baier M, Knobloch MJ, Osman F, Safdar N. The effectiveness of mask-wearing on respiratory illness transmission in community settings: a rapid review. *Disaster Med Public Health Prep.* 7 mars 2022;17:e96.
123. Vaccination. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccination&oldid=210287466>
124. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 13 févr 2024]. Vaccination en pharmacie : les conditions pratiques à respecter - 21/08/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/vaccination-en-pharmacie-les-conditions-pratiques-a-respecter.html>
125. Publication du calendrier des vaccinations 2024 : quelles sont les nouveautés ? [Internet]. 2024 [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/actualites/publication-du-calendrier-des-vaccinations-2024-queelles-sont-les-nouveautes>
126. Durand C, Douriez E, Chappuis A, Poulain F, Yazdanpanah Y, Lariven S, et al. Contributions and challenges of community pharmacists during the COVID-19 pandemic: a qualitative study. *J Pharm Policy Pract.* 16 juin 2022;15:43.
127. SPF. Infections invasives à pneumocoques et impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2021. [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques-et-impact-de-la-vaccination-par-le-vaccin-pneumococcique-conjue-13-valent-vpc13.-bilan-2021>
128. La résistance aux antibiotiques oblige à actualiser les recommandations sur le traitement des infections sexuellement transmissibles [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/30-08-2016-growing-antibiotic-resistance-forces-updates-to-recommended-treatment-for-sexually-transmitted-infections>
129. CNOP [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Délivrance de préservatifs aux moins de 26 ans sans prescription : mode d'emploi. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/delivrance-de-preservatifs-aux-moins-de-26-ans-sans-prescription-mode-d-emploi>

130. Prévenir la gastro-entérite et la turista (diarrhée du voyageur) [Internet]. [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/gastro-enterite-adulte/prevention>
131. Socle commun de compétences et connaissances minimales en prévention des infections et de l'antibiorésistance [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/socle-commun-de-competences-et-connaissances-minimales-en-prevention-des-infections-et-de-lantibioresistance.html>
132. demayp02. DU Antibiorésistance et Approche globale One Health [Internet]. UMR 1092 RESINFIT Anti-Infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques. 2023 [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.unilim.fr/resinfit/du-antibioresistance-et-approche-globale-one-health/>
133. FUN MOOC [Internet]. [cité 14 mars 2024]. Resistance to antibacterial agents. Disponible sur: <http://www.fun-mooc.fr/fr/cours/resistance-to-antibacterial-agents/>
134. Bilan du plan préserver l'efficacité des antibiotique 2001-2005 [Internet]. 2006 [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_plan.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_plan.pdf)
135. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med.* 2 juin 2009;6(6):e1000084.
136. La reprise de la consommation d'antibiotiques en secteur de ville se confirme en 2022 | Santé publique France [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/espace-presse/la-reprise-de-la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-se-confirme-en-2022>
137. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
138. Antibiomalin : pour savoir comment bien utiliser les antibiotiques | Santé.fr [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalin-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques>
139. Vila J, Moreno-Morales J, Ballesté-Delpierre C. Current landscape in the discovery of novel antibacterial agents. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2020;26(5):596-603.
140. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: A Critical Analysis. *Clin Infect Dis.* 15 août 2006;43(4):518-24.
141. Wong D, van Duin D. Novel Beta-Lactamase Inhibitors: Unlocking Their Potential in Therapy. *Drugs.* 1 avr 2017;77(6):615-28.
142. VIDAL [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Les nouveaux antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27387-les-nouveaux-antibiotiques-ciblant-les-bacteries-multiresistantes.html>
143. Samson R, Dharne M, Khairnar K. Bacteriophages: Status quo and emerging trends toward one health approach. *Sci Total Environ.* 15 janv 2024;908:168461.
144. T4\_Bacteriophage.gif (8518×8063) [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9a/T4\\_Bacteriophage.gif](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9a/T4_Bacteriophage.gif)

145. Twort FW. AN INVESTIGATION ON THE NATURE OF ULTRA-MICROSCOPIC VIRUSES. *The Lancet*. 4 déc 1915;186(4814):1241-3.
146. Dublanchet A, Fruciano E. Brève histoire de la phagothérapie. *Médecine Mal Infect*. 1 août 2008;38(8):415-20.
147. Loessner MJ. Bacteriophage endolysins — current state of research and applications. *Curr Opin Microbiol*. 1 août 2005;8(4):480-7.
148. Murray E, Draper LA, Ross RP, Hill C. The Advantages and Challenges of Using Endolysins in a Clinical Setting. *Viruses*. 15 avr 2021;13(4):680.
149. Żaczek M, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, Weber-Dąbrowska B, Międzybrodzki R, Owczarek B, et al. Antibody Production in Response to Staphylococcal MS-1 Phage Cocktail in Patients Undergoing Phage Therapy. *Front Microbiol*. 24 oct 2016;7:1681.
150. Ling H, Lou X, Luo Q, He Z, Sun M, Sun J. Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: Insight into the post-antibiotic era. *Acta Pharm Sin B*. déc 2022;12(12):4348-64.
151. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 1 janv 2019;19(1):35-45.
152. Nelson D, Loomis L, Fischetti VA. Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 27 mars 2001;98(7):4107-12.
153. Nazir A, Xu X, Liu Y, Chen Y. Phage Endolysins: Advances in the World of Food Safety. *Cells*. janv 2023;12(17):2169.
154. Martin-Cruz L, Sevilla-Ortega C, Benito-Villalvilla C, Diez-Rivero CM, Sanchez-Ramón S, Subiza JL, et al. A Combination of Polybacterial MV140 and *Candida albicans* V132 as a Potential Novel Trained Immunity-Based Vaccine for Genitourinary Tract Infections. *Front Immunol*. 2020;11:612269.
155. Lorenzo-Gómez MF, Foley S, Nickel JC, García-Cenador MB, Padilla-Fernández BY, González-Casado I, et al. Sublingual MV140 for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *NEJM Evid*. 22 mars 2022;1(4):EVIDoa2100018.
156. Alam MK, Alhazmi A, DeCoteau JF, Luo Y, Geyer CR. RecA Inhibitors Potentiate Antibiotic Activity and Block Evolution of Antibiotic Resistance. *Cell Chem Biol*. 17 mars 2016;23(3):381-91.
157. Merrikh H, Kohli RM. TARGETING EVOLUTION TO INHIBIT ANTIBIOTIC RESISTANCE. *FEBS J*. oct 2020;287(20):4341-53.
158. Détection du quorum - un aperçu | Sujets de ScienceDirect [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/quorum-sensing>
159. Defoirdt T. Specific Antivirulence Activity, A New Concept for Reliable Screening of Virulence Inhibitors. *Trends Biotechnol*. 1 juill 2016;34(7):527-9.

160. Greene SE, Pinkner JS, Chorell E, Dodson KW, Shaffer CL, Conover MS, et al. Pilicide ec240 disrupts virulence circuits in uropathogenic *Escherichia coli*. *mBio*. 28 oct 2014;5(6):e02038.
161. Gomes B, Augusto MT, Felício MR, Hollmann A, Franco OL, Gonçalves S, et al. Designing improved active peptides for therapeutic approaches against infectious diseases. *Biotechnol Adv*. 1 mars 2018;36(2):415-29.
162. ordonnance de non prescription d'antibiotique [Internet]. 2022 [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/2022288\\_AntibiotiquePatient\\_v4\\_0.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/2022288_AntibiotiquePatient_v4_0.pdf)

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom** : Arnouts

**Prénom** : Caroline

**Titre de la thèse** : Lutte contre l'antibiorésistance : Rôle du pharmacien

**Mots-clés** : Antibiorésistance, Antibiotique, Bactérie Multirésistante, Résistance bactérienne, TROD angine, Bandelette urinaire, Prévention, Vaccination, Site d'aide à la prescription, Santé publique

---

**Résumé :**

La découverte des antibiotiques en 1928 a été une révolution dans la prise en charge des pathologies infectieuses. Cependant, cette découverte s'est accompagnée de l'apparition de l'antibiorésistance. L'augmentation de la résistance bactérienne accroît le risque d'impasses thérapeutiques. Afin de préserver l'efficacité des antibiotiques, il est indispensable de mettre en place des mesures à destination de tous les professionnels de santé.

La lutte contre l'antibiorésistance repose sur trois grands principes développés dans cette thèse : la surveillance, afin d'adapter les recommandations faites aux professionnels de santé ; les actions visant à prévenir les infections et à éviter l'apparition des résistances ; ainsi que la formation des professionnels de santé et l'information des patients via des campagnes de santé publique.

---

**Membres du jury :**

**Président** : Benoît FOLIGNÉ, Professeur des Universités – Bactériologie, Virologie - U1286 Inserm INFINITE, Lille.

**Assesseur(s)** : Annie Standaert, Maître de conférence – Parasitologie, Biologie animale - U1286 Inserm INFINITE, Lille

Quentin Menetrey, Maître de conférence – Bactériologie, Virologie U1286 Inserm INFINITE, Lille

**Membre(s) extérieur(s)** : Jean Paul Rajan, Pharmacien titulaire, maître de stage, Neuville-en-Ferrain)