



**HAL**  
open science

# Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public

Lucie Mangin

► **To cite this version:**

Lucie Mangin. Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01734015

**HAL Id: hal-01734015**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734015>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2016**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 septembre 2016, sur un sujet dédié à :

**Antibiotiques et résistances : enquête sur les  
connaissances et les comportements du  
grand public**

pour obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

par **Lucie MANGIN**

Née le 31 Juillet 1988 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

|                             |                     |  |
|-----------------------------|---------------------|--|
| <b>Président :</b>          | Pr Nathalie THILLY  | PU-PH Épidémiologie et Santé Publique,<br>Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine<br>et CHRU de Nancy |
| <b>Directeur de thèse :</b> | Dr Béatrice DEMORÉ  | MCU-PH Pharmacie clinique, Faculté de<br>Pharmacie, Université de Lorraine et<br>CHRU de Nancy             |
| <b>Juges :</b>              | Pr Céline PULCINI   | PU-PH Maladies infectieuses, CHRU de<br>Nancy  |
|                             | Dr Julien GRAVOULET | Pharmacien d'officine à Leyr (54)  |

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2015-2016**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Études**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsables des échanges internationaux**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

| <b>ENSEIGNANTS</b>  | <i>Section<br/>CNU*</i> | <i>Discipline d'enseignement</i>                             |
|---|-------------------------|--|
| <b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>            |                         |  |
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ  | 82                      | <i>Thérapie cellulaire</i>                                   |
| Jean-Louis MERLIN   | 82                      | <i>Biologie cellulaire</i>                                   |
| Alain NICOLAS   | 80                      | <i>Chimie analytique et Bromatologie</i>                     |
| Jean-Michel SIMON   | 81                      | <i>Economie de la santé, Législation<br/>pharmaceutique</i>  |
| Nathalie THILLY   | 81                      | <i>Santé publique et Epidémiologie</i>                       |
| <b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>                                      |                         |  |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON   | 86                      | <i>Pharmacologie</i>   |
| Joël DUCOURNEAU   | 85                      | <i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>                |
| Raphaël DUVAL   | 87                      | <i>Microbiologie clinique</i>                                |
| Béatrice FAIVRE   | 87                      | <i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>                      |
| Luc FERRARI   | 86                      | <i>Toxicologie</i>   |
| Pascale FRIANT-MICHEL   | 85                      | <i>Mathématiques, Physique</i>                               |
| Christophe GANTZER  | 87                      | <i>Microbiologie</i>   |
| Frédéric JORAND   | 87                      | <i>Eau, Santé, Environnement</i>                             |
| Isabelle LARTAUD  | 86                      | <i>Pharmacologie</i>   |
| Dominique LAURAIN-MATTAR  | 86                      | <i>Pharmacognosie</i>  |
| Brigitte LEININGER-MULLER   | 87                      | <i>Biochimie</i>   |
| Pierre LEROY  | 85                      | <i>Chimie physique</i>                                       |
| Philippe MAINCENT   | 85                      | <i>Pharmacie galénique</i>                                   |
| Alain MARSURA   | 32                      | <i>Chimie organique</i>                                      |
| Patrick MENU  | 86                      | <i>Physiologie</i>   |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS   | 86                      | <i>Chimie thérapeutique</i>                                  |
| Bertrand RIHN   | 87                      | <i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>                       |
| <b>MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS</b> |                         |  |
| Béatrice DEMORE   | 81                      | <i>Pharmacie clinique</i>                                    |
| Julien PERRIN   | 82                      | <i>Hématologie biologique</i>                                |
| Marie SOCHA   | 81                      | <i>Pharmacie clinique, thérapeutique et<br/>biotechnique</i> |
| <b>MAITRES DE CONFÉRENCES</b>   |                         |  |
| Sandrine BANAS  | 87                      | <i>Parasitologie</i>   |
| Xavier BELLANGER  | 87                      | <i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>                     |
| Emmanuelle BENOIT   | 86                      | <i>Communication et Santé</i>                                |
| Isabelle BERTRAND   | 87                      | <i>Microbiologie</i>   |
| Michel BOISBRUN   | 86                      | <i>Chimie thérapeutique</i>                                  |
| François BONNEAUX   | 86                      | <i>Chimie thérapeutique</i>                                  |
| Ariane BOUDIER  | 85                      | <i>Chimie Physique</i>                                       |
| Cédric BOURA  | 86                      | <i>Physiologie</i>   |
| Igor CLAROT   | 85                      | <i>Chimie analytique</i>                                     |
| Joël COULON   | 87                      | <i>Biochimie</i>   |
| Sébastien DADE  | 85                      | <i>Bio-informatique</i>                                      |
| Dominique DECOLIN   | 85                      | <i>Chimie analytique</i>                                     |
| Roudayna DIAB   | 85                      | <i>Pharmacie galénique</i>                                   |
| Natacha DREUMONT  | 87                      | <i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>                |

|                   |    |                                 |
|-------------------|----|---------------------------------|
| Florence DUMARCAZ | 86 | Chimie thérapeutique            |
| François DUPUIS   | 86 | Pharmacologie                   |
| Adil FAIZ         | 85 | Biophysique, Acoustique         |
| Anthony GANDIN    | 87 | Mycologie, Botanique            |
| Caroline GAUCHER  | 86 | Chimie physique, Pharmacologie  |
| Stéphane GIBAUD   | 86 | Pharmacie clinique              |
| Thierry HUMBERT   | 86 | Chimie organique                |
| Olivier JOUBERT   | 86 | Toxicologie, Sécurité sanitaire |

| <b>ENSEIGNANTS (suite)</b> | Section<br>CNU* | Discipline d'enseignement             |
|----------------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Alexandrine LAMBERT        | 85              | Informatique, Biostatistiques         |
| Julie LEONHARD             | 86/01           | Droit en Santé                        |
| Christophe MERLIN          | 87              | Microbiologie environnementale        |
| Maxime MOURER              | 86              | Chimie organique                      |
| Coumba NDIAYE              | 86              | Epidémiologie et Santé publique       |
| Francine PAULUS            | 85              | Informatique                          |
| Caroline PERRIN-SARRADO    | 86              | Pharmacologie                         |
| Virginie PICHON            | 85              | Biophysique                           |
| Sophie PINEL               | 85              | Informatique en Santé (e-santé)       |
| Anne SAPIN-MINET           | 85              | Pharmacie galénique                   |
| Marie-Paule SAUDER         | 87              | Mycologie, Botanique                  |
| Guillaume SAUTREY          | 85              | Chimie analytique                     |
| Rosella SPINA              | 86              | Pharmacognosie                        |
| Gabriel TROCKLE            | 86              | Pharmacologie                         |
| Mihayl VARBANOV            | 87              | Immuno-Virologie                      |
| Marie-Noëlle VAULTIER      | 87              | Mycologie, Botanique                  |
| Emilie VELOT               | 86              | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU             | 87              | Biochimie et Biologie moléculaire     |
| Colette ZINUTTI            | 85              | Pharmacie galénique                   |

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

|                    |    |            |
|--------------------|----|------------|
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | Sémiologie |
|--------------------|----|------------|

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

|                 |    |                                 |
|-----------------|----|---------------------------------|
| Alexandre HARLE | 82 | Biologie cellulaire oncologique |
|-----------------|----|---------------------------------|

#### **PROFESSEUR AGREGE**

|                    |    |         |
|--------------------|----|---------|
| Christophe COCHAUD | 11 | Anglais |
|--------------------|----|---------|

#### \*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHCIAIRES



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

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

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

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

**Que** je sois couvert d'opprobre et mépris de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



# **REMERCIEMENTS**

*À ma présidente de thèse, Madame Nathalie THILLY,*

PU-PH en Épidémiologie et Santé Publique, membre du laboratoire APEMAC, Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et pour le grand intérêt que vous portez à ce travail. Merci pour votre collaboration et votre implication dans cette étude. Veuillez trouver ici mes remerciements et ma reconnaissance les plus sincères.

*À ma directrice de thèse, Madame Béatrice DEMORÉ,*

Docteur en Pharmacie, MCU-PH en Pharmacie Clinique, membre du réseau Antibiolor, Faculté de Pharmacie de Nancy et Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

En premier lieu, je tiens à vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté durant mes études. Merci pour la qualité de vos enseignements, votre écoute et votre soutien en toutes circonstances. Votre présence dans ce jury était pour moi une évidence et je suis ravie d'avoir partagé ce travail avec vous. Je vous suis reconnaissante pour tous vos conseils, avis et corrections ainsi que du temps que vous m'avez consacré.

*Aux membres du jury :*

*À Madame Céline PULCINI,*

PU-PH en Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy et membre du laboratoire APEMAC.

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites de faire partie de ce jury et de votre intérêt pour mon travail malgré votre emploi du temps très chargé, soyez en remerciée.

*À Monsieur Julien GRAVOULET,*

Docteur en Pharmacie, pharmacien d'officine, membre du réseau Antibiolor et de l'URPS pharmaciens de Lorraine.

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de siéger parmi les membres du jury. Je pense que personne n'aurait pu prévoir cela il y a 20 ans.

Je tiens également à remercier *Monsieur TEBANO Gianpiero* pour ses précieux conseils concernant les diverses publications sur le sujet.

Je dédie ce travail,

*À Marcus,*

Merci mon amour pour ton soutien sans faille et tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien, j'espère te le rendre aussi bien. Notre histoire ne fait que commencer...

*À Agathe,*

Encore trop petite pour lire ces quelques mots alors je ferai simple : je t'aime.

*À Claudine et René,*

Merci mes parents d'être toujours présents à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. C'est en partie grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui, j'espère avoir été à la hauteur de vos espérances. Avec tout mon amour et ma reconnaissance.

*À Antoine,*

Mon frerot, entre nous c'était plutôt l'amour vache au début mais sans toi ça aurait été beaucoup moins drôle. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

*À Mamie,*

Tu disais que j'étais ton bâton de vieillesse, je passe maintenant le relais car à 96 ans te voilà arrière-grand-mère et je suis heureuse que tu aies pu rencontrer ton arrière-petite-fille.

*À toute ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines,*

Merci à tous pour votre soutien et votre présence.

*À ma belle-famille,*

Merci de m'avoir acceptée aussi facilement parmi vous, de me faire découvrir votre belle région et de mettre le chauffage en route pour nos longues soirées d'hiver jeux de société !

*À Shasha,*

Merci ma Sha pour ces années à tes côtés depuis le lycée, j'espère que ce n'est pas prêt de s'arrêter. Select your player !

*À Pauline et Sophie,*

Merci les filles pour tous ces bons moments passés à vos côtés, nos parties de TLMVPSP et de MTQ sur les bancs de la fac me manquent déjà !

*À Camille,*

Une très belle rencontre de fac, merci pour ta présence et ton amitié sans faille.

*À Nathalie & Cyprien*

Merci pour ces belles soirées passées ensemble et longue vie à la botte de paille !

*Aux parapotes*

Nous nous sommes rencontrés au travers de votre passion, vous m'avez fait découvrir le monde du parapente et maintenant je suis ravie de vous compter parmi mes amis.

*À tous les autres,*

Des amis de fac et d'ailleurs avec qui je passe toujours de très bons moments. Merci à tous !

# **TABLE DES MATIERES**

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ANNEXES

ABRÉVIATIONS, SIGNES, ACRONYMES

INTRODUCTION..... 1

PARTIE I. ANTIBIOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES  
COMMUNAUTAIRES..... 3

1. Généralités sur les antibiotiques..... 4

1.1. Les antibiotiques et leur histoire ..... 4

1.2. Définitions..... 5

1.3. Spectre d'activité ..... 7

2. Généralités sur les infections respiratoires aiguës communautaires : définitions et  
recommandations..... 9

2.1. Définition et principaux agents pathogènes ..... 9

2.2. La rhinopharyngite ..... 9

2.3. L'angine..... 10

2.4. L'otite moyenne aiguë ..... 14

2.5. La sinusite aiguë ..... 16

2.6. La bronchite aiguë..... 19

3. L'antibiorésistance ..... 20

3.1. Types de résistance ..... 20

3.2. Support de la résistance ..... 21

3.3. Mécanismes biochimiques de la résistance..... 21

3.4. Mécanismes de résistances rencontrés dans les infections respiratoires..... 28

|   |           |
|---|-----------|
| 3.5. Une résistance chiffrée en constante évolution.....                                      | 30        |
| 3.6. Causes de l'antibiorésistance.....   | 32        |
| 3.7. Politiques de juste usage des antibiotiques et moyens de lutte.....                      | 42        |
| <b>PARTIE II : ENQUÊTE : CONNAISSANCES ET COMPORTEMENT DE LA<br/>POPULATION GÉNÉRALE.....</b> | <b>51</b> |
| 1. Objectifs de l'enquête .....   | 53        |
| 2. Matériels et méthodes.....   | 53        |
| 3. Résultats - Discussion .....   | 55        |
| 3.1. Analyse descriptive .....  | 56        |
| 3.2. Analyses bivariées .....   | 76        |
| 4. Discussion .....   | 81        |
| 4.1. Principaux résultats.....  | 81        |
| 4.2. Limites de l'étude .....   | 82        |
| 4.3. Comparaison à la littérature .....   | 83        |
| 4.4. Perspectives.....  | 86        |
| <b>CONCLUSION .....</b>   | <b>88</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>89</b> |
| <b>ANNEXE .....</b>   | <b>95</b> |

## **LISTE DES FIGURES**

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Catégorisation des souches cliniques (5).....   | 8  |
| Figure 2: Résumé de la procédure du TROD (9). ....   | 12 |
| Figure 3 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'angine (6). ....                                      | 14 |
| Figure 4 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'OMA(6). ....  | 16 |
| Figure 5 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de la sinusite aiguë (6). ....                             | 19 |
| Figure 6 : Résumé des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques (16).....  | 22 |
| Figure 7 : Histoire des beta-lactamines (18). ....   | 24 |
| Figure 8 : Classification schématique des principales $\beta$ -lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif (17). ....                 | 24 |
| Figure 9 : Corrélation de la mise sur le marché des antibiotiques et de l'identification des premières résistances bactériennes (20). .... | 28 |
| Figure 10 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement en France (24). ....  | 31 |
| Figure 11 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en France (25).....   | 34 |
| Figure 12 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ/1000H/J (24). ....                              | 35 |
| Figure 13 : Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques en 2013 (25). ....                                       | 36 |
| Figure 14 : Évolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers (24).....                                 | 36 |
| Figure 15 : Comment la bactériorésistance peut atteindre l'homme (27) ?.....   | 38 |
| Figure 16 : Calendrier vaccinal simplifié 2016 (29). ....  | 39 |
| Figure 17 : Pourcentage de PSDP en France (23).....  | 40 |
| Figure 18 : Liste 2015 des antibiotiques critiques selon l'ANSM (50).....  | 48 |

|  |    |
|--|----|
| Figure 19 : Contenu du triptyque <i>recto</i> de la plaquette Antibiolor «Trop d'antibiotiques nuit aux antibiotiques ». | 54 |
| Figure 20 : Contenu du triptyque <i>verso</i> de la plaquette Antibiolor «Trop d'antibiotiques nuit aux antibiotiques».  | 55 |
| Figure 21 : Répartition des participants en fonction de leur sexe.   | 56 |
| Figure 22 : Répartition des participants en fonction de leur âge.  | 56 |
| Figure 23 : Répartition des participants avec ou sans enfants.   | 57 |
| Figure 24 : Répartition de l'âge des enfants des participants.   | 57 |
| Figure 25 : Répartition des participants selon le niveau d'étude.  | 58 |
| Figure 26 : Répartition des participants en fonction de leur profession.   | 59 |
| Figure 27 : Répartition des demandes au médecin vis-à-vis des antibiotiques.   | 59 |
| Figure 28 : Modification de la dose par jour d'un traitement antibiotique.   | 60 |
| Figure 29: Augmentation ou diminution de la dose prescrite ?   | 60 |
| Figure 30 : Arguments avancés pour une augmentation de la dose par jour.   | 60 |
| Figure 31 : Arguments avancés pour une diminution de la dose par jour.   | 61 |
| Figure 32 : Modification de la durée d'un traitement antibiotique.   | 61 |
| Figure 33 : Allongement ou raccourcissement de la durée ?  | 61 |
| Figure 34 : Arguments avancés pour un allongement de la durée de traitement.   | 62 |
| Figure 35 : Arguments avancés pour le raccourcissement de la durée du traitement.  | 62 |
| Figure 36 : Démarche d'aller chercher les médicaments.   | 63 |
| Figure 37 : Respect de la consigne "attendre quelques jours d'évolution avant de prendre les antibiotiques".             | 63 |
| Figure 38 : Prise d'antibiotique hors prescription médicale.   | 64 |
| Figure 39 : Provenance des antibiotiques hors prescription médicale.   | 64 |
| Figure 40 : Arguments avancés pour une utilisation d'antibiotique hors prescription médicale.                            | 65 |
| Figure 41 : Utilisation d'autres thérapeutiques pour remplacer un traitement antibiotique.                               | 65 |

|  |    |
|--|----|
| Figure 42 : Connaissance d'un nom d'antibiotique.....  | 66 |
| Figure 43 : Répartition des antibiotiques cités. ....  | 66 |
| Figure 44 : Sources d'informations citées. ....  | 67 |
| Figure 45 : Connaissances sur l'utilisation d'un antibiotique dans diverses situations. ....             | 68 |
| Figure 46 : Répartition des réponses jamais (a) / parfois (b) / toujours (c).....                        | 68 |
| Figure 47 : Connaissances sur les antibiotiques.....   | 69 |
| Figure 48 : Répartition des réponses vrai (a) / faux (b) / ne sait pas(c). ....                          | 70 |
| Figure 49 : Prélèvement effectué par un médecin.....   | 70 |
| Figure 50 : Connaissances sur l'utilité de ce prélèvement.....   | 71 |
| Figure 51 : Connaissance sur la possible réalisation par un pharmacien. ....                             | 71 |
| Figure 52 : Connaissances sur l'utilité de certains comportements en période épidémique. ...             | 72 |
| Figure 53 : Répartition de ces connaissances utile (a) / utilité limitée (b) / inutile (c). ....         | 72 |
| Figure 54 : Connaissances sur le fait de ne pas prendre un antibiotique alors que c'est nécessaire. .... | 73 |
| Figure 55 : Connaissances sur la sur-utilisation d'antibiotique.....                                     | 73 |
| Figure 56 : Connaissances sur l'apparition de résistances aux antibiotiques. ....                        | 74 |
| Figure 57 : Culture générale sur les antibiotiques.....  | 75 |
| Figure 58 : Degré de prise de conscience des personnes interrogées.....                                  | 75 |



## **LISTE DES TABLEAUX**

|  |    |
|--|----|
| Tableau I : Type d'activité et modalités d'action des principales classes d'antibiotiques (5).....   | 7  |
| Tableau II : Critères de catégorisation des souches selon les valeurs critiques (CA-SFM)(5)..  | 8  |
| Tableau III: Score clinique de Mac Isaac (6). .....  | 11 |
| Tableau IV : Posologie et durée de traitement des angines à SGA en 1ère intention (6). .....   | 12 |
| Tableau V : Posologie et durée de traitement des angines à SGA en 2ème intention (6).....  | 13 |
| Tableau VI : Posologie et durée de traitement des angines à SGA en 3ème intention (6).....   | 13 |
| Tableau VII : Posologie et durée de traitement des OMAP en 1ère intention (6). .....   | 15 |
| Tableau VIII : Posologie et durée de traitement de la sinusite aigüe maxillaire en 1ère intention (6). .....   | 17 |
| Tableau IX : Posologie et durée de traitement de la sinusite aigüe maxillaire en 2ème intention (6). .....   | 17 |
| Tableau X : Posologie et durée de traitement de la sinusite aigüe maxillaire en 3ème intention (6). .....  | 18 |
| Tableau XI : Posologie et durée de traitement de la sinusite aigüe maxillaire en dernière intention (6). .....   | 18 |
| Tableau XII : Stimuli et cibles des céphalosporinases (17). .....  | 23 |
| Tableau XIII : Résistance d' <i>E. coli</i> en ville en Lorraine en 2014 d'après MedQual Ville. ....   | 32 |
| Tableau XIV : Comparaison des consommations antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J) (25). ..... | 33 |
| Tableau XV : Comparaison des consommations antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ/1000H/J) (25). .....                    | 37 |
| Tableau XVI : Démographie de la population par tranches d'âge comparée aux résultats de l'enquête.....   | 57 |
| Tableau XVII : Répartition des niveaux d'étude en France en 2014 (58). .....   | 58 |
| Tableau XVIII: Descriptif sociodémographique de l'échantillon d'étude. ....  | 76 |

|   |    |
|---|----|
| Tableau XIX : Connaissances vis-à-vis des antibiotiques, des épidémies et des résistances bactériennes..... | 77 |
| Tableau XX : Comportements vis-à-vis des antibiotiques.....   | 77 |
| Tableau XXI : Facteurs sociodémographiques associés au niveau de connaissance.....                          | 79 |
| Tableau XXII : Facteurs sociodémographiques associés au comportement.....                                   | 80 |

## **LISTE DES ANNEXES**

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| Annexe 1: Questionnaire patient..... | 95 |
|--------------------------------------|----|

# **ABRÉVIATIONS, SIGNES, ACRONYMES**

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARS : Agence Régionale de Santé

ATP : Adénosine Tri Phosphate

BioBase : Biostatistiques et Bases de données

BLNAR : Beta-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Étendu

BMR : Bactérie MultiRésistante

C1G : Céphalosporine de 1<sup>ère</sup> Génération

C2G : Céphalosporine de 2<sup>ème</sup> Génération

C3G : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> Génération

C4G : Céphalosporine de 4<sup>ème</sup> Génération

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLSI : Clinical Laboratory Standard Institute

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CML : Concentration Minimale Létale

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNRP : Centre National de Référence des Pneumocoques

CRCA : Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie

DDJ/1000H/J : Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants / Jour

DGS : Direction Générale de la Santé

DPC : Développement Professionnel Continu

EARS : European Antimicrobial Resistance Surveillance

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

EMA : European Medicines Agency = Agence Européenne du Médicament

EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases

ERV : Entérocoque Résistant à la Vancomycine

ES : Établissements de Santé

ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption

ESPRI : Unité d'Expertise et de Soutien aux Projets de Recherche clinique et à l'Innovation

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INSERM : L'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

MDR : Multiple Drug Resistance

MLS : Macrolides – Lincosamides - Streptogramines

NARMS : National Antimicrobial Resistance Monitoring System

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

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

PLP : Protéines Liant les Pénicillines

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SDR : Specific Drug Resistance

SHV: SulfHydryl Variable

TIAC : Toxi-Infections Alimentaires Collectives

TRI : TEM Résistant aux Inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases

TROD : Test Rapide à Orientation Diagnostique

TEM : TEMoneiria

URPS : Unions Régionales des Professionnels de Santé

# INTRODUCTION

---

La découverte des antibiotiques a fait naître l'espoir qu'il serait un jour possible de juguler l'ensemble des maladies infectieuses. Le phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques a mis fin à cette "fatale illusion". L'utilisation tous azimuts d'antibiotiques génère l'émergence de souches bactériennes résistantes aux médicaments existants : voilà le revers de la médaille.

Aujourd'hui, la résistance bactérienne aux antibiotiques est un grave problème de santé publique mondial qui progresse très rapidement. L'ère post-antibiotique du 21<sup>ème</sup> siècle est prévue par l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) (1). Malgré sa mobilisation, le nombre de victimes (mortalité, morbidité) ne cesse d'augmenter, avec des prévisions de plus en plus pessimistes. Elle prévoit qu'en 2050, les maladies infectieuses résistantes aux antibiotiques seront la première cause de décès par maladie. Il serait question de plus de 10 millions de morts par an dans le monde contre 700 000 actuellement, c'est-à-dire plus que le cancer (2).

Alors que les agents anti-infectieux jouent un rôle essentiel dans la lutte contre ce fléau universel, la résistance bactérienne est en rapide progression, avec en parallèle une pénurie de nouveaux agents thérapeutiques. Vaccins et autres approches alternatives anti-infectieuses ne peuvent pas encore remplacer le traitement antibiotiques classique, d'où notre dépendance, pour les années à venir, à l'arsenal d'antibiotiques actuels.

Face à l'urgence de trouver de nouvelles thérapies, de préserver les antibiotiques existants et de limiter la progression des résistances dans l'environnement, de nombreux pays ont récemment lancé des plans ambitieux, en particulier les États-Unis et le Royaume-Uni (2).

Préserver l'efficacité des antibiotiques nécessite de faire diminuer plus rapidement et de façon appropriée le recours à ces molécules. L'amélioration des connaissances, notamment afin de modifier les perceptions et les pratiques, peut sans doute y contribuer. En effet, les données observées dans l'enquête Nicolle montrent qu'il restait en 2006 des progrès à réaliser dans l'information de la population générale (3). Les dernières campagnes de l'Assurance Maladie allant dans ce sens, il serait intéressant de réévaluer aujourd'hui ces connaissances et de les mettre en perspective des consommations réelles d'antibiotiques. C'est dans cette lignée que s'inscrit ce travail.

Au cours de cette thèse, les différents aspects de la thérapeutique par les antibiotiques seront abordés, avec une première partie qui présente le contexte actuel permettant de mieux appréhender par la suite l'étude réalisée et développée dans la seconde partie. Elle établit des généralités sur l'antibiothérapie et certaines infections respiratoires aiguës communautaires, elle traite ensuite du phénomène de résistance et de ses mécanismes pour terminer par l'évolution du contexte réglementaire dans la politique de juste usage des antibiotiques.

Le travail personnel est développé dans la seconde partie. L'étude réalisée auprès du grand public dévoile ses résultats et présente un état des lieux des connaissances et des comportements de la population générale en matière d'antibiotiques et de résistances bactériennes, elle pointe également les facteurs sociodémographiques associés et évalue le lien entre connaissances et comportements.

**PARTIE I. ANTIBIOTHÉRAPIE DANS LES**  
**INFECTIONS RESPIRATOIRES COMMUNAUTAIRES**



# 1. Généralités sur les antibiotiques

## 1.1. Les antibiotiques et leur histoire

Pour certains, on ne peut parler d'antibiotique sans évoquer **Sir Alexander FLEMING**, mais pour d'autres on se doit de rappeler l'étymologie du mot, car elle nous vient d'un mycologue nancéen, **Jean-Paul VUILLEMIN**, qui en 1889, introduit le terme "*antibiose*" (du grec *anti* : "contre" et *bios* : "la vie") ; une idée selon laquelle l'interaction biologique entre deux ou plusieurs organismes porte préjudice au moins à l'un d'entre eux (4).

L'histoire est célèbre : **Alexander FLEMING**, biologiste écossais brillant mais quelque peu distrait, laisse, faute de place dans le bain antiseptique, une boîte de culture sur sa table de travail durant ses vacances en 1928. A son retour, il découvre que ses cultures de staphylocoques ont été contaminées pendant son absence par le champignon *Penicillium notatum*, qu'étudie son voisin de paillasse. Il constate alors qu'autour des moisissures, la bactérie ne s'est pas développée et fait l'hypothèse que ces dernières secrètent une substance qui bloque le développement de la bactérie, qu'il nomme pénicilline.

Mais devons-nous ne retenir que cet épisode ? Bien au contraire, la découverte de la pénicilline est le fruit d'un ensemble de travaux scientifiques menés par plusieurs chercheurs.

D'authentiques antibiotiques existent depuis des siècles dans la médecine populaire : il y a plus de 2500 ans que les Chinois soignent certaines infections superficielles avec une pâte moisie confectionnée avec de l'extrait de soja, où la moisissure constitue l'agent anti-infectieux (5).

50 ans avant FLEMING, **PASTEUR** et **JOUBERT** constataient que l'injection de bactéries du charbon (*Bacillus anthracis*) chez les animaux empêchait le développement de maladies bactériennes.

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, **Ernest DUCHESNE**, médecin français, avait déjà remarqué que certaines moisissures pouvaient stopper la prolifération bactérienne mais cette découverte resta inappliquée jusqu'aux travaux de Fleming.

En 1910, un médecin allemand, **Paul EHRLICH**, met au point une molécule anti-infectieuse, le Salvarsan®, un dérivé de l'arsenic, utilisé dans le traitement de la syphilis jusqu'à l'arrivée de la pénicilline.

En 1930, **Gerhard DOMAGK**, médecin et chimiste allemand, directeur de recherche dans une industrie pour le textile, rechercha une activité anti-bactérienne dans les colorants fabriqués et trouva que l'un d'entre eux guérissait des souris infectées par un streptocoque. Il s'agit du sulfamidochrysoïtine (Rubiazol®), première molécule de la famille des sulfamides (6).

Durant la même année, le biologiste français, **René DUBOS**, découvre une molécule produite par les bactéries du sol capable d'inhiber le pneumocoque. Mais l'arrivée massive des

sulfamides à cette même période retarde ses travaux et ce n'est qu'en 1939 qu'il parvient à isoler la gramicidine, premier antibiotique naturel.

Le problème majeur de la pénicilline restait son extraction et sa purification et c'est en 1930 qu'il fut abordé avec **Ernst Boris CHAIN** et **Howard Walter FLOREY**. Ils mirent au point une forme stable et utilisable en thérapeutique employée pour la première fois sur l'Homme en 1941. Mais à ce moment-là, la seconde guerre mondiale fait rage, les besoins en pénicilline sont importants pour les soldats et les civils et la forme purifiée manque cruellement. Pour produire les quantités nécessaires, il a été décidé de demander de l'aide aux États-Unis qui ont mis au point des méthodes de culture au rendement plus important. Avec les encouragements de leur gouvernement, les sociétés pharmaceutiques américaines ont vaincu les difficultés de production de pénicilline à l'échelle industrielle (7).

L'équipe constituée de Fleming, Florey et Chain a reçu le prix Nobel de Médecine pour leur découverte en 1945.

## ***1.2. Définitions***

Les antibiotiques sont des agents dont la **toxicité sélective** résulte d'un mode d'**action spécifique**. Ils agissent à faible dose pour inhiber la croissance des micro-organismes ou pour les détruire. Ils peuvent être produits de manière naturelle par des champignons et des bactéries ou obtenus par synthèse et hémisynthèse.

Nous avons recours à leur utilisation de 2 manières selon leur spectre d'activité, c'est pour cela que l'on oppose les traitements documentés aux traitements dits probabilistes :

- Les traitements probabilistes sont administrés sans avoir une connaissance précise de la bactérie impliquée, ni même de sa sensibilité aux antibiotiques. On utilisera alors les antibiotiques dits à "large spectre", le choix de la molécule est basé sur les micro-organismes infectants les plus probables avec un risque minimum d'allergie ou de toxicité.
- Les traitements documentés sont administrés après avoir déterminé la sensibilité des bactéries à l'antibiotique, ce qui sous-entend d'avoir préalablement isolé la bactérie en cause. Ce traitement peut être de première intention ou faire suite au traitement probabiliste une fois les données nécessaires connues (8).

Leur classification est multiple, elle peut se faire selon :

- La nature chimique car il existe souvent une structure de base sur laquelle il y a une hémisynthèse définissant ainsi une famille d'antibiotique (Ex :  $\beta$ -lactamines).
- Le site d'action spécifique à chacun :
  - Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne ( $\beta$ -lactamines, glycopeptides, fosfomycine).
  - Inhibition de la synthèse protéique (aminosides, cyclines, phénicolés, acide fusidique, macrolides, oxazolidinones, mupirocine, synergistines).

- Action sur la synthèse des acides nucléiques (quinolones, nitroimidazolés, rifamycines, sulfamides triméthoprime).
- Action sur les membranes (polymyxines, daptomycine) (8).
- Le spectre antibactérien : il représente l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif et permet de prévoir son potentiel ainsi que ses limites.
  - Les antibiotiques à spectre large sont efficaces sur un grand nombre de types d'agents pathogènes. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de tous les cocci et tous les bacilles. Ils sont utilisés lorsque la bactérie n'est pas identifiée et que la pathologie peut être due à différents types d'agents pathogènes.
  - Les antibiotiques à spectre étroit sont efficaces sur un nombre limité d'agents infectieux leur permettant de cibler une pathologie en particulier.
- Les modalités d'action :
  - Un effet bactériostatique provoque une inhibition réversible de la croissance de l'organisme cible.
  - Un effet bactéricide entraîne la mort de celui-ci (8).

➤ *La notion de type d'activité*

On distingue 4 notions pour qualifier l'activité d'un antibiotique. Ces paramètres définissent leurs critères d'utilisation (choix des doses, voie d'administration, intervalles de prises) :

- Activité dite "temps-dépendante" : l'activité dépend de la durée d'exposition des bactéries à l'antibiotique. Il s'agit notamment des pénicillines, céphalosporines, macrolides, fluoroquinolones et glycopeptides.
- Activité dite "concentration-dépendante" : l'activité dépend de la concentration en antibiotique. Cette notion est applicable pour les aminosides, l'imipénème et fluoroquinolones.
- Effet post-antibiotique : c'est le maintien d'une absence de reprise de la croissance bactérienne pour un couple bactérie/antibiotique donné, après exposition à l'antibiotique.
- Effet inoculum : c'est l'influence de la quantité de bactéries en contact avec l'antibiotique (8).

Les différents types d'activité et les modalités d'action des principales classes d'antibiotiques sont répertoriés dans le tableau I.

Tableau I : Type d'activité et modalités d'action des principales classes d'antibiotiques (8).

| FAMILLE/CLASSE   | BACTERICIDE<br>BACTERIOSTATIQUE | CONCENTRATION OU<br>TEMPS DEPENDANT    | EFFET<br>INOCULUM | EFFET POST-<br>ANTIBIOTIQUE |
|------------------|---------------------------------|--|-------------------|-----------------------------|
| Pénicillines     | Bactéricide                     | Temps-dépendant                        | Oui               | Faible ou nul               |
| Céphalosporines  |                                 | Temps-dépendant                        | Oui               | Faible ou nul               |
| Carbapénèmes     |                                 | Concentration<br>dépendant             | Non               | Oui                         |
| Monobactames     |                                 | Temps-dépendant                        | Oui               | Faible ou nul               |
| Glycopeptides    | Lentement bactéricide           | Temps dépendant                        | Oui               | Non                         |
| Polymyxines      | Bactéricide                     | Concentration<br>dépendant             | Oui               | Non                         |
| Fluoroquinolones | Bactéricide                     | Temps et<br>concentration<br>dépendant | Non               | Oui                         |
| MLK              | Bactériostatique                | Temps dépendant                        | Oui               | Non                         |
| Synergistines    | Bactéricide                     | Temps dépendant                        | Oui               | Bactériopause               |
| Aminosides       | Bactéricide                     | Concentration<br>dépendant             | Non               | Oui                         |
| Tétracyclines    | Bactériostatique                | Concentration<br>dépendant             | Non               | Non                         |

### 1.3. Spectre d'activité

#### ➤ Toute une histoire de concentrations...

L'activité antibactérienne est caractérisée *in vitro* par :

- La concentration minimale inhibitrice (CMI) : concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'empêcher le développement d'un micro-organisme après 18 à 24h d'incubation à 35°C. C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactériostatique.
- La concentration minimale létale ou bactéricide (CMB ou CML) : concentration la plus faible capable d'entraîner la mort d'au moins 99,9% des bactéries d'un inoculum standardisé à  $10^5$ - $10^6$  bactéries/mL (< 0,01% de survivants). C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactéricide.

On détermine ainsi l'activité intrinsèque d'un antibiotique selon le rapport CMB/CMI :

- $CMB/CMI \leq 2$  Antibiotique bactéricide
- $CMB/CMI = 4 \text{ à } 16$  Antibiotique bactériostatique
- $CMB/CMI > 16$  Bactérie "tolérante" à l'antibiotique (8)

#### ➤ Antibiogramme

L'antibiogramme est un examen bactériologique de référence qui consiste à cultiver des bactéries présentes dans un prélèvement pour les identifier et ensuite tester sur les colonies obtenues divers antibiotiques. Il permet, d'une part, de prédire la sensibilité d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques dans un but essentiellement thérapeutique mais également de surveiller l'épidémiologie des résistances. Il faut néanmoins avoir à l'esprit que cet examen

étudie l'effet des antibiotiques *in vitro* le plus souvent et dans des conditions de culture normalisées. Il faut donc déterminer des corrélations afin d'apprécier l'efficacité *in vivo* de l'antibiotique et donc la réussite (ou l'échec) du traitement sur la base de données *in vitro*.

➤ **Notions de valeurs critiques et catégories cliniques des souches bactériennes**

Les concentrations critiques des antibiotiques ou concentrations moyennes pondérées sont établies sur la base des concentrations sériques obtenues après administration d'une posologie "usuelle" et de la posologie maximale tolérée. Dans le premier cas, on détermine la concentration critique inférieure (c) et dans le second cas, la concentration critique supérieure (C). Les diamètres critiques d et D correspondent respectivement aux concentrations critiques haute et basse. Chaque antibiotique possède ses concentrations critiques propres permettant de délimiter des catégories cliniques de souches selon le tableau II (8).

**Tableau II : Critères de catégorisation des souches selon les valeurs critiques (CA-SFM)(8).**

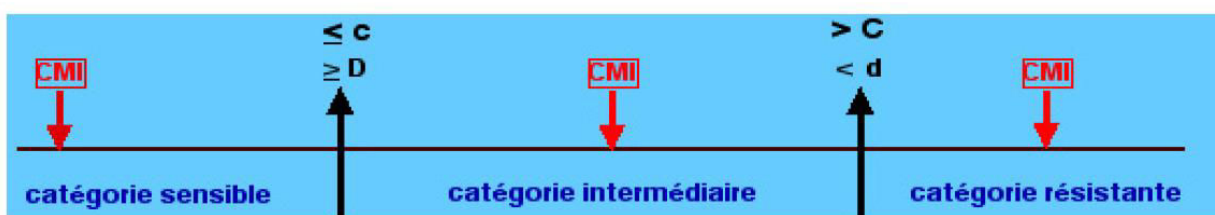
|   | CMI (mg/L)       | Diamètre (mm)                |
|---|------------------|------------------------------|
| S | $CMI \leq c$     | Diamètre $\geq D$            |
| R | $CMI > C$        | Diamètre $< d$               |
| I | $c < CMI \leq C$ | $d \leq \text{Diamètre} < D$ |

Les souches catégorisées sensibles (S) sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement systémique avec la posologie recommandée.

Les souches catégorisées résistantes (R) sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.

Les souches catégorisées intermédiaires (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Elles forment une zone tampon hétérogène pour laquelle les valeurs obtenues ne sont pas prédictives du succès thérapeutique. En effet, elles peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression est plus faible *in vitro* qu'*in vivo* ou avoir un comportement différent en fonction de certaines conditions (concentrations ou posologies).

La catégorisation des souches cliniques est résumée dans la figure 1.



**Figure 1 : Catégorisation des souches cliniques (8).**

Les catégories S/R/I, ainsi que les valeurs critiques sont définies en France par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) ; en Europe par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ; et aux Etats-Unis par le Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Cette classification évolue selon la résistance acquise des bactéries dans le temps et dans l'espace et des indications thérapeutiques (8).

## **2. Généralités sur les infections respiratoires aiguës communautaires : définitions et recommandations**

### ***2.1. Définition et principaux agents pathogènes***

Les infections respiratoires constituent l'une des premières causes de consultation en pratique ambulatoire et donc l'une des premières sources de prescription d'antibiotiques à l'origine de coûts très élevés tant sur la consultation et la sur-prescription que sur l'absentéisme. C'est un des points névralgiques de l'antibiorésistance (8).

Ces infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) touchent aussi bien le nez que la gorge ou les oreilles mais c'est la localisation précise au niveau de l'arbre respiratoire qui permet de distinguer les infections respiratoires dites basses (trachée, bronche et parenchyme pulmonaire) de celles dites hautes (fosses nasales, pharynx et larynx). Il est également indispensable de connaître la flore commensale pharyngée avant de débiter une antibiothérapie, afin de distinguer une simple colonisation bactérienne d'une réelle infection ; On retrouve principalement *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Bordetella catarrhalis*, *Haemophilus spp* ainsi que des bactéries anaérobies telles que *Lactobacillus spp*, *Prevotella spp*, *Propionibacterium acnes* (8).

Dans le cadre de l'enquête, nous avons fait le choix de nous focaliser sur les infections respiratoires aiguës communautaires les plus fréquentes c'est-à-dire : la rhinopharyngite, l'angine, l'otite moyenne aiguë, la sinusite et la bronchite.

### ***2.2. La rhinopharyngite***

#### **➤ *Définition et épidémiologie***

La rhinopharyngite est une atteinte inflammatoire du pharynx et des fosses nasales d'origine virale. Elle touche le plus souvent l'enfant de moins de 6 ans, avec 5 à 8 épisodes par an puis se raréfie probablement du fait de l'acquisition de défenses immunitaires. Les rhinopharyngites représentent près de 3 millions de cas par an en France et c'est l'une des premières causes des prescriptions d'antibiotiques chez l'enfant et en fait un problème de santé publique. Elles sont plus fréquentes en hiver du fait du confinement des individus augmentant les risques de contagion et de l'effet nuisible du froid sur les mécanismes de défense au niveau de la muqueuse nasale (9).

Il existe plus de 200 virus pouvant induire une rhinopharyngite; parmi eux nous retenons essentiellement les rhinovirus, les coronavirus, le virus syncytial (VRS), les adénovirus, les

entérovirus, les virus influenza ainsi que le cytomégalovirus (CMV) pouvant être associé à une atteinte d'une autre partie de l'arbre respiratoire (7, 11).

Les symptômes peuvent associer de manière variable : rhinorrhée, éternuements, toux, obstruction nasale et fièvre. Cette pathologie présente un caractère bénin et une évolution favorable en 7 à 10 jours. Une complication bactérienne est suspectée lorsque la fièvre persiste au-delà de 4 jours et que la toux et la rhinorrhée durent plus de 10 jours. C'est l'otite moyenne aiguë (OMA) qui complique une rhinopharyngite dans la majorité des cas et dans une moindre mesure la sinusite (11).

#### ➤ **Recommandations**

Le traitement d'une rhinopharyngite ne justifie aucunement la prescription d'antibiotique, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. Son efficacité n'est démontrée ni sur la durée des symptômes ni pour la prévention des complications, même en présence de facteur de risque et elle expose à des effets indésirables et écologiques non justifiés. Seules les complications bactériennes pourront justifier secondairement une antibiothérapie (9).

La prise en charge d'une rhinopharyngite non compliquée est double. Elle passe d'abord par l'éducation du patient pour lui rappeler l'origine virale de l'infection ainsi que la durée des symptômes pouvant paraître longue et responsable de consultations médicales non justifiées. Elle s'accompagne de mesures d'hygiène telles que l'usage de mouchoirs jetables, le lavage des mains régulier et le fait de se couvrir la bouche lors d'une toux ou d'un éternuement. Le traitement quant à lui est purement symptomatique, il permet d'améliorer le confort. Il repose sur la prise d'antipyrétiques (paracétamol) en cas de fièvre et sur un lavage des fosses nasales à l'eau de mer ou au sérum physiologique. Il est important de souligner que les vasoconstricteurs par voie orale (pseudoéphédrine et phényléphrine) ou nasale (oxymétazoline, naphthazoline, éphédrine, tuaminoheptane) sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans et que les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens ne sont pas indiqués (11).

### **2.3. L'angine**

#### ➤ **Définition et épidémiologie**

Les angines se caractérisent par une inflammation aiguë des amygdales palatines pouvant se généraliser à l'ensemble du pharynx. Leur incidence annuelle est estimée à plus de 8 millions de cas par an en France. D'origine infectieuse, elles sont responsables de nombreuses prescriptions antibiotiques injustifiées car la majorité est d'origine virale (60 à 90% selon l'âge) et les agents incriminés, adénovirus, influenza, para-influenza et VRS, sévissent en mode épidémique.

Parmi les angines bactériennes, celle causée par le streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A (SGA) ou *Streptococcus pyogenes* est la plus fréquente ; elle représente 20% des angines tous âges confondus dont 25 à 40% des cas chez l'enfant et 10 à 25% chez l'adulte. Généralement virale avant l'âge de 3 ans, son pic d'incidence se situe entre 5 et 15 ans. Pour mémoire, il

existe d'autres bactéries exceptionnellement mises en cause telles que d'autres streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, le bacille diphtérique, le gonocoque et les bacilles anaérobies.

La clinique est variable selon l'agent étiologique, mais certains éléments sont en faveur d'une angine à SGA tels que l'apparition brutale, une fièvre  $> 38^{\circ}\text{C}$ , l'odynophagie intense voire dysphagie, le purpura du voile du palais, les adénopathies satellites sensibles, les douleurs abdominales et le rash scarlatiniforme. Elle peut prendre plusieurs aspects (érythémateuse, érythématopultacée et autres formes) et c'est l'examen clinique qui fait le diagnostic. La gravité de cette angine réside dans la survenue des complications post-streptococciques très rares aujourd'hui mais potentiellement graves : rhumatisme articulaire aigu (RAA), glomérulonéphrite aiguë (GNA), érythème noueux, scarlatine et des complications suppurées locorégionales (9, 8).

### ➤ **Recommandations**

Le traitement des angines d'origine virale repose uniquement sur la prise de médicaments à visée symptomatique (antalgiques et antipyrétiques) pour améliorer le confort du patient.

Seules les angines à SGA (et bactéries exceptionnelles citées précédemment) peuvent justifier d'une antibiothérapie en raison de la gravité des complications post-infectieuses potentielles, de la disparition des symptômes en 24h et d'une diminution de la contagiosité ; mais cela ne doit pas être systématique car elle évolue le plus souvent favorablement en 3 à 4 jours même en l'absence d'antibiotique. C'est pour cela que la mise en place d'un traitement antibiotique repose sur l'utilisation d'outils diagnostics. L'attitude à adopter consiste en premier lieu en un questionnement du patient permettant d'aboutir au score clinique de Mac Isaac à l'aide du tableau III. Ce score n'a aucune valeur chez l'enfant.

**Tableau III: Score clinique de Mac Isaac (9).**

| Critères  | Score |
|---|-------|
| Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$                         | +1    |
| Atteinte amygdalienne ( $\uparrow$ volume ou exsudat) | +1    |
| Adénopathies cervicales sensibles                     | +1    |
| Absence de toux                                       | +1    |
| Si âge 15 à 44 ans                                    | +0    |
| Si âge $\geq 45$ ans                                  | - 1   |

En second lieu, il est préconisé de pratiquer un Test Rapide à Orientation Diagnostique (TROD) chez tous les enfants à partir de 3 ans et chez les adultes ayant un score de Mac Isaac  $\geq 2$ .



## TROD de l'angine à SGA

Ce test permet de mettre en évidence la présence d'antigène de paroi de *Streptococcus pyogenes* par simple prélèvement oro-pharyngé. Un TROD positif confirme la présence de SGA. Ce test présente une spécificité (VN) de 95% et une sensibilité (VP) de 90%. Sa réalisation est détaillée sur la figure 2.

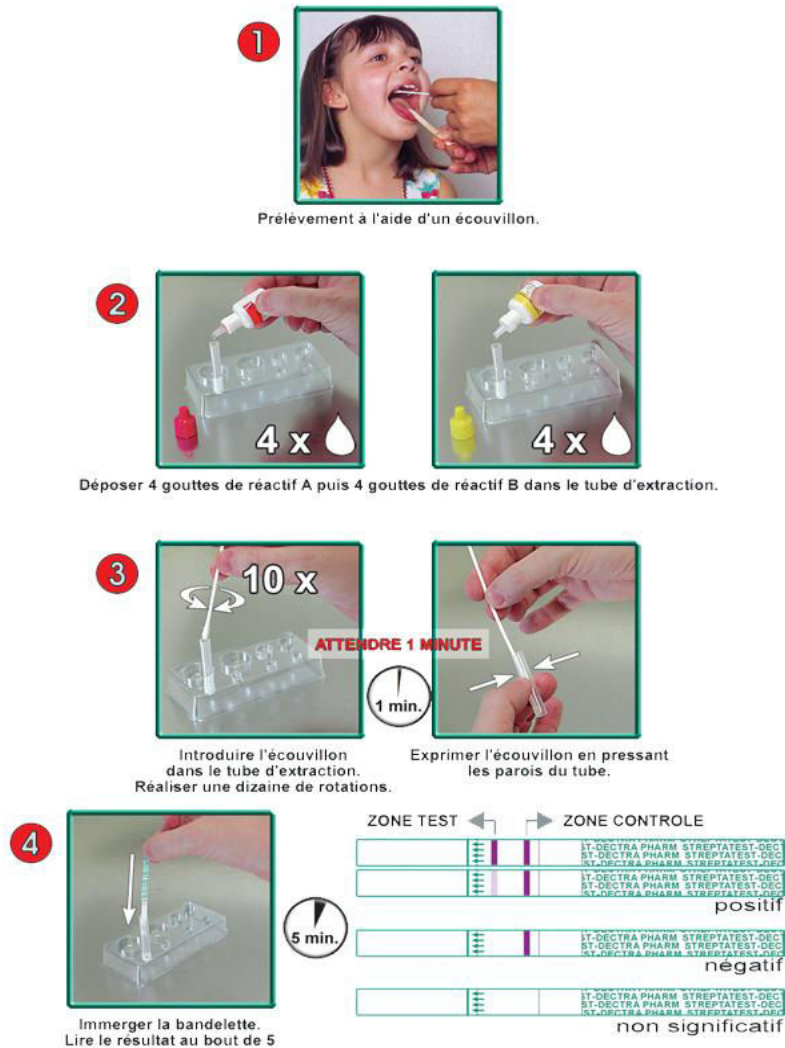


Figure 2: Résumé de la procédure du TROD (12).

Le traitement antibiotique de 1ère intention est l'amoxicilline par voie orale selon les posologies du tableau IV.

Tableau IV : Posologie et durée de traitement des angines à SGA en 1ère intention (9).

| Type patient        | Posologie        | Durée   |
|---------------------|------------------|---------|
| Enfant de < 30 mois | 50 à 100 mg/kg/j | 6 jours |
| Enfant de > 30 mois | 25 à 50mg/kg/j   |         |
| Adulte              | 2g/j             |         |

En cas d'allergie vraie aux pénicillines, les céphalosporines orales de 2ème et 3ème générations (C2G, C3G) sont utilisées en 2ème intention comme indiquées dans le tableau V.

Tableau V : Posologie et durée de traitement des angines à SGA en 2ème intention (9).

| Type patient  | Posologie              | Durée   |
|---------------|------------------------|---------|
| <b>Enfant</b> | Cefpodoxime 8mg/kg/j   | 5 jours |
| <b>Adulte</b> | Cefpodoxime 100mg 2x/j | 5 jours |
|               | Céfuroxime 250mg 2x/j  | 4 jours |

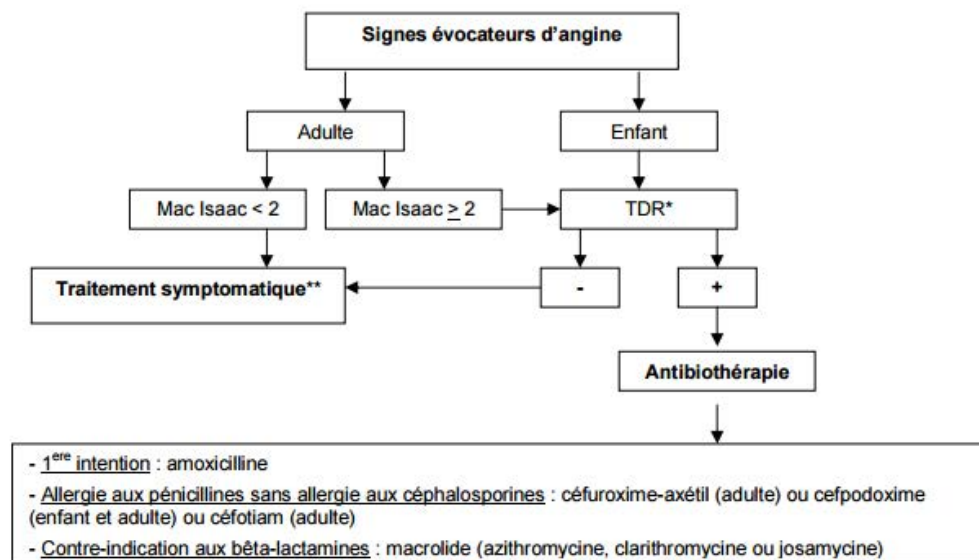
S'il existe une allergie aux  $\beta$ -lactamines, l'utilisation des macrolides peut être envisagée selon le tableau VI.

Tableau VI : Posologie et durée de traitement des angines à SGA en 3ème intention (9).

| Type patient  | Posologie                 | Durée   |
|---------------|---------------------------|---------|
| <b>Enfant</b> | Azithromycine 20mg/kg/j   | 3 jours |
|               | Clarithromycine 15mg/kg/j | 5 jours |
|               | Josamycine 50mg/kg/j      | 5 jours |
| <b>Adulte</b> | Azithromycine 500mg/j     | 3 jours |
|               | Clarithromycine 500mg/j   | 5 jours |
|               | Josamycine 2g/j           | 5 jours |

En cas d'échec thérapeutique, l'association amoxicilline/acide clavulanique est recommandée chez l'enfant et l'adulte.

La prise en charge est résumée dans la figure 3, elle associe également un traitement symptomatique identique à celui des angines virales (9, 10, 13).



\* Réalisation du Test de Diagnostic Rapide du streptocoque du groupe A (TDR) systématique chez l'enfant  $\geq 3$  ans et l'adulte si score de Mac-Isaac  $\geq 2$   
 \*\* Antalgique et/ou antipyrétique.

Figure 3 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'angine (9).

## 2.4. L'otite moyenne aiguë

### ➤ Définition et épidémiologie

L'Otite Moyenne Aiguë (OMA) se caractérise par une otalgie intense résultant d'une inflammation d'origine infectieuse des cavités de l'oreille moyenne. Elle associe à la fois des signes fonctionnels (otalgie, hypoacousie, irritabilité, pleurs), des signes généraux (fièvre, toux, rhinorrhée, encombrement des voies aériennes supérieures, diarrhées, vomissements) et des signes otoscopiques (inflammation tympanique, épanchement rétro-tympanique) qui posent le diagnostic et permettent de différencier les OMA **congestives**, des **séromuqueuses** (OSM), des **purulentes** (OMAP), afin d'utiliser à bon escient les antibiotiques.

Fréquemment rencontrée chez l'enfant, avec une incidence maximale chez le nourrisson entre 6 et 24 mois et une prédominance hivernale établie, les OMA se distinguent également par leur étiologie.

Les OMA dites congestives ont généralement comme point de départ une infection virale du rhinopharynx et sont donc spontanément résolutive en 3 jours. Dans 10% des cas, elles se compliquent en OMAP par modification des rapports entre les bactéries commensales et les muqueuses favorisant la prolifération bactérienne.

Dans 60 à 70% des cas l'origine est bactérienne ; les agents pathogènes mis en cause dans l'OMAP sont *Haemophilus influenzae* (40 à 45%), *Streptococcus pneumoniae* (25 à 40%) et *Branhamella* ou *Moraxella catarrhalis* (5 à 10%).

### ➤ Recommandations

Les otites congestives et séromuqueuses ne nécessitent pas d'avoir recours aux antibiotiques. Seule l'OMAP justifie leur utilisation dans le but de réduire la durée et l'intensité des

symptômes malgré une guérison spontanément dans 80% des cas. Chez l'enfant de moins de 2 ans, l'antibiothérapie est recommandée d'emblée, contrairement à l'enfant de plus de 2 ans où l'intensité du tableau clinique est prise en compte.

L'antibiothérapie de 1ère intention repose sur l'amoxicilline selon les posologies du tableau VII.

Tableau VII : Posologie et durée de traitement des OMAP en 1ère intention (9).

| Type patient  | Posologie      | Durée                  |
|---------------|----------------|------------------------|
| <b>Enfant</b> | 80 - 90mg/kg/j | < 2 ans : 8 à 10 jours |
|               |                | > 2 ans : 5 jours      |
| <b>Adulte</b> | 1g 3x/j        | 5 à 7 jours            |

En cas d'échec thérapeutique, les antibiotiques suivants peuvent être proposés selon la situation :

- Association amoxicilline/acide clavulanique : 1g 3x/j pendant 5 à 7 jours en cas de syndrome otite-conjonctivite (*H. influenzae* suspecté)
- Si allergie vraie aux pénicillines :
  - Céfuroxime (C2G) : 500mg/j chez l'adulte
  - Cefpodoxime (C3G) : 8mg/kg/j chez l'enfant et 400mg/j chez l'adulte
- Si contre-indication aux  $\beta$ -lactamines :
  - Pristinamycine, cotrimoxazole, lévofloxacine chez l'adulte
  - Cotrimoxazole, érythromycine-sulfafurazole chez l'enfant

On associe par ailleurs des antalgiques et des antipyrétiques selon les symptômes, des gouttes auriculaires contenant un anesthésique local pour les otites congestives ; en revanche les gouttes contenant des antibiotiques ont pour indication les otites externes exclusivement. La figure 4 résume la prise en charge des OMA (9, 10, 13).

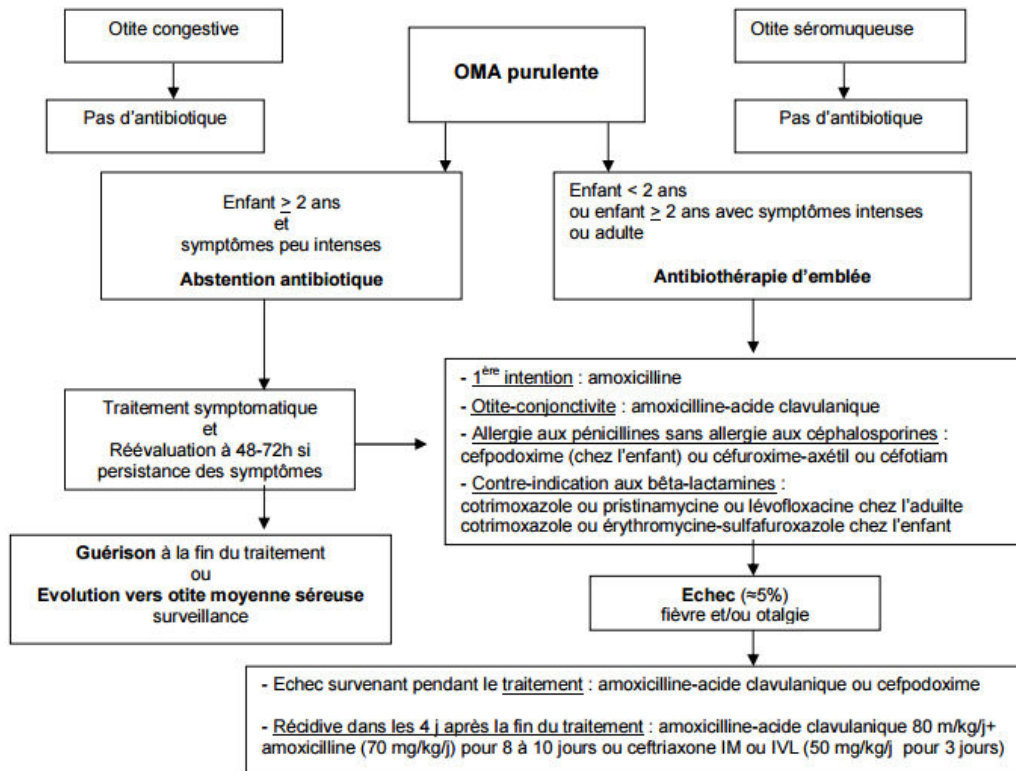


Figure 4 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de l'OMA(9).

## 2.5. La sinusite aiguë

### ➤ Définition et épidémiologie

La sinusite est une infection de la muqueuse d'une ou plusieurs cavités pneumatiques sinusiennes. On la distingue classiquement par sa localisation : les sinusites aiguës maxillaires qui sont les plus fréquentes et les formes atypiques (sinusites frontales, ethmoïdales, sphénoïdales).

Tout comme dans les OMA, on peut observer dans 5 à 10% des rhinopharyngites, des symptômes sinusiens lors des premiers jours correspondant à une **rhinosinusite congestive** qui est donc d'origine virale et le plus souvent favorable en quelques jours. Dans 0,5 à 2% des cas, elle se complique en **sinusite aiguë purulente** selon le même schéma que l'OMAP. Les bactéries responsables sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* et dans une moindre mesure *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* et des streptocoques.

La clinique, assez caractéristique, permet de poser le diagnostic; cependant, il faut éviter d'affirmer à tort qu'il s'agit d'une sinusite devant une rhinopharyngite. En effet, lors des premiers jours d'une rhinopharyngite, les douleurs sinusiennes ne sont pas anormales; d'origine virale, elles sont dues à une congestion des méats sinusiens et disparaissent le plus souvent spontanément. L'aspect purulent de la rhinorrhée antérieure et/ou postérieure est habituel et n'est pas le signe d'une surinfection bactérienne mais est dû à la présence de cellules dans les sécrétions nasales causée par la détersion de la muqueuse.

Les arguments en faveur d'une sinusite aiguë maxillaire purulente sont la présence d'au moins 2 des 3 **critères majeurs** suivants :

- La persistance ou l'augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique, décongestionnant) prescrit pendant au moins 48 heures.
- Le type de la douleur : son caractère unilatéral, et/ou son augmentation quand la tête est penchée en avant, et/ou son caractère pulsatile, et/ou son acmé en fin d'après-midi et la nuit.
- L'augmentation de la rhinorrhée et le caractère continu de la purulence. Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont unilatéraux.

Le diagnostic est renforcé par la présence également de **critères mineurs** :

- La fièvre persistante au-delà du 3<sup>ème</sup> jour.
- L'obstruction nasale, les éternuements, la gêne pharyngée, la toux, s'ils persistent au-delà de 10 jours (10, 14).

➤ **Recommandations**

Une évolution favorable est observée le plus souvent, sans antibiotique, en particulier pour la sinusite aiguë maxillaire (40 à 50% des cas), expliquant que l'antibiothérapie ne sera mise en place uniquement si le diagnostic est certain, s'il n'y a pas d'améliorations avec un traitement symptomatique ou s'il y a présence d'une atteinte dentaire. *A contrario*, les sinusites frontales, sphénoïdales ou ethmoïdales peuvent être traitées sans réserve.

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la sinusite aiguë maxillaire repose sur l'utilisation de l'amoxicilline seule par voie orale selon les posologies du tableau VIII.

**Tableau VIII : Posologie et durée de traitement de la sinusite aiguë maxillaire en 1ère intention (9).**

| Type patient  | Posologie       | Durée        |
|---------------|-----------------|--------------|
| <b>Enfant</b> | 80 - 90 mg/kg/j | 7 à 10 jours |
| <b>Adulte</b> | 3g/j            |              |

En cas d'échec du traitement initial par amoxicilline, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être envisagée en respectant les posologies du tableau IX.

**Tableau IX : Posologie et durée de traitement de la sinusite aiguë maxillaire en 2ème intention (9).**

| Type patient  | Posologie      | Durée        |
|---------------|----------------|--------------|
| <b>Enfant</b> | 80 - 90mg/kg/j | 7 à 10 jours |
| <b>Adulte</b> | 1g 3x/j        |              |

Pour les patients présentant une allergie vraie aux pénicillines, l'utilisation des céphalosporines est alors recommandée comme indiquée dans le tableau X.

Tableau X : Posologie et durée de traitement de la sinusite aiguë maxillaire en 3ème intention (9).

| Type patient  | Posologie              | Durée        |
|---------------|------------------------|--------------|
| <b>Enfant</b> | Cefpodoxime 8mg/kg/j   | 7 à 10 jours |
| <b>Adulte</b> | Cefpodoxime 200mg 2x/j | 5 jours      |
|               | Céfuroxime 250mg 2x/j  | 5 jours      |

Les macrolides (pristinamycine et télithromycine) sont réservés aux patients adultes allergiques aux  $\beta$ -lactamines en respectant le schéma de posologie du tableau XI.

Tableau XI : Posologie et durée de traitement de la sinusite aiguë maxillaire en dernière intention (9).

| Type patient  | Posologie              | Durée   |
|---------------|------------------------|---------|
| <b>Adulte</b> | Pristinamycine 1g 2x/j | 4 jours |
|               | Télithromycine 800mg/j | 5 jours |

Ces traitements antibiotiques peuvent s'accompagner de traitement symptomatique tels que les antalgiques, les antipyrétiques, l'hygiène nasale et les corticoïdes. En revanche, l'instillation nasale, endosinusienne ou par aérosol d'antibiotiques locaux ne sont pas recommandés. La prise en charge de la sinusite aiguë est résumée dans la figure 5 (9, 10).

CHEZ L'ENFANT

Sinusite maxillaire aiguë purulente  
Sinusite frontale  
Formes aiguës sévères

- 1<sup>ère</sup> intention : amoxicilline (sinusite maxillaire) ; amoxicilline-acide clavulanique (sinusite frontale)
- Allergie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines : cefpodoxime-proxétil
- Contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) : pristinamycine (à partir de 6 ans)

CHEZ L'ADULTE

| Localisation       | Symptomatologie  | Choix de l'antibiothérapie  |
|--------------------|--|---|
| <b>Maxillaire</b>  | - Douleur infra orbitaire unilatérale ou bilatérale avec augmentation lorsque la tête est penchée en avant ; parfois pulsatile et maximale en fin d'après midi et la nuit. | - Amoxicilline en première intention, amoxicilline-acide clavulanique en cas d'échec<br>- En cas de sinusite d'origine dentaire : amoxicilline-acide clavulanique<br>- En cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines : céfotiam, cefpodoxime, céfuroxime-axétil.<br>- En cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) : pristinamycine, télichromycine*.<br>- Si situation clinique sévère susceptible de complications graves (après documentation bactériologique) : fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine** |
| <b>Frontale</b>    | - Céphalée sus-orbitaire.  | - amoxicilline-acide clavulanique<br>- ou fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine**  |
| <b>Ethmoïdale</b>  | - Comblement de l'angle interne de l'œil, œdème palpébral.<br>- Céphalée rétro orbitaire.  | - amoxicilline-acide clavulanique<br>- ou fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine**  |
| <b>Sphénoïdale</b> | - Céphalée rétro-orbitaire permanente, irradiant au vertex, pouvant simuler par son siège, son intensité et sa permanence une douleur d'hypertension intracrânienne.       | - amoxicilline-acide clavulanique<br>- ou fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine**  |

\*en comparaison aux autres antibiotiques, la télichromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé

\*\* La moxifloxacine est réservée au traitement des sinusites radiologiquement et/ou bactériologiquement documentées lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

Figure 5 : Résumé des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de la sinusite aiguë (9).

## 2.6. La bronchite aiguë

### ➤ Définition et épidémiologie

Majoritairement d'origine virale, la bronchite aiguë fait suite à une infection type rhinopharyngite, détruisant les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire entraînant une hypersécrétion de la muqueuse. L'inflammation aiguë de l'arbre trachéo-bronchique qui en résulte est plus fréquemment bénigne, en dehors d'un terrain fragilisé. Infection respiratoire basse la plus fréquente, elle représente près de 10 millions de cas par an en France. Les principaux virus mis en cause sont les adénovirus, les rhinovirus et le coronavirus pouvant engendrer dans de rares cas une surinfection bactérienne dont les germes responsables sont *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Bordetella pertussis*.

La clinique rapporte essentiellement une toux sèche les premiers jours, des douleurs rétro-sternales et une fièvre modérée inconstante de 2 à 3 jours. Dans la moitié des cas, une toux mucopurulente apparaît en quelques jours mais n'est pas synonyme d'une surinfection bactérienne (10, 15).



### ➤ **Recommandations**

En raison de l'étiologie virale la plus courante, l'abstention d'un traitement antibiotique est de mise chez le sujet sain. L'évolution est généralement favorable en une dizaine de jours et un simple traitement symptomatique à base d'antalgiques, antipyrétiques, antitussifs et expectorants est suffisant dans la majorité des cas (10, 13).

## **3. L'antibiorésistance**

La prospérité des antibiotiques a duré près d'un demi-siècle mais la situation actuelle inquiète. L'OMS a reconnu que l'antibiorésistance représentait une menace majeure internationale pour la santé publique et que son développement pourrait changer considérablement la prise en charge des maladies infectieuses dans les années à venir. Elle est le résultat d'une utilisation massive et irraisonnée des antibiotiques en santé humaine et animale, responsable d'un phénomène aux proportions alarmantes. L'émergence rapide de quelques souches résistantes sélectionnées après l'introduction d'un antibiotique, associée à une résistance transférable de manière épidémique est devenue monnaie courante dans le monde bactérien. Il est donc indispensable de prendre en considération les données pharmacologiques de l'antibiotique et notamment la posologie, la voie d'administration, la diffusion tissulaire et son métabolisme pour appréhender son efficacité. Celle-ci réside dans sa capacité à pénétrer dans la bactérie et à se fixer sur sa cible afin d'en perturber le fonctionnement physiologique. Si l'antibiotique perd une de ses facultés, il devient alors inefficace et le terme « résistance » prend tout son sens, la bactérie détenant le pouvoir de croître en présence de l'antibiotique (16).

### **3.1. Types de résistance**

#### ➤ **Résistance naturelle**

Elle fait partie du patrimoine génétique de l'espèce et est donc présente chez toutes les souches d'une même espèce. Héritaire, elle se transmet à la descendance de manière verticale et reste stable en fonction du temps. Elle permet de définir le spectre d'activité des antibiotiques par sa spécificité familiale. Toutes les résistances naturelles sont répertoriées dans le communiqué annuel édité par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) accessible sur son site internet ou celui de l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA).

Elle est due le plus souvent à un défaut d'affinité ou à une inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, par exemple, la résistance naturelle des Entérobactéries et *Pseudomonas spp* aux macrolides, molécules trop volumineuses pour traverser via les porines ; ou encore les bactéries à Gram négatif résistantes à la vancomycine qui ne peut accéder au peptidoglycane (paroi bactérienne).

La production de  $\beta$ -lactamases est également observée de manière naturelle chez certaines Entérobactéries comme *Klebsiella pneumoniae* (pénicillinase) ou *Enterobacter cloacae* (céphalosporinase) (8).

### ➤ **Résistance acquise**

Elle apparaît après emploi de l'antibiotique, en réponse à la pression de sélection des bactéries résistantes et ne concerne que quelques souches d'une même espèce. La population bactérienne est un ensemble hétérogène en constante évolution où mutations chromosomiques et échanges de matériel génétique entre bactéries sont les maîtres mots en matière de résistance acquise. Une même bactérie peut contenir plusieurs plasmides, comportant eux-mêmes plusieurs gènes de résistances ce qui explique le phénomène de résistance d'une bactérie à différentes familles d'antibiotiques, par exemple, *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP) et résistants aux macrolides, les entérobactéries résistantes à l'amoxicilline et *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline M (SARM) (8, 17, 18).

### ➤ **Autres résistances : croisée/associée**

La résistance croisée est la conséquence d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques qui n'appartiennent pas forcément à la même famille, comme par exemple la résistance aux MLS conférée par méthylation de l'ARN 23S.

La résistance associée est la conséquence de plusieurs mécanismes biochimiques et concerne des antibiotiques qui appartiennent à des familles différentes.

### **3.2. Support de la résistance**

La résistance naturelle est un phénomène inné puisqu'elle est ancrée dans le génome bactérien. En revanche, la résistance acquise est due à une modification génétique qui peut être de 2 types :

- **Chromosomique** : par mutation génétique affectant un gène de structure ou de régulation. Ce phénomène est rare (10 à 20%), il se fait de manière spontanée et reste stable dans le temps, sa transmission se fait de manière verticale expliquant qu'il soit spécifique d'un antibiotique ou d'une famille.
- **Extra-chromosomique** : par acquisition de gènes de résistance. Ce phénomène est plus fréquent (80 à 90%) ; les éléments génétiques sont mobiles et portés par des plasmides, des intégrons ou des transposons pouvant se transmettre de manière horizontale aux autres bactéries par simple contact ou bactériophagie, expliquant qu'il puisse toucher plusieurs familles d'antibiotiques et entraîner une multirésistance (15).

### **3.3. Mécanismes biochimiques de la résistance**

L'origine de la résistance aux antibiotiques peut être due à 6 paramètres différents :

1. L'inactivation de l'antibiotique par la production d'enzymes bactériennes qui le dégradent.
2. La modification de la cible par la bactérie qui perturbe ainsi l'interaction avec l'antibiotique.

3. Le mécanisme d'efflux actif qui permet à certaines bactéries de synthétiser des canaux pour rejeter l'antibiotique à l'extérieur.
4. Une diminution de la perméabilité membranaire à l'antibiotique qui de ce fait, ne peut plus atteindre sa cible.
5. La protection de la cible par un encombrement stérique ribosomal.
6. Le piégeage de l'antibiotique par superproduction de la cible ou par la synthèse de molécules capables de le leurrer. Dans les deux cas, la molécule antibiotique est incapable d'interagir avec sa cible et donc d'exercer son activité.

Une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance résumés dans la figure 6 (19).

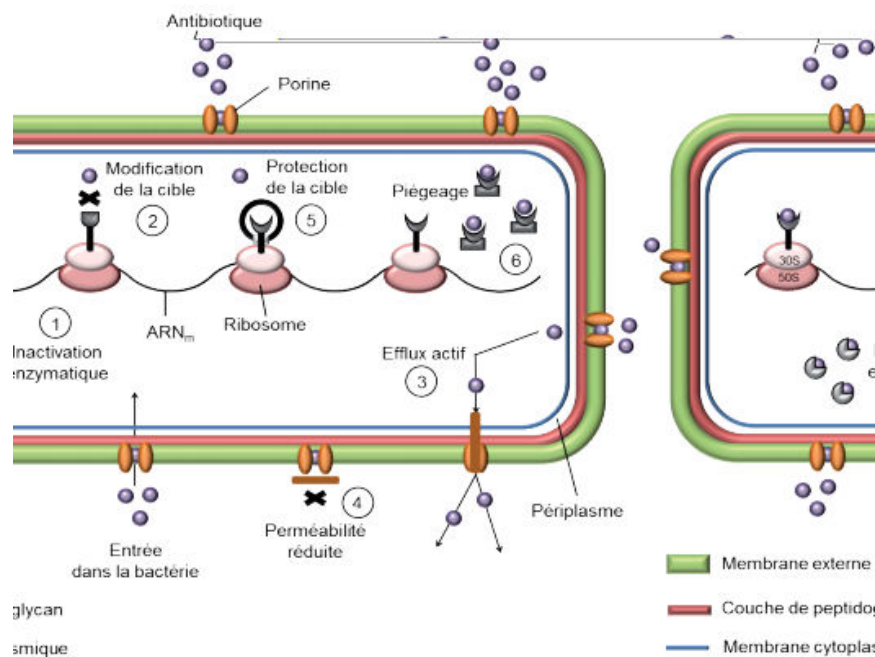


Figure 6 : Résumé des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques (19).

### ➤ *Inactivation enzymatique de l'antibiotique*

C'est un des mécanismes les plus répandus et les plus efficaces pour les bactéries qui consiste à sécréter une enzyme capable d'inactiver l'antibiotique avant même qu'il ait pénétré dans la bactérie. Les antibiotiques concernés sont les  $\beta$ -lactamines, les MLS, les aminosides et les phénicolés.

#### Les $\beta$ -lactamines

La production de  $\beta$ -lactamases est le mécanisme de résistance le plus répandu vis-à-vis des  $\beta$ -lactamines ; on en recense plus de 300, d'origine plasmidique ou chromosomique, naturelles ou acquises. L'enzyme est une sérine (classe A, C et D) ou une métalloenzyme (classe B) qui hydrolyse les  $\beta$ -lactamines par ouverture du cycle  $\beta$ -lactame l'empêchant de se fixer sur sa cible, les protéines liant les pénicillines (PLP). Elles sont inactivées par l'acide clavulanique (inhibiteur de  $\beta$ -lactamases), à l'exception des céphalosporinases. *S. aureus* et l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire des  $\beta$ -lactamases parmi les bactéries à

Gram positif. Les bacilles à Gram négatif et notamment les entérobactéries sécrètent également de nombreux types d'enzymes, subdivisés en sous-groupes.

On retrouve les **pénicillines à spectre étroit** généralement d'origine plasmidique, qui inactivent les amino-, carboxy- et uréido-pénicillines et réduisent l'activité des C1G et C2G. C'est le cas par exemple du SARM. Les  **$\beta$ -lactamases à spectre large** sont des pénicillines obtenues par mutations spontanées d'origine plasmidique (type TEM 1 et 2 ou SHV 1) comme pour *Escherichia coli* et *H. influenzae* ou chromosomique comme chez *Klebsiella pneumoniae*. Elles inactivent les pénicillines, les C1G et C2G. Leur diffusion est responsable du développement de  $\beta$ -lactamases TRI (TEM Résistant aux Inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases) qui sont insensibles à l'acide clavulanique par présence du plasmide TEM muté. Les  **$\beta$ -lactamases à spectre étendu ou élargi (BLSE)** sont d'origine plasmidique, elles dérivent des TEM 3 - 36 et SHV 2 - 6 par mutation. Elles inactivent les pénicillines, les céphalosporines en majorité et l'aztréonam. C'est le cas de *K. pneumoniae* et *E. coli* (20).

D'autres familles de BLSE ont été décrites plus récemment comme le type CTX-M chez *E. coli*, *K. pneumoniae* ou les types VEB et PER chez *Pseudomonas aeruginosa* (20).

Les **céphalosporinases** sont d'origine chromosomique et souvent inductibles, un stimulus extérieur est nécessaire pour l'expression enzymatique. Le tableau 7 répertorie les différents stimuli et cibles des céphalosporinases.

Tableau XII : Stimuli et cibles des céphalosporinases (20).

|               | Pouvoir inducteur                              | Hydrolyse  |
|---------------|--|--|
| Faible        | C4G  | Carbapénèmes                                       |
| Intermédiaire | Carboxy-, Uréido-Pénicillines                  | Carboxy-, Uréido-Pénicillines, C3G, C4G, Aztréonam |
| Fort          | Acide clavulanique, Carbapénème, C1G, C2G, C3G | Amoxicilline, Acide clavulanique, C1G, C2G         |

Les **céphalosporinases dérégulées**, médiées par le gène AmpC, sont produites par des souches présentant une mutation au niveau de la régulation transcriptionnelle responsable d'une perte du contrôle de leur production qui est alors beaucoup plus abondante. Résistantes à l'acide clavulanique, seuls les carbapénèmes et C4G restent actifs. Elles sont surtout observées lors de traitement par C3G de pneumonies ou bactériémie (*Enterobacter*, *P. aeruginosa*) (20).

Moins répandues, les **carbapénémases** produites par des souches KPC (*Klebsiella* spp. Productrices de Carbapénémases), OXA (OXAcillinases) ou NDM-1 (New Delhi Métallo-enzymes) généralement multi résistantes, peuvent rendre résistant à toutes les  $\beta$ -lactamines et diminuer voire inhiber la sensibilité à l'acide clavulanique (20).

La frise chronologique de la figure 7 illustre l'émergence de la résistance bactérienne corrélée à la mise sur le marché des antibiotiques.

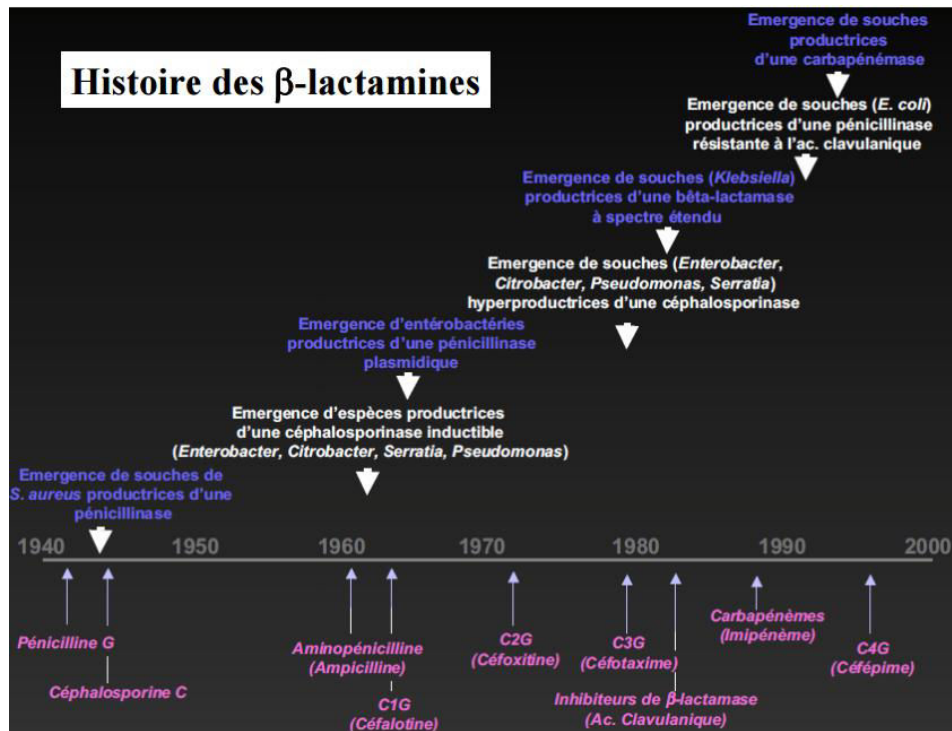


Figure 7 : Histoire des beta-lactamines (21).

L'augmentation des résistances aux pénicillines, C1G, C2G et CG3, associée à l'émergence croissante des BLSE, à la diminution d'efficacité des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases et à la production de carbapénémases limitent les options thérapeutiques. La figure 8 classe les principales  $\beta$ -lactamases connues à ce jour.

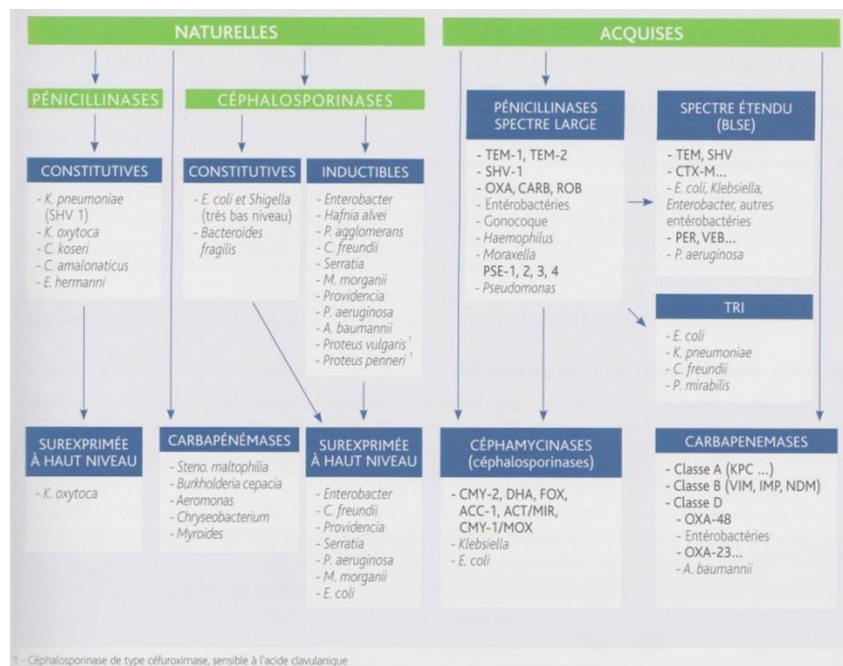


Figure 8 : Classification schématique des principales  $\beta$ -lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif (20).

### Les aminosides

L'inactivation enzymatique des aminosides est le mécanisme le plus fréquent de résistance à cette famille. Elle explique la résistance de 95% des souches de *Acinetobacter* spp., de 50% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de 95% des souches de bactéries à Gram positif. Elle est conférée par 3 classes d'enzymes qui limitent l'interaction avec les ribosomes :

- Les aminosides phosphotransférases (APH) qui phosphorylent des groupements hydroxyles.
- Les aminosides nucléotidyltransférases ou O-adenylyl (ANT ou AAD) qui adénylent des groupements hydroxyles.
- Les aminosides acétyltransférases (AAC) qui catalysent l'acétylation des groupements aminés.

Leur support peut être chromosomique mais les gènes de résistance sont souvent peu ou pas exprimés ; il est majoritairement plasmidique ce qui explique leur dissémination importante (8, 20, 22).

### Les MLS

Les entérobactéries peuvent acquérir des estérases ou des phosphotransférases qui augmentent leur niveau de résistance aux macrolides (ex : l'érythromycine estérase ) (20).

### Les phénicolés

Il s'agit d'une chloramphénicol acétyltransférase (CAT) capable d'acétyler le groupement hydroxyle de la molécule. On la retrouve notamment chez *S. pneumoniae* (22).

#### ➤ **Modification de la cible**

Ce mécanisme de résistance est décrit pour quasiment tous les antibiotiques mais de manière plus importante chez les pénicillines, les glycopeptides et les MLS pour les Gram positifs et pour les quinolones quelque soit le Gram. Lorsque la cible de l'antibiotique se trouve modifiée ou remplacée, l'agent antibactérien perd son affinité pour celle-ci et ne peut plus exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification peut s'opérer par l'acquisition d'un nouveau matériel génétique codant pour une enzyme altérant la cible ou par une mutation au sein même de la séquence nucléotidique de la cible.

### Altération des PLP

Les  $\beta$ -lactamines voient leur affinité pour leur cible diminuée par synthèse de nouvelles PLP. Leur expression peut être due à l'acquisition d'un fragment d'ADN étranger ou par mutation du gène chromosomique les codant. Ce phénomène est observé aussi bien chez les bactéries à Gram négatif (*Neisseria* spp., *H. influenzae*) que les Gram positif (*S. pneumoniae*) et notamment chez le SARM où la résistance s'explique par hyperproduction d'une nouvelle PLP de faible affinité (PLP2a) entraînant une résistance croisée aux  $\beta$ -lactamines (15, 22).

### Altération des sites de liaison ribosomale

Cette résistance est responsable d'un défaut d'inhibition de la croissance bactérienne et de la synthèse protéique.

La modification de la protéine S12 de la sous-unité 30S du ribosome par substitution d'acides aminés est le siège de la résistance à la streptomycine chez *E. coli*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* (22).

La méthylation des résidus adénine de l'ARN 23S confère une résistance aux MLS<sub>B</sub>. Celle-ci est codée par des gènes mobiles synthétisant une méthylase Erm (*Erythromycin Ribosome Methylases*) dont l'expression peut être constitutive ou inductible (8).

### Altération de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase

Des mutations spontanées peuvent avoir lieu sur les gènes codant pour ces 2 enzymes impliquées dans la répllication et la transcription chromosomique, expliquant la résistance aux quinolones et aux rifamycines. Elles sont décrites principalement chez *E. coli* et *S. aureus* (15, 22).

### Altération des précurseurs de la paroi bactérienne

La famille des glycopeptides présente une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane avec le dipeptide DAAla-DAAla. La transformation de ce dipeptide en DAAla-DLac ou DAAla-DSer diminue leur affinité et rend la bactérie résistante. Ce mécanisme est codé par des gènes chromosomiques ou plasmidiques autotransférables et retrouvé chez *Enterococcus spp.* et certains *S. aureus*. Ce phénomène est inductible dans le cas de l'ERV (Enterocoque Résistant à la Vancomycine) (15, 22).

### Altération des enzymes cibles

La modification de la dihydroptéroate synthétase pour les sulfamides et de la dihydrofolate réductase pour le triméthoprim entraîne le développement d'une résistance (14).

#### ➤ **Mécanisme d'efflux**

Les bactéries sont pourvues de systèmes leur permettant d'expulser dans le milieu extérieur des métabolites ou composés toxiques étrangers comme les antibiotiques. Cet efflux actif nécessite de l'énergie sous forme d'ATP (Adénosine Tri Phosphate) ou d'un gradient électrochimique transmembranaire, utilisé par des pompes à efflux ou transporteurs actifs qui réduisent la concentration intracellulaire de l'antibiotique limitant l'accès à sa cible. On distingue :

- Les pompes SDR (Specific Drug Resistance) qui confèrent un haut niveau de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles. Elles expliquent un grand nombre de résistance et notamment celles aux tétracyclines (système *Tet*) observées chez les Gram négatifs, aux MLS (systèmes *MsrA*) et aux phénicolés.

- Les pompes MDR (Multiple Drug Resistance) qui confèrent un bas niveau de résistance et dont les gènes sont généralement chromosomiques avec pour principaux exemples le système *MexAB-OprM* chez *P. aeruginosa*, *AcrAB-TolC* chez *E. coli*, ou *QacA* chez *S. aureus* (19, 20).

➤ ***Diminution de la perméabilité de la membrane***

Ce mode de résistance se rencontre chez les bactéries à Gram négatif du fait de leur enveloppe externe plus complexe. En effet, l'antibiotique ne peut pénétrer au niveau intracellulaire que par l'intermédiaire de canaux protéiques transmembranaires, les porines. Ce phénomène passif laisse traverser plus facilement les molécules de petites tailles, neutres et hydrophiles. Toute modification de ces porines (mutation des gènes codants, perte, diminution de leur calibre ou de leur expression) confère un bas niveau de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. Ce mécanisme de résistance peut s'appliquer sur plusieurs familles d'antibiotiques quand elles empruntent la même porine ou être spécifique lorsque le canal est propre à une famille ; la résistance acquise de *P. aeruginosa* pour l'imipénème par perte de la porine aux carbapénèmes (OprD) en est un exemple.

Ce mécanisme seul n'est pas très performant car il suffit dans la plupart des cas d'augmenter la concentration en antibiotique pour y faire face, c'est pourquoi il est souvent associé à d'autres mécanismes (efflux actif, production de  $\beta$ -lactamases) (15, 20).

➤ ***Protection de la cible***

Ce mode de résistance est bien connu pour la famille des tétracyclines et a été plus récemment décrit pour les quinolones et fluoroquinolones. Il s'opère grâce à un encombrement stérique du ribosome par production de protéines Tet(M) et Tet(O) qui délogent les tétracyclines de leur cible ou par synthèse de protéines qnr (*Quinolone Resistance*) qui se fixent sur la topoisomérase, cible des fluoroquinolones, réduisant leur affinité pour celle-ci (8, 19).

➤ ***Piégeage de l'antibiotique***

Lorsque l'inactivation de l'antibiotique ou la diminution de l'affinité pour la cible n'est pas possible, la bactérie peut être contrainte de séquestrer l'agent antibactérien. Une surproduction de la cible ou la synthèse d'une autre cible avec une affinité pour l'antibiotique permet de diminuer sa concentration libre sur la cible. Ce mécanisme s'observe chez des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides qui présentent par ailleurs une modification de leur peptidoglycane augmentant l'épaisseur de la paroi bactérienne où l'antibiotique se retrouve piégé (8, 19).

Une simple étude historique permet de corréler la mise sur le marché d'un antibiotique et l'apparition de ses premières résistances comme l'illustre la figure 9.



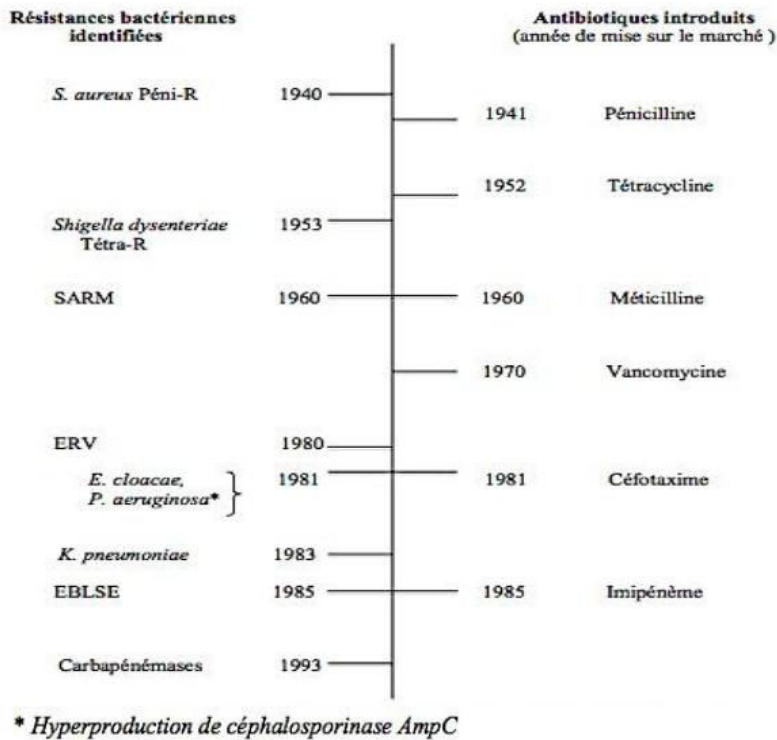


Figure 9 : Corrélation de la mise sur le marché des antibiotiques et de l'identification des premières résistances bactériennes (23).

### 3.4. Mécanismes de résistances rencontrés dans les infections respiratoires

Bien que souvent virales, les infections respiratoires peuvent parfois nécessiter la prescription d'antibiotiques en cas d'infections ou surinfections bactériennes. Les deux principaux critères de choix de l'antibiotique sont l'épidémiologie bactérienne qui varie peu dans le temps et la résistance aux antibiotiques qui, elle, a beaucoup changé ces dernières années. Nombreux sont les agents pathogènes impliqués dans les infections respiratoires et leurs mécanismes de résistances sont donc tout au moins si nombreux voire plus ; c'est pourquoi nous nous limiterons dans cette partie aux 3 principaux agents pathogènes rencontrés que sont *S. pyogenes* dans les angines, *H. influenzae* et *S. pneumoniae* dans les OMA et sinusites.

#### ➤ *Streptococcus pyogenes* ou SGA et ses résistances

Les  $\beta$ -lactamines (pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime) et glycopeptides restent actifs sur toutes les souches de SGA mais elles présentent un bas niveau de résistance à la gentamicine. En revanche, la résistance aux macrolides évolue et est actuellement en pleine décroissance. La diminution de la fréquence des souches résistantes à l'érythromycine initiée il y a plus de dix ans se poursuit en 2014 avec un taux de résistance à l'érythromycine s'élevant à 3,6%. Parmi les souches résistantes à l'érythromycine, les phénotypes de résistance observés étaient de type MLS<sub>B</sub> constitutif ou inductible par méthylation de l'ARN ribosomal médiés par le gène *ermB* ainsi que le phénotype M. La pristinaamycine conserve une activité *in vitro* vis-à-vis des souches résistantes aux macrolides mais son efficacité *in vivo* reste médiocre dans le

traitement des angines du fait d'une mauvaise diffusion dans le tissu amygdalien, elle n'est d'ailleurs plus recommandée. La télithromycine est moins touchée mais elle partage le même mécanisme de résistance que les macrolides expliquant une précaution d'emploi (9, 24).

### ➤ *Haemophilus influenzae* et ses résistances

Cette espèce est naturellement sensible aux antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif et notamment les  $\beta$ -lactamines, les C3G, les phénicolés, les tétracyclines, les sulfamides et les fluoroquinolones. Elle présente une résistance naturelle aux macrolides à 16 atomes (spiramycine, josamycine), aux lincosamides (clindamycine) et aux glycopeptides mais une sensibilité modérée aux macrolides à 14 et 15 atomes (érythromycine, roxithromycine, clarithromycine, azithromycine), aux C1G et aux streptogramines.

Les  $\beta$ -lactamines sont les antibiotiques les plus prescrits pour traiter les infections à *H. influenzae*. Le principal mécanisme de résistance acquis vis-à-vis de cette famille est la sécrétion de  $\beta$ -lactamases apparue au début des années 70, avec une prévalence actuelle d'environ 20% en France. Il est porté par des souches productrices de pénicillinases plasmidiques de type TEM-1 surtout, mais aussi ROB-1, les rendant résistantes à l'amoxicilline mais l'activité est restaurée par l'association amoxicilline/acide clavulanique (20, 25).

Un second mécanisme de résistance aux  $\beta$ -lactamines pouvant s'ajouter à la production de  $\beta$ -lactamases est très fréquent depuis le début des années 2000. Il s'agit d'une modification de la PLP3 par mutation génétique conduisant à des souches appelées les **BLNAR** (Beta-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant : souches résistantes à l'ampicilline,  $\beta$ -lactamase négative). Avec une prévalence aux alentours des 20% en France, cette résistance de bas niveau est responsable de la perte d'activité de l'amoxicilline, même associée aux inhibiteurs ; celle-ci peut être contrée par un traitement par amoxicilline à forte dose ou par des C3G (9, 25).

*H. influenzae* est considéré comme une espèce modérément sensible aux macrolides et apparentés du fait de sa sensibilité naturellement diminuée pour cette famille. De ce fait, les macrolides ne sont pas recommandés pour traiter les infections imputables à cet agent pathogène (9).

La résistance aux fluoroquinolones est due à des mutations dans la région QRDR (Quinolone Résistance-Determining Region) des gènes *gyrA* et *parC* codant, respectivement pour l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, cibles de cette famille d'antibiotiques. Cette résistance évolue par niveau : une résistance à l'acide nalidixique doit faire suggérer une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones. Ce mécanisme de résistance bien que très rare (3,5% en 2013) suggère de rester vigilant quant à l'utilisation des fluoroquinolones en alternative aux C3G pour le traitement des infections à *H. influenzae* (9, 25).

Les aminosides sont toujours actifs sur *H. influenzae* mais ne présentent aucune utilité thérapeutique. Le cotrimoxazole est également naturellement actif sur cette bactérie mais la

résistance n'est pas rare (32,6% en 2013) et doit donc être contrôlée à l'antibiogramme (20, 25).

### ➤ *Streptococcus pneumoniae et ses résistances*

La résistance aux  $\beta$ -lactamines passe par des modifications des PLP, secondaires à des mutations ou, plus fréquemment, à des phénomènes de recombinaison homologue entre les gènes de PLP du pneumocoque et ceux de streptocoques de la flore oro-pharyngée, présentant déjà des mutations. Le nombre de mutations est corrélé au niveau de résistance observé, c'est ainsi que la diminution de sensibilité peut concerner non seulement la pénicilline G, mais aussi d'autres  $\beta$ -lactamines telles que l'amoxicilline ou les céphalosporines. Le **PSDP** (Pneumocoque de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines) présente plusieurs PLP modifiées, ce qui explique qu'il soit également peu ou inconstamment sensibles aux C2G et C3G. En 2013, les données du CNRP (Centre National de Référence des Pneumocoques) révèlent que 24,1% des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline et 11% de sensibilité diminuée à l'amoxicilline ; ces proportions sont en nette diminution par rapport aux années précédentes. Il faut souligner que l'existence de souches de pneumocoques de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines n'interdit pas l'emploi de l'amoxicilline, à condition de l'utiliser à une posologie permettant d'obtenir des concentrations supérieures aux CMI. Les souches résistantes restant très peu fréquentes, l'amoxicilline peut être considérée comme l'antibiotique administrable par voie orale de choix pour le traitement des infections à pneumocoque (9, 20, 26).

En 2013, le taux de résistance (I+R) aux macrolides et apparentés s'établit à 29,9% contre 50,8% en 2001. Comme les années précédentes, il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type  $MLS_B$ . La résistance par un efflux actif, phénotype M n'affectant que les macrolides en C14 et C15, concerne moins de 5% des souches résistantes à l'érythromycine. La résistance aux macrolides reste la résistance la plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 84,6% sont résistantes aux macrolides (26).

Pour les fluoroquinolones, les données du CNRP montrent une stabilité de la résistance avec 1,4% de souches I + R en 2013. Cependant, parmi les souches classées sensibles, certaines présentent un mécanisme d'efflux actif ou une modification de la topoisomérase IV. Ce mécanisme peut représenter une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance. Ces mutants sont alors résistants à la lévofloxacine et la moxifloxacine, la résistance devenant effective quand il existe une mutation dans la seconde cible, la gyrase (26).

### *3.5. Une résistance chiffrée en constante évolution*

L'accumulation de mécanismes de résistance est devenue une habitude dans le monde bactérien, aussi les bactéries deviennent de plus en plus résistantes, d'où l'apparition des bactéries multirésistantes (BMR). Ces souches sont résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques ce qui réduit considérablement l'arsenal thérapeutique. Initialement rencontrées en milieu hospitalier, elles font de plus en plus l'objet d'infections

communautaires et sont responsables de plus de 25 000 décès en Europe chaque année, faute d'antibiotiques efficaces. En France, 158 000 personnes déclarent chaque année une infection à BMR et 12 500 en décèdent. Les BMR retenues pour ces estimations sont le SARM, les entérocoques résistants à la vancomycine, *E. coli* et *K. pneumoniae* résistant aux C3G, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* et *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes. Les infections à SARM, aux entérobactéries résistantes aux C3G et à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes représentent à elles seules environ 90 % du total des infections et décès estimés.

Depuis plus de 20 ans, la France a développé un réseau de qualité en ville comme à l'hôpital afin de suivre parfaitement l'évolution des résistances et la consommation en antibiotiques.

Ainsi, le rapport co-rédigé en Novembre 2015 par l'InVS et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) fait état de nombreuses observations. Certains indicateurs se maintiennent, comme la proportion de SARM (17,4% en 2014) ou encore la résistance du pneumocoque à la pénicilline et aux macrolides. De plus, les entérocoques résistants aux glycopeptides est un phénomène qui reste rare et encore bien contrôlé. Inversement, la situation actuelle des bacilles à Gram négatif, et notamment celle des entérobactéries, est beaucoup plus préoccupante. La résistance d'*E. coli* aux céphalosporines par production de BLSE (10%) est en nette augmentation depuis 2004, malgré un plateau depuis 2012. Celle de *Klebsiella pneumoniae*, par le même mécanisme, est en croissance exponentielle (30% dont 72% de BLSE). Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), bien que rarement isolées, se développent de manière graduelle et représentent moins de 1% des souches. La figure 10 affiche le nombre d'épisodes d'EPC par mois de signalement en France (27).

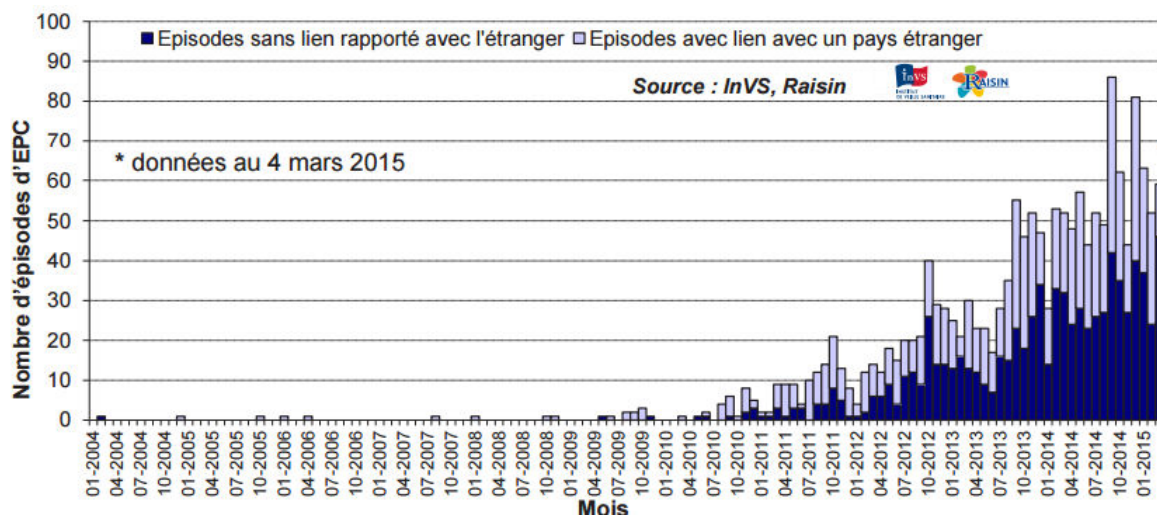


Figure 10 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement en France (27).

La résistance aux antibiotiques en France est bien supérieure à celle observée dans les pays scandinaves, la Hollande ou l'Allemagne, pays consommant très peu d'antibiotiques. Cependant, elle n'atteint pas les sommets comme en Italie, Grèce et pays de l'Europe de l'Est.

Pour la sensibilité d'*E. coli* aux C3G la France est 11ème/30 et 10ème/30 pour les quinolones. Pour *K. pneumoniae*, elle est 15ème/30 pour les C3G et les quinolones. Seules 0,5% des souches étaient résistantes aux carbapénèmes contre 33% en Italie et 62% en Grèce. Pour les pneumocoque pénicilline I/R, la France est 23ème/30 et pour les SARM 17ème/30 (27).

A l'échelle d'une région, les résistances sont aussi très fortement marquées, comme l'illustre le tableau XIII.

**Tableau XIII : Résistance d'*E. coli* en ville en Lorraine en 2014 d'après MedQual Ville.**

| <b>E. coli</b>                         | <b>Résistance</b> |
|--|-------------------|
| <b>Amoxicilline</b>                    | 46,28%            |
| <b>Amoxicilline/acide clavulanique</b> | 36,10%            |
| <b>Céfixime</b>                        | 5,56%             |
| <b>Norfloxacine</b>                    | 17,37%            |
| <b>Ofloxacine</b>                      | 17,72%            |
| <b>Ciprofloxacine</b>                  | 12,16%            |
| <b>Cotrimoxazole</b>                   | 20,01%            |
| <b>Nitrofurantoïne</b>                 | 1,33%             |
| <b>Fosfomycine</b>                     | 1,21%             |

### ***3.6. Causes de l'antibiorésistance***

Il apparaît clairement, suite aux exemples de résistances cités précédemment, que l'antibiorésistance est un problème de santé publique extrêmement grave. Les difficultés rencontrées proviennent essentiellement de l'utilisation abusive des antibiotiques. Même si leur prescription a diminué ces dernières années suite aux différentes actions menées, ces substances ont été et sont encore trop souvent utilisées sans justification préalable. Des antibiotiques plus toxiques à large spectre sont parfois prescrits pour éviter un isolement et un antibiogramme, avec pour conséquence le risque d'effets secondaires graves, de surinfections et d'une sélection de souches mutantes résistantes. Le phénomène est encore aggravé par les patients qui interrompent prématurément leur traitement, permettant aux mutants résistants de survivre.

La pression de sélection des antibiotiques, les traitements inappropriés, le lavage des mains absent ou inefficace, tout comme l'automédication, le défaut de vaccination ou l'utilisation massive en médecine animale contribuent à la propagation des souches résistantes.

## ➤ **Consommation**

Comme citée précédemment, la baisse de la consommation est un point essentiel dans la lutte contre les résistances pour minimiser la pression de sélection.

En ville, en termes purement quantitatifs (nombre de boîtes), les antibiotiques représentaient 4% de la consommation de médicaments en 2013 (28).

Notre pays se situe parmi les pays les plus consommateurs en Europe, avec une utilisation de +30% et une dépense injustifiée supplémentaire de 71 millions d'euros par rapport à la moyenne européenne (27).

Schématiquement, l'Europe peut être divisée en 3 zones au regard de la consommation d'antibiotiques :

- les pays du Nord : faibles consommateurs d'antibiotiques,
- les pays de l'Est : consommateurs modérés d'antibiotiques,
- les pays du bassin méditerranéen : gros consommateurs d'antibiotiques.

Les consommations respectives en ville dans plusieurs pays européens sont affichées dans le tableau XIV.

**Tableau XIV : Comparaison des consommations antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J) (25).**

|                    | 2000        | 2001        | 2002        | 2003        | 2004        | 2005        | 2006        | 2007        | 2008        | 2009        | 2010        | 2011        | 2012        | 2013        |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Allemagne          | 13,6        | 12,8        | 12,7        | 13,9        | 13,0        | 14,6        | 13,6        | 14,5        | 14,5        | 14,9        | 14,9        | 14,5        | 14,9        |             |
| Belgique           | 25,3        | 23,7        | 23,8        | 23,8        | 22,7        | 24,3        | 24,2        | 25,4        | 27,7        | 27,5        | 28,4        | 29,0        | 29,8        |             |
| Bulgarie           | 20,2        | 22,7        | 17,3        | 15,5        | 16,4        | 18,0        | 18,1        | 19,8        | 20,6        | 18,6        | 18,2        | 19,5        | 18,5        |             |
| Espagne            | 19,0        | 18,0        | 18,0        | 18,9        | 18,5        | 19,3        | 18,7        | 19,9        | 19,7        | 19,7        | 20,3        | 20,9        | 20,9        |             |
| <b>France</b>      | <b>33,4</b> | <b>33,0</b> | <b>32,0</b> | <b>28,9</b> | <b>27,1</b> | <b>28,9</b> | <b>27,9</b> | <b>28,6</b> | <b>28,0</b> | <b>29,6</b> | <b>28,2</b> | <b>28,7</b> | <b>29,7</b> | <b>30,1</b> |
| Grèce              | 31,7        | 31,8        | 32,8        | 33,6        | 33,0        | 34,7        | 41,1        | 43,2        | 45,2        | 38,6        | 39,4        | 35,1        | 31,9        |             |
| Italie             | 24,0        | 25,5        | 24,3        | 25,6        | 24,8        | 26,2        | 26,7        | 27,6        | 28,5        | 28,7        | 27,4        | 27,6        | 27,6        |             |
| Pays-Bas           | 9,8         | 9,9         | 9,8         | 9,8         | 9,7         | 10,5        | 10,8        | 11,0        | 11,2        | 11,4        | 11,2        | 11,4        | 11,3        |             |
| Pologne            | 22,6        | 24,8        | 21,4        | n.d.        | 19,1        | 19,6        | n.d.        | 22,2        | 20,7        | 23,6        | 21,0        | 21,9        | 19,8        |             |
| République tchèque | n.d.        | n.d.        | 13,9        | 16,7        | 15,8        | 17,3        | 15,9        | 16,8        | 17,4        | 18,4        | 17,9        | 18,5        | 17,5        |             |
| Royaume-Uni        | 14,3        | 14,8        | 14,8        | 15,1        | 15,0        | 15,4        | 15,3        | 16,5        | 17,0        | 17,3        | 18,6        | 18,8        | 20,1        |             |
| Suède              | 15,5        | 15,8        | 15,2        | 14,7        | 14,5        | 14,9        | 15,3        | 15,5        | 14,6        | 13,9        | 14,2        | 14,3        | 14,1        |             |

*NB : La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.*

En France, la consommation totale d'antibiotiques a diminué entre 2000 et 2013, mais la figure 12 met en évidence que ce mouvement n'a pas été continu puisque nous observons une tendance à la reprise depuis 2010.

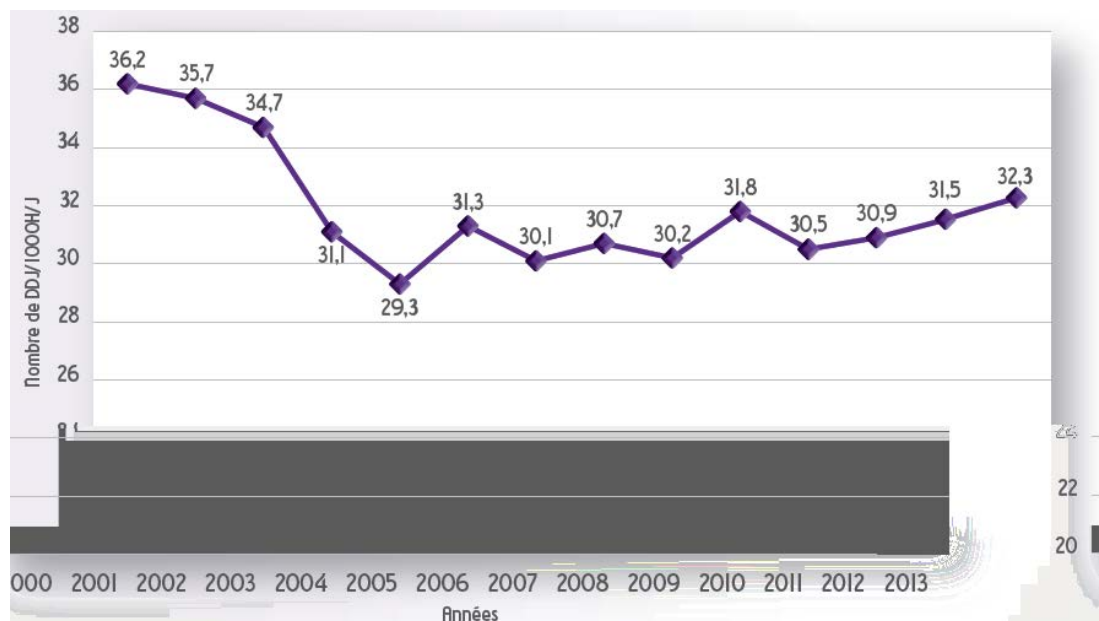


Figure 11 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en France (28).

Apparues à l'hôpital, les résistances se répandent en ville comme une trainée de poudre. Il convient donc de distinguer ces 2 réservoirs dans leur consommation en antibiotiques. Plus de 90% de leur utilisation se fait en ville et moins de 10% en milieu hospitalier.

En ville, la consommation en antibiotique qui s'était réduite après 2002 suite à la mise en place du premier plan "antibiotiques" 2001-2005, reste très élevée. Selon la figure 12, on note tout de même, une diminution en 2014, après 3 années de hausse consécutive, explicable en partie par une incidence des pathologies hivernales beaucoup plus faible. Cette évolution, même si satisfaisante, n'est pas suffisante car la consommation reste néanmoins supérieure à celle observée en 2004. Il convient cependant de prendre en compte le vieillissement de la population française car les personnes âgées de plus de 64 ans consomment davantage que le reste de la population et constituent donc un facteur d'accroissement de la consommation d'antibiotiques (28).

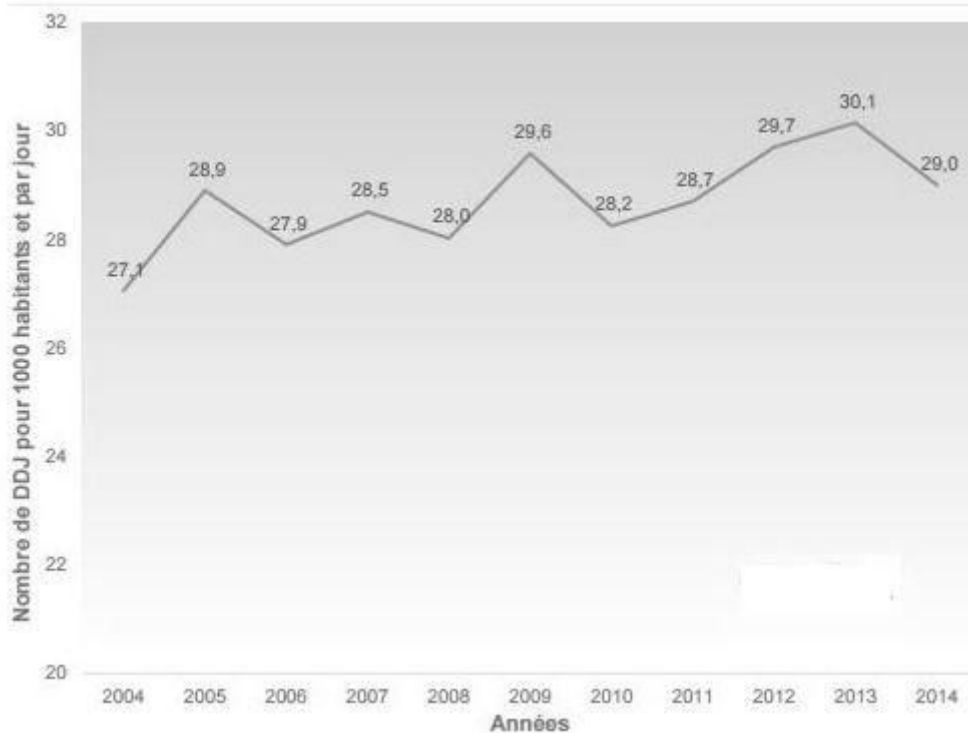


Figure 12 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ/1000H/J (27).

D'un point de vue qualitatif, la consommation a diminué dans presque toutes les classes. Seules, les  $\beta$ -lactamines et les pénicillines (principales molécules utilisées dans les infections respiratoires) sont de plus en plus utilisées. La progression de l'association amoxicilline/acide clavulanique est d'autant plus préoccupante qu'elle fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances. En revanche, l'usage des céphalosporines est en diminution mais il convient tout de même de suivre cette classe avec attention, car les C3G conduisent à une dissémination des entérobactéries sécrétrices de BLSE. Quant aux autres classes, leur utilisation s'inscrit dans une tendance à la baisse, particulièrement pour les macrolides.

Il est important de justifier ces variations de consommation au regard des pathologies traitées par ces antibiotiques. Les pathologies citées sur la figure 13 représentaient 83% des motifs totaux de prescription d'un antibiotique en 2013. Ainsi en 2013, les affections des voies respiratoires étaient à l'origine de 7 prescriptions sur 10, expliquant la consommation importante des antibiotiques utilisés pour les soigner (27).



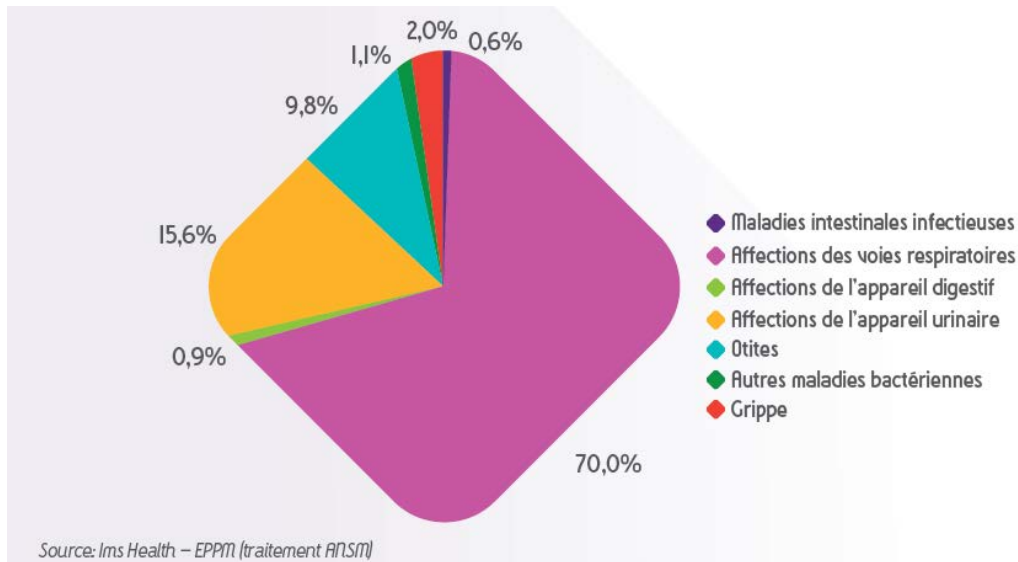


Figure 13 : Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques en 2013 (28).

En milieu hospitalier, la consommation apparaît stable depuis 2006 selon la figure 14 si l'on prend comme unité de mesure le nombre de DDJ/1000H/J mais en réalité, elle augmente régulièrement si on la rapporte en nombre de DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation.

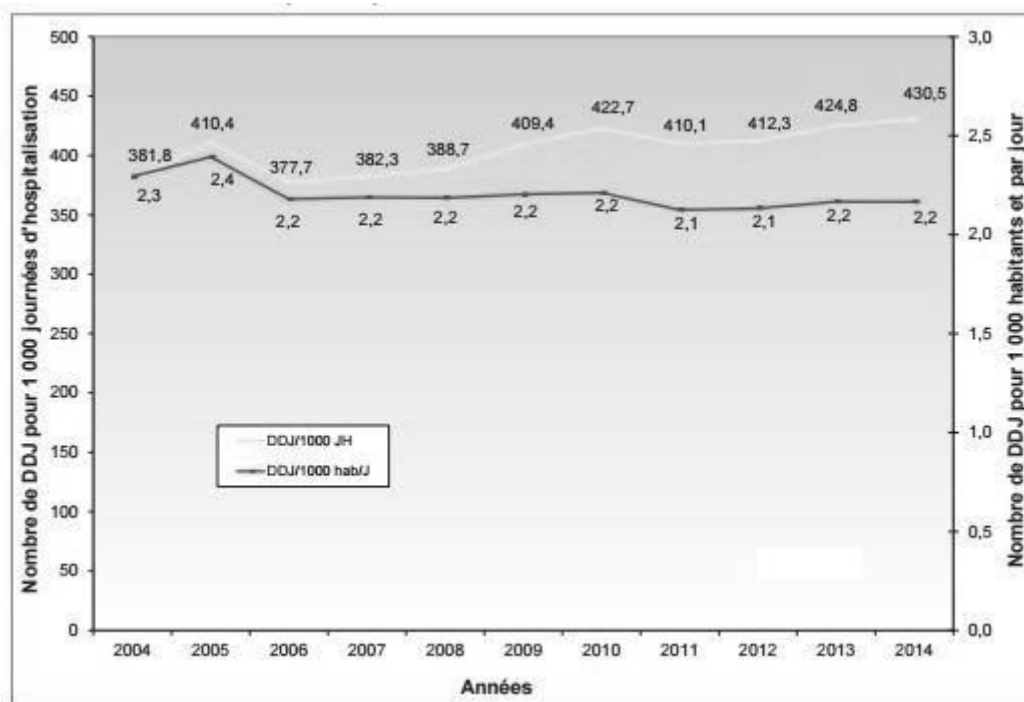


Figure 14 : Évolution de la consommation d'antibiotiques au sein des établissements hospitaliers (27).

Le tableau XV compare les consommations d'antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens. La France est le 4ème pays le plus consommateur dans les établissements de santé mais se situe désormais dans la moyenne européenne (28) .

**Tableau XV : Comparaison des consommations antibiotiques dans le secteur hospitalier dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ/1000H/J (25).**

|            | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Belgique   | 2,2  | 2,2  | 2,2  | 2,3  | 2,1  | 1,9  |      | 1,9  | 1,7  |      | 2,0  | 2,0  | 1,7  |      |
| Danemark   | 1,4  | 1,4  | 1,5  | 1,5  | 1,6  | 1,6  | 1,7  | 1,8  | 1,7  | 1,8  | 1,8  | 1,7  | 1,8  |      |
| Finlande   | 3,8  | 3,9  | 3,9  | 3,6  | 3,4  | 3,5  | 3,5  | 3,2  | 3,3  | 3,2  | 2,8  | 3,1  | 2,8  |      |
| France     | 2,8  | 2,8  | 2,7  | 2,3  | 2,3  | 2,4  | 2,2  | 2,2  | 2,2  | 2,2  | 2,2  | 2,1  | 2,1  | 2,2  |
| Grèce      | 2,3  | 2,2  | 2,2  | 2,3  |      |      |      |      |      | 3,3  |      | 2,1  | 2,1  |      |
| Italie     |      |      |      |      |      | 0,2  |      | 1,5  | 2,3  |      | 2,1  | 2,5  | 2,5  |      |
| Lettonie   |      |      | 6,2  |      | 4,7  | 3,9  | 3,2  | 3,5  | 3,0  | 2,2  | 3,0  | 2,9  | 3,1  |      |
| Luxembourg | 2,2  | 2,1  | 2,4  | 2,4  | 2    | 2,1  | 2,1  | 2,2  | 2,2  |      | 2,1  | 2,0  | 2,0  |      |
| Pays-Bas   | 0,6  | 0,6  | 0,7  |      |      |      |      |      |      |      | 1,1  | 1,0  | 1,0  |      |
| Suède      | 1,3  | 1,3  | 1,3  | 1,3  | 1,3  | 1,3  | 1,5  | 1,4  | 1,5  | 1,5  | 1,5  | 1,6  | 1,7  |      |

➤ *Usage vétérinaire*

Outre les bénéfices évidents pour la santé humaine, l'introduction et l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire ont, sans aucun doute, contribué à l'amélioration de la productivité et de la santé animale. D'après l'OMS, plus de 50% des antibiotiques produits à l'échelle mondiale sont destinés à l'usage vétérinaire. Leur utilisation dans l'alimentation animale en tant que promoteur de croissance (usage interdit depuis le 1er janvier 2006 dans l'Union européenne) ou pour la prévention et le traitement de différentes maladies infectieuses, a également, progressivement et indubitablement contribué à l'accroissement de la résistance. Ce mécanisme de transmission, bien moins connu du grand public, peut se faire par différentes voies résumées dans la figure 15 (29).

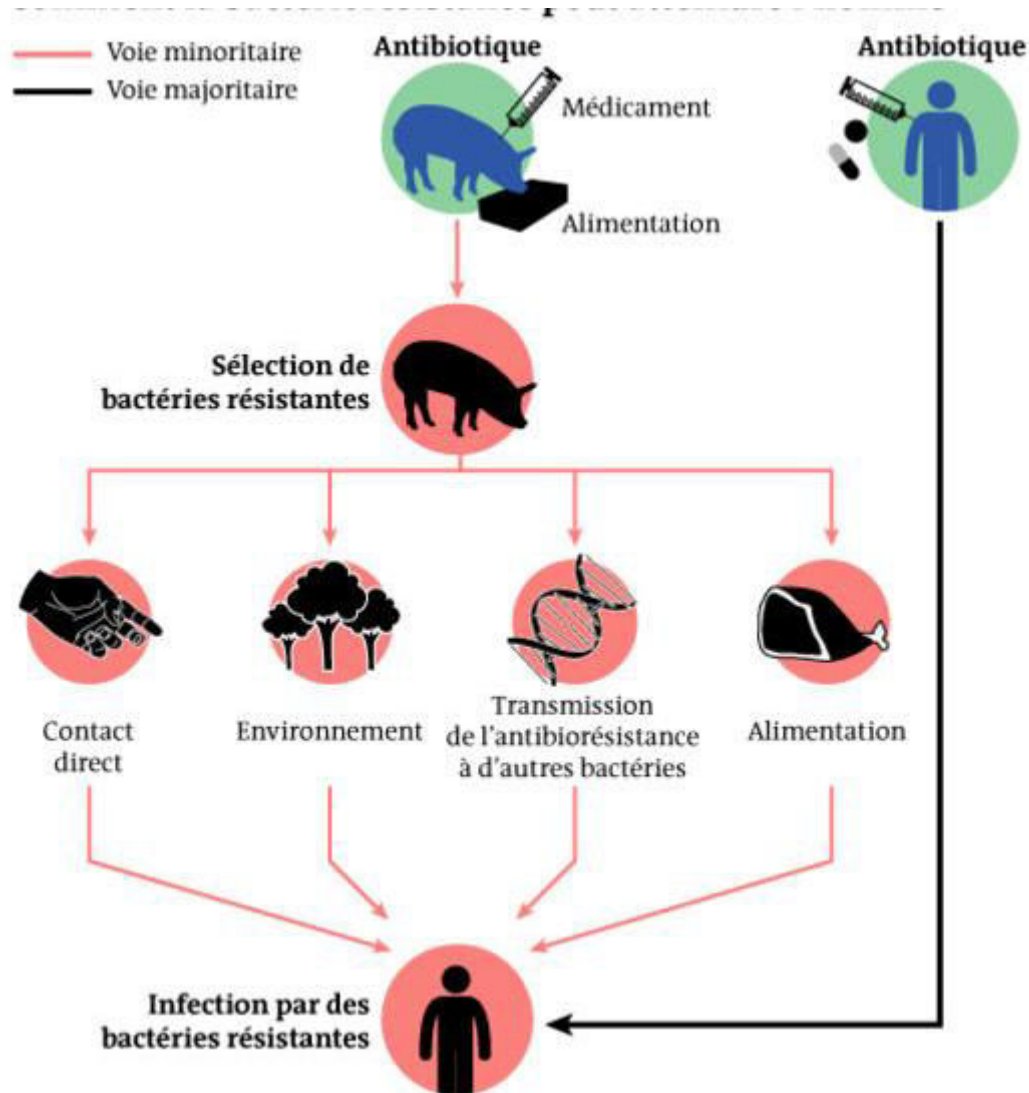


Figure 15 : Comment la bactériorésistance peut atteindre l'homme (30) ?

Lorsqu'un antibiotique est administré à un animal, on retrouve des résidus de ce dernier et de ses métabolites dans les denrées alimentaires telles que les viandes, les abats et le lait. Les risques liés à leur consommation sont connus car ils sont évalués dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et peuvent facilement être maîtrisés par un usage rationnel. Les animaux traités peuvent également excréter, via leurs fèces et leurs urines, l'antibiotique sous sa forme initiale ou sous la forme d'un ou plusieurs métabolites. Des résidus de médicaments peuvent donc être rejetés dans le milieu naturel et être consommés sans même que nous en ayons conscience (29).

La diffusion de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme est également indéniable, elle s'appuie sur de nombreux exemples. La transmission du SARM du bétail aux éleveurs, vétérinaires et autres personnes entrant en contact direct avec les animaux ne fait plus aucun doute d'après une étude danoise menée en 2012. Le cas des Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC) d'origine bactérienne est également un exemple de cet échange de réservoir. Certaines denrées, qu'elles soient d'origine animale ou végétale, consommées crues et/ou mal cuites, constituent un facteur de risque de contamination par des bactéries comme

*Listeria monocytogenes*, *E. coli*, *Campylobacter* ou *Salmonella*. Si ces dernières présentent la particularité d'être résistantes aux antibiotiques, le passage de l'animal à l'Homme de l'antibiorésistance ne fait aucun doute. (29, 31).

Il apparaît donc indispensable de mieux suivre la diffusion de ces souches par un renforcement de la surveillance, tant du point de vue des méthodes biologiques, des méthodes épidémiologiques, que pour optimiser la réactivité des alertes éventuelles.

### ➤ Vaccination

La vaccination est un axe important dans la lutte contre l'antibiorésistance. Elle permet de prévenir des infections aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. En effet, qu'elle concerne des bactéries (pneumocoque, *H. influenzae*) ou des virus (grippe, rougeole) pouvant conduire à une surinfection bactérienne, elle permet de réduire l'exposition aux antibiotiques et donc de prévenir l'émergence et la sélection de souches résistantes. La figure 16 correspond au calendrier vaccinal simplifié de 2016.

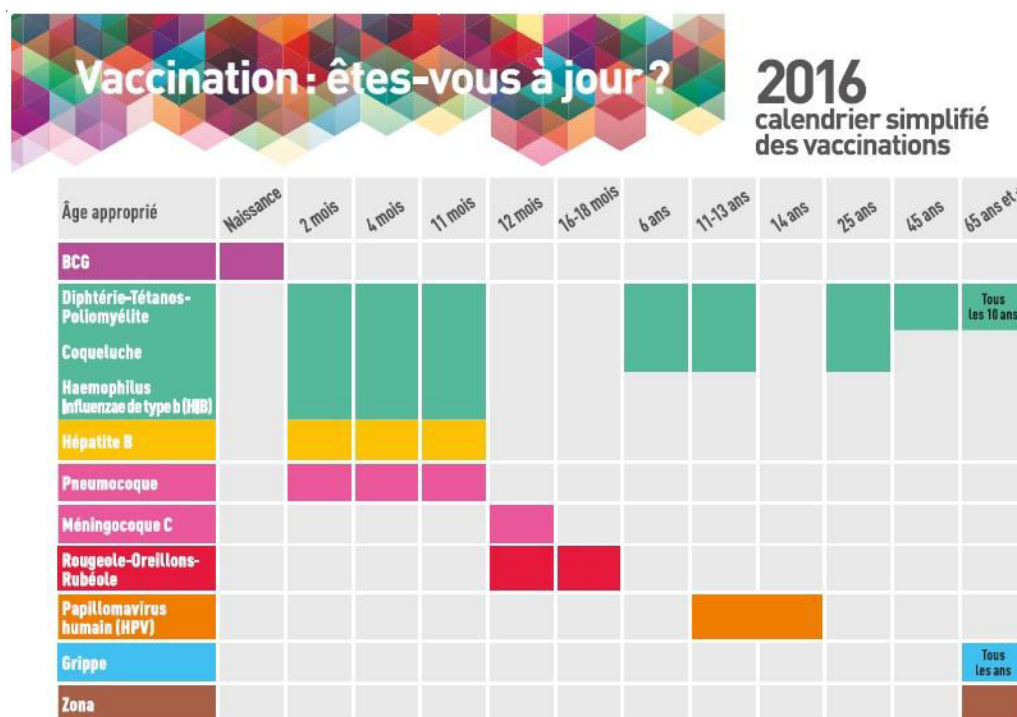


Figure 16 : Calendrier vaccinal simplifié 2016 (32).

En France, seul le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DT Polio) est obligatoire. Les autres vaccins, bien que seulement recommandés, sont indispensables à la santé publique et individuelle aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. En effet, la vaccination permet une protection individuelle mais également collective puisqu'elle évite la propagation des agents pathogènes à d'autres individus.

Pour exemple, la vaccination anti-pneumococcique conjugué heptavalent introduite en 2003 pour les enfants à risque puis son extension à tous les enfants de moins de 2 ans en 2006 et

enfin l'introduction du vaccin conjugué à 13 valence en 2010 sont autant de facteurs qui ont permis de diminuer significativement la proportion de PSDP comme l'illustre la figure 17 (26).

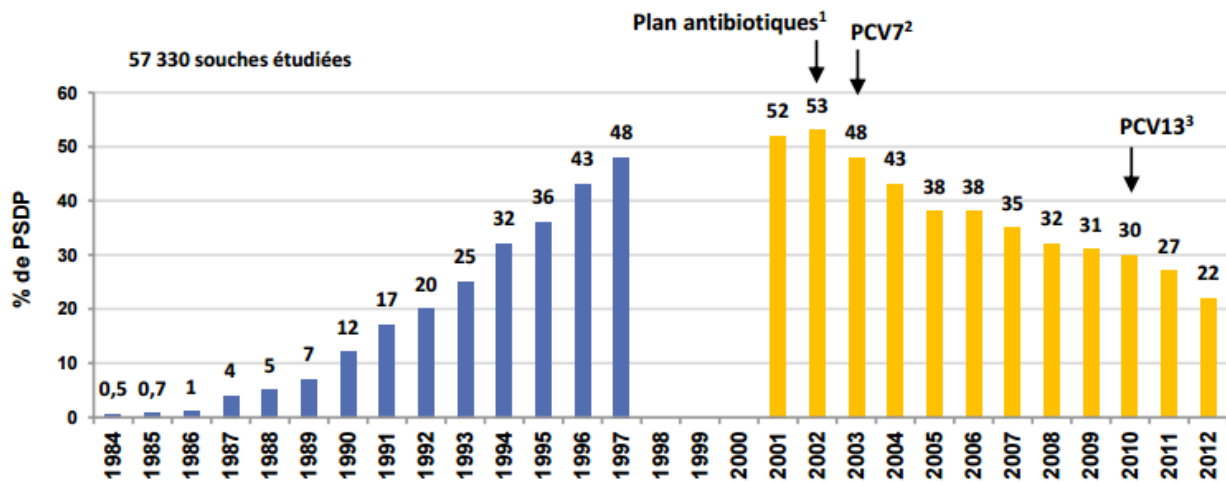


Figure 17 : Pourcentage de PSDP en France (26).

Ce sujet fait de plus en plus débat, un mouvement de défiance à l'égard des vaccins semble s'être installé en France depuis plusieurs années. Les soupçons d'effets secondaires graves liés aux vaccins contre l'hépatite B, la mauvaise gestion de la campagne de vaccination contre la grippe H1N1, la polémique sur les risques liés aux adjuvants sont autant d'arguments qui mettent en péril l'utilité fondamentale des vaccins.

Ainsi le dernier rapport de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) fait état d'une baisse de la vaccination chez les nourrissons (- 5% entre 2014 et 2015), d'une couverture insuffisante contre l'hépatite B et les infections à papillomavirus et de la résurgence d'épidémies comme la rougeole (365 cas dans le Haut-Rhin en 2015).

Pour exemple, l'analyse des données de 2014 révèle une couverture vaccinale de 91% contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite chez l'enfant de moins de 2 ans, ce qui est très proche de l'objectif de santé publique correspondant (95%). Concernant la coqueluche et *H. influenzae* de type b, les couvertures vaccinales sont respectivement de 91 et 89 %. Celle de l'hépatite B des enfants de 24 mois a fortement progressé ces dernières années mais reste toujours insuffisante. Elle atteint 78 %, alors qu'elle n'était que de 47 % dans la cohorte des enfants nés en 2008. En revanche, elle n'est pas suffisante chez l'enfant de 6 ans (51%) et l'adolescent de 15 ans (43%). Pour le pneumocoque on note une progression de la couverture avec 89% des enfants de moins de 2 ans ayant reçu le schéma complet (3 doses) ou 97% (1 dose) (33).

Les résultats obtenus sont plutôt encourageants et il serait dommage que les polémiques sur le bien-fondé des vaccins entravent leur développement. Les efforts pour améliorer la couverture vaccinale doivent donc se poursuivre.

### ➤ *Hygiène*

La majorité des infections respiratoires se transmettent par les mains, par un contact direct ou indirect avec des objets souillés. Ce vecteur est trop souvent négligé, augmentant le risque de contamination et donc le nombre d'infections. L'hygiène des mains a donc un effet direct sur la résistance bactérienne car un agent pathogène déjà résistant peut être transmis directement entre individus par ce biais. Mais elle a également un effet indirect sur la résistance bactérienne car plus il y a de transmission entre individus, plus il y a de prescriptions d'antibiotiques injustifiées. Cette consommation trop abondante impacte la flore commensale et donne lieu à des résistances par une pression de sélection de mutants résistants. Il est donc indispensable en période d'épidémies de se laver les mains de manière plus régulière au savon ou à l'aide d'une solution hydro-alcoolique pour réduire la transmission manu-portée. L'utilisation de mouchoirs à usage unique plus hygiéniques, le port de masque ou de gants permettent également de réduire la transmission des micro-organismes résistants d'une personne à l'autre.

### ➤ *Automédication*

En quelques années, nos modes de vie ont considérablement été bousculés. Nombreux sont les patients qui ne prennent plus le temps d'aller consulter le médecin et se soignent par eux-mêmes. De nombreuses maladies hivernales provoquent des symptômes similaires, mais elles ne nécessitent pas forcément le même traitement. Il est donc tentant de vouloir utiliser le même antibiotique que pour une infection précédente si la symptomatologie est identique ou si elle persiste dans le temps. Cet antibiotique peut provenir de notre armoire à pharmacie, de notre entourage ou pire encore, d'une délivrance en pharmacie sans ordonnance. Mais ce comportement fait plus de mal à l'environnement que du bien à l'individu. En effet, l'antibiotique n'est souvent pas adapté, les posologies ne sont pas respectées et la durée souvent raccourcie faute d'une quantité suffisante. Ainsi, seules quelques bactéries pathogènes sont tuées mais la plupart persiste et acquiert de nouvelles résistances contre l'antibiotique utilisé.

**La surconsommation et l'usage excessif en médecine vétérinaire des antibiotiques, le déclin de la vaccination, le manque d'hygiène et l'automédication sont autant de facteurs responsables de l'antibiorésistance. Il appartient à chacun, professionnels de santé, acteurs politiques et patients de prendre ses responsabilités afin de diminuer la résistance à grande échelle et de préserver les antibiotiques.**

### ***3.7. Politiques de juste usage des antibiotiques et moyens de lutte***

L'émergence de souches résistantes et l'appauvrissement de l'arsenal thérapeutique conduisent inexorablement à un nombre grandissant de situations d'impasses thérapeutiques dans la prise en charge de certaines pathologies d'origine bactérienne. Face à l'ampleur de ce problème de santé publique qui nous concerne tous, c'est un dur combat qui attend à la fois les patients, les professionnels de santé, les prescripteurs, les organismes et instances, les chercheurs et les entreprises du médicament.

#### ***➤ Un combat planétaire***

La lutte contre l'antibiorésistance prend de nombreux aspects, ainsi différentes lignes de conduite sont mises en place pour une lutte à l'échelle mondiale.

#### ***a. Politique internationale et européenne***

Il est primordial de développer les échanges entre pays et continents afin d'adopter une politique de lutte contre l'antibiorésistance coordonnée au-delà des frontières. Face à cette menace grandissante, l'OMS et l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) ont placé ce combat en haut de leur échelle de priorités.

Afin de surmonter les limites des approches conventionnelles sur les maladies infectieuses, un nouveau concept dénommé "One Health" a vu le jour. Il vise à renforcer les liens entre santé humaine, santé animale et gestion de l'environnement (34).

Au niveau européen, c'est en Novembre 2001 que le Conseil de la Commission Européenne adoptait les recommandations 2202/77/CE relatives à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine visant à faire face au phénomène inquiétant de résistance. Tous les États membres ont été invités à mettre en place une stratégie et des organismes durables de surveillance, une prescription obligatoire de tous les antibiotiques, des bonnes pratiques en matière d'hygiène hospitalière et de vaccination (35).

Au niveau mondial, un plan d'action a été approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015, il vise à préserver notre capacité à prévenir et traiter les maladies infectieuses à l'aide de médicaments sûrs et efficaces. Ce plan d'action mondial définit 5 objectifs stratégiques :

1. Améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène de résistance aux antimicrobiens ;
2. Renforcer la surveillance et la recherche ;
3. Réduire l'incidence des infections ;
4. Optimiser l'usage des agents antimicrobien ;
5. Consentir des investissements durables pour combattre la résistance aux antimicrobiens.

L'OMS encourage chaque État membre à élaborer son propre plan d'action national contre la résistance aux antimicrobiens, en accord avec les objectifs du Plan mondial (36).

### ***b. Au niveau européen***

Depuis la fin des années 90, la Communauté Européenne a mis en place un suivi basé sur la surveillance des microorganismes résistants aux antibiotiques par l'EARS (European Antimicrobial Resistance Surveillance), le recueil des données concernant les consommations d'antibiotiques par l'ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption), le développement d'une politique de bon usage des antibiotiques et enfin la réalisation de recherches pour combattre les phénomènes de résistance bactérienne.

La France contribue au réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques. Ce réseau cible 7 espèces bactériennes : *S. aureus* et *S. pneumoniae* depuis 1999, *E. coli*, *E. faecalis* et *E. faecium* depuis 2001, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* depuis 2005, *Acinetobacter* depuis 2012. La contribution de la France repose sur l'InVS, le CNRP et trois des réseaux fédérés au sein de l'ONERBA : Réseau AZAY-Résistance, Réseau Réussir, Réseau Ile-de-France.

Par ailleurs, l'ECDC a mis en place une journée européenne de sensibilisation sur le bon usage des antibiotiques qui a lieu tous les ans, le 18 novembre. A l'occasion de celle de 2015, l'InVS et l'ANSM ont tenu à rappeler la nécessité de mieux utiliser les antibiotiques afin d'en préserver l'efficacité. Dans ce cadre, ils ont publié, pour la deuxième année consécutive, un bilan des données de consommation et de résistance aux antibiotiques en France sur une période de dix ans (2004-2014) et pour la première fois des données de pharmacovigilance relatives aux effets indésirables des classes d'antibiotiques. Au regard de ces résultats, la mobilisation durable et déterminée des prescripteurs, des patients et des pouvoirs publics reste indispensable pour promouvoir le bon usage des antibiotiques (37).

### ***c. Au niveau national***

Au niveau national, la France s'est accordée avec la ligne européenne. Cette démarche s'est traduite notamment par l'élaboration d'un plan d'action pluriannuel 2001-2005 qui s'est ensuite prolongé par un second plan sur la période 2007-2010 qui visait à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques.

C'est dans ce contexte que la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a mis en place des campagnes d'information média, des supports d'édition pédagogiques, une exposition itinérante sur les microbes relayée par les caisses primaires d'assurance maladie, ainsi que des actions d'accompagnement des professionnels de santé à travers les visites des délégués de l'Assurance Maladie et les échanges confraternels réalisés par les médecins conseils. Par ailleurs, l'Assurance Maladie a signé avec des établissements de santé des accords de bon usage sur l'utilisation des antibiotiques.

Des actions ont également été initiées dans les établissements de santé depuis les années 1990 en matière de surveillance et de contrôle de la transmission croisée des bactéries



multirésistantes et de surveillance et de promotion du bon usage des antibiotiques. Ces démarches sont encore renforcées depuis la mise en œuvre de la loi HPST en 2010 avec notamment la mise en place au sein de chaque établissement de santé d'une équipe opérationnelle d'hygiène et du coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins.

Enfin, le **3<sup>ème</sup> plan antibiotique 2011-2016** sonne comme une véritable alerte. La stratégie de juste utilisation des antibiotiques s'impose comme un enjeu fort de santé publique avec pour objectif, une diminution de 25% du nombre de prescription d'antibiotique pour la durée du plan afin de se rapprocher de la consommation moyenne européenne. Ce plan s'articule autour de 3 axes principaux :

- L'amélioration de la prise en charge des patients
- La préservation de l'efficacité des antibiotiques
- La promotion de la recherche (35)

Dans la continuité de ce 3<sup>ème</sup> plan, le Ministère de l'Agriculture a adopté en 2012, un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, dit **Ecoantibio 2017**, visant à réduire de 25% l'usage des antibiotiques sur les élevages français en 5 ans et préserver les antibiotiques dits "critiques" telles que les fluoroquinolones, C3G et C4G. C'est dans cette optique que le décret n°2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique a été adopté. Il prévoit de restreindre le recours en préventif d'une cinquantaine d'antibiotiques en élevage au 1er avril 2016 (38), (39).

Selon l'étude Burden menée par l'InVS en 2012, 12 500 décès sont liés à une BMR en France pour 158 000 infections. En Janvier 2015, un groupe de travail spécial, mené par le Dr Jean CARLET, pour la préservation des antibiotiques a été missionné pour formuler des propositions devant participer à la réduction de 25% de la consommation d'antibiotiques en France d'ici fin 2016. Le rapport "Tous ensemble, sauvons les antibiotiques" remis en Juin 2015 identifie quatre axes majeurs pour parvenir à limiter l'émergence et la dissémination des résistances bactériennes :

- Axe 1 : approfondir les recherches, en particulier de nouveaux produits luttant contre l'antibiorésistance.
- Axe 2 : mieux suivre l'évolution globale du phénomène via des indicateurs normalisés et partagés.
- Axe 3 : améliorer l'usage des antibiotiques.
- Axe 4 : accroître la sensibilisation des populations au bon usage des antibiotiques.

De plus, face à l'importance et à la complexité des enjeux, il préconise un audacieux programme associant les pouvoirs publics et les acteurs de la santé publique, de l'environnement et de l'industrie. Le groupe de travail recommande donc à Madame la Ministre et, plus largement, à l'ensemble du Gouvernement, de :

- mettre en place un comité interministériel en charge de coordonner les actions de lutte contre l'antibiorésistance, piloté par un délégué interministériel avec l'appui de

comités de pilotage dédiés spécifiquement à la recherche, à l'innovation et à la communication;

- créer un Plan national interdisciplinaire de recherche sur l'antibiorésistance, en lui affectant les ressources nécessaires pendant 5 ans, afin de comprendre le phénomène dans sa globalité;
- soutenir le développement de produits innovants contre l'antibiorésistance par la création d'un statut particulier;
- reconnaître, en 2016, la lutte contre l'antibiorésistance comme « Grande cause nationale » (2).

La loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 Hôpital, Patients, Santé et Territoires (**HPST**) s'inscrit également dans cette politique de juste usage des antibiotiques et dans la lutte contre l'antibiorésistance. Elle a permis la création des Agences Régionales de Santé (ARS) ayant pour but de réduire les disparités régionales en matière de consommation antibiotique et de résistance bactérienne en mettant à disposition des établissements de santé et des prescripteurs de la région, des recommandations actualisées. Les Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) ont également vu le jour, elles regroupent les représentants des professionnels de santé et servent de relais régionaux pour mobiliser l'ensemble des professionnels. Enfin, la mise en place du Développement Professionnel Continu (DPC) qui associe formation continue et analyse des pratiques professionnelles, constitue une obligation pour l'ensemble des professionnels de santé. Cet outil s'inscrit dans le renforcement d'une juste utilisation des antibiotiques (40).

L'instruction N° DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19 juin 2015 a pour objectif de remplacer la circulaire DHOS/E2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002. Celle-ci prévoyait des mesures relatives au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et mettait en place à titre expérimental des centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. Le champ de cette précédente circulaire est élargi à l'ensemble des secteurs de soins dans un objectif de décloisonnement. Elle permet de mettre en lumière le rôle de pilotage des ARS par la mise en place d'une politique régionale autour du bon usage des antibiotiques et ceci par l'animation des structures, réseaux et professionnels concernés, et par la mise en œuvre d'actions prioritaires dans tous les secteurs de soins compte tenu de la menace de santé publique avérée (41).

En France, la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques repose sur de nombreux partenaires et réseaux de surveillance dont la coordination est placée sous l'égide de l'**InVS**. Ciblée sur des couples bactérie/antibiotiques d'intérêt en santé humaine, la surveillance repose sur le volontariat des laboratoires participants, dans les établissements de santé ou en ville (33).

En 1997 est fondé l'**ONERBA** qui a pour objet de collecter les informations disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France, de les analyser et de les comparer à celles obtenues dans les pays étrangers. Elle fédère aujourd'hui une quinzaine de réseaux de microbiologistes impliqués dans la surveillance de la résistance

aux antibiotiques. Ces réseaux sont constitués de laboratoires d'analyse médicale de ville, de laboratoires hospitaliers, vétérinaires ou de Centres Nationaux de Référence (CNR) (42).

A l'échelle régionale, le réseau **Antibiolor** constitué de soignants exerçant en établissements de soins ou en ambulatoire, médecins, biologistes, pharmaciens, dentistes, s'est fixé pour objectif de promouvoir le meilleur usage des antibiotiques dans notre région Lorraine (43).

➤ *Actions menées*

**Le TROD**

La réalisation du TROD des angines streptococciques entre dans la politique de juste usage des antibiotiques. L'arrêté du 11 juin 2013 relative à la liste des tests, recueils et traitements des signaux biologiques qui ne sont pas considérés comme un examen de biologie médicale autorisait les pharmaciens à réaliser le test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A. Ce texte était une avancée majeure dans la lutte contre la surconsommation d'antibiotique. Mais depuis le 11 avril 2015, les pharmaciens d'officine ne peuvent plus réaliser ce test. En effet, le Code de la santé publique conditionnait la validité de l'arrêté au respect d'une procédure stricte. Il devait être soumis à une commission spécifique qui n'a jamais été instituée permettant au syndicat national des médecins biologistes de demander l'annulation du texte au Conseil d'État, ce que les magistrats ont accepté (42).

Toutefois des expérimentations sur l'utilisation du TROD par les pharmaciens d'officine ont eu lieu en France (Ile de France, région de Montauban et Lorraine). Les résultats sont en cours d'analyse et de diffusion..

A noter qu'un nouvel arrêté en date du 1er Août 2016 autorise à nouveau les pharmaciens d'officine à réaliser ce test (44).

**Dispensation à l'unité**

Le décret n°1047 du 15 septembre 2014 (consolidé le 21/09/2014) concerne l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques sur une durée de 3 ans. L'Île-de-France, le Limousin, la Provence-Alpes-Côte d'Azur et la Lorraine ont été choisis pour mener à bien cette expérimentation avec un panel représentatif de 100 officines dont 25 témoins et 3000 prescriptions d'antibiotiques administrés par voie orale. Les objectifs de cette étude sont variés :

- Évaluer les retombées économiques en confrontant les volumes d'antibiotiques des pharmacies les dispensant à l'unité avec les volumes des pharmacies les dispensant de manière habituelle
- Mesurer l'effet de la délivrance d'antibiotiques à l'unité sur l'observance thérapeutique et sur l'utilisation des médicaments antibiotiques non consommés (recyclage, rejet dans l'environnement, automédication)
- Évaluer l'acceptabilité de la dispensation à l'unité par les patients et par les pharmaciens
- Analyser l'impact sur l'activité du personnel des pharmacies participant à l'évaluation

- Obtenir une évaluation de la charge de travail et des difficultés organisationnelles qu'impliquerait une telle délivrance (45).

L'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), chargée de son exploitation, n'est pas encore autorisée à diffuser des résultats même partiels (46).

### Enquêtes réalisées

Diverses enquêtes ont été menées ces dernières années dans le but de faire le point sur les connaissances et comportements du grand public vis-à-vis des antibiotiques et du phénomène grandissant de résistance. Elles permettent d'apprécier l'évolution et de cibler les points faibles afin d'orienter les campagnes de sensibilisation suivantes. La mobilisation est internationale, sous l'égide de l'OMS au niveau mondial, de l'Europe et reprise dans chaque pays.

L'OMS a réalisé en 2015 une enquête dans 12 pays sur l'utilisation et la connaissance des antibiotiques et la compréhension de la résistance bactérienne. L'objectif était de mieux cerner les principales lacunes dans la compréhension du problème par le grand public et les idées fausses sur la manière d'utiliser les antibiotiques, dans le but que la campagne qui suivait ("Antibiotiques, à manipuler avec précaution") puisse y remédier (47).

**L'Eurobaromètre spécial 407** entre dans la stratégie de suivi de la consommation d'antibiotiques de la population européenne et de la connaissance qu'elle en a. Les objectifs principaux sont de comprendre la manière dont les européens utilisent les antibiotiques (obtention, fréquence et raisons de consommation), d'évaluer leur degré de connaissance sur la nature et l'efficacité de ces molécules ainsi que les risques associés à un usage inapproprié et enfin, de déterminer l'influence des campagnes de sensibilisation sur la connaissance et les comportements des Européens (48).

**L'enquête Nicolle** réalisée en 2006 en France porte sur la connaissance, les attitudes et les comportements face au risque infectieux. Plus de 6 000 personnes ont été interrogées dont 2000 étaient des médecins libéraux. Cette étude analyse notamment la perception des risques, les pratiques d'hygiène, les connaissances sur la grippe et les risques pandémiques et la prévention vaccinale permettant de mieux comprendre les attentes de la population et des professionnels de santé ainsi que les freins à certaines pratiques (3).

#### ➤ *Règles de bon usage des antibiotiques*

Dans le cadre des actions menées pour optimiser le bon usage des antibiotiques, la Direction Générale de la Santé (DGS) qui a élaboré le plan national 2011-2016 a demandé à la Haute Autorité de Santé (HAS) de mettre à jour les recommandations concernant la prise en charge de pathologies d'origine bactérienne, portant entre autres sur l'utilisation du TROD dans l'angine à streptocoque. La HAS a rendu son rapport en février 2014 et préconise de respecter les points suivants pour une utilisation appropriée des antibiotiques :

- Poser un diagnostic précis, se référant aux résultats des TROD quand ils existent
- Prendre en compte les caractéristiques de l'hôte : âge, poids, clairance, terrains particuliers...

- Identifier les patients à haut risque de complications chez lesquels il ne faut pas différer la prescription
- Utiliser un antibiotique avec un spectre le plus étroit possible
- Limiter la durée de traitement au plus court possible
- Privilégier la voie orale
- Éviter, si possible, de prescrire le même antibiotique ou un antibiotique de la même classe dans les 3 mois d'une précédente exposition
- Privilégier une intervention non médicamenteuse quand elle est possible (49)

La DGS a également missionné l'ANSM pour identifier les classes d'antibiotiques particulièrement génératrices de résistances bactériennes et lister les antibiotiques définis comme étant de "dernier recours". De manière générale, tous les antibiotiques exercent une pression de sélection, il convient donc de graduer leur impact sur la flore commensale (50).

L'ANSM a récemment actualisé son rapport, aussi la liste 2015 des antibiotiques critiques, composée de deux catégories apparaît dans la figure suivante :

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

Figure 18 : Liste 2015 des antibiotiques critiques selon l'ANSM (50).

### ➤ *Nouvelles molécules*

Entre 2000 et 2013, le nombre de substances antibiotiques disponibles en France a diminué de 20%, passant de 103 à 82 en touchant toutes les classes. Cette baisse s'explique par l'arrêt de commercialisation de 31 molécules pour seulement 10 nouvelles substances commercialisées. Le renouvellement du marché ne peut se faire avec une innovation thérapeutique désormais trop modeste dans ce domaine. Ce problème n'est pas seulement français, il est mondial et le faible flux d'enregistrement de nouvelles molécules est préoccupant. Les investissements ne sont plus en première ligne dans ce type d'antimicrobiens tout simplement parce qu'ils ne sont plus aussi rentables. Ce phénomène s'explique par le désintérêt croissant des industriels pour des médicaments utilisés le plus souvent pour de brèves périodes et dont la durée de vie sur le marché est écourtée par le développement des résistances. Il s'agit là d'un phénomène très spécifique aux antibiotiques, dont la résolution est cruciale pour éviter les impasses thérapeutiques auxquelles les prescripteurs sont confrontés (28).

Dans ce contexte, un plan baptisé COMBACTE (« *Combating bacterial resistance in Europe* »), résultant d'un partenariat public-privé et bénéficiant d'un financement européen, a été mis en place pour renforcer la recherche sur de nouvelles molécules et encourager la réalisation de nouveaux essais cliniques, notamment pour les molécules en phase de développement des laboratoires pharmaceutiques associés à ce projet. Ce projet, d'une durée de 7 ans, dispose d'un budget de 250 millions d'euros, un niveau de financement jusque-là inégalé en recherche clinique privée/publique.

La Recherche et Développement a obtenu quelques résultats significatifs dans le domaine de l'antibiothérapie. Deux nouveaux antibiotiques, bédaquiline (SIRTURO®) et delamanide (DELTYBA®), exclusivement destinés au traitement de la tuberculose pulmonaire, multirésistante sont désormais disponibles (28).

D'autres molécules ont vu le jour comme le tedizolide (SIVEXTRO®), une oxazolidinone et la ceftaroline (ZINFORO®), une C4G hémi-synthétique utilisés tous les deux dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (51)(52).

La ceftobiprole (MABELIO®) possède une AMM dans le traitement des pneumonies nosocomiales (53).

Par ailleurs, l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency = EMA) vient de donner une AMM pour ZAVICEFTA®, dans les infections aux bactéries multirésistantes. Disponible depuis 6 mois aux USA sous le nom d'AVYCAZ®, cet antibiotique est une association de ceftazidime (C3G) et d'avibactam, un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases à spectre large de première classe permettant de restaurer l'activité de la ceftazidime sur les pathogènes résistants. L'utilisation pourra se faire chez les patients présentant une infection intra-abdominale, une infection urinaire ou une pneumonie nosocomiale. L'arrivée sur le marché français de ce nouvel antibiotique pourrait intervenir fin 2016 ou début 2017, à condition que le laboratoire AstraZeneca et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) tombent d'accord sur un prix. Aux USA, le coût s'élève à 12 000€ pour 5 jours de traitement (54).

En termes de nouveauté pure, Kim LEWIS et ses confrères allemands et britanniques ont déposé un brevet pour une toute nouvelle molécule baptisée « teixobactin ». Cette dernière suscite un immense intérêt ; il ne s'agit pas d'un dérivé de ce dont on disposait déjà mais d'une réelle innovation. D'après les premiers résultats, elle présente une action sur des souris face à des bactéries comme *Clostridium difficile*, le staphylocoque doré ou *Mycobacterium tuberculosis*. Autant de microbes qui ont développé de solides résistances aux antibiotiques classiques et qui les rendent de plus en plus compliqués et coûteux à éradiquer aujourd'hui. On peut espérer la voir arriver sur le marché d'ici 5 ans (55).

Les antibiotiques ont révolutionné nos pratiques thérapeutiques, mais ils sont aujourd'hui en danger de par une utilisation excessive et abusive. Les conséquences économiques n'en sont pas moins importantes avec une augmentation de la durée des séjours hospitaliers ainsi que des coûts liés aux soins. Il convient de restreindre l'utilisation des antibiotiques à leur plus stricte nécessité et de trouver un nouveau modèle médico-économique afin d'encourager à nouveau l'investissement dans le développement de nouvelles molécules.

**PARTIE II : ENQUÊTE : CONNAISSANCES ET**  
**COMPORTEMENT DE LA POPULATION GÉNÉRALE**



Au regard des constatations faites dans la première partie sur l'augmentation inquiétante du nombre de souches résistantes, il semble utile de s'interroger sur les pratiques médicales et les habitudes des populations en terme de consommation des antibiotiques. Agir uniquement sur les médecins n'est pas suffisant puisque les pratiques ont très peu évolué. Intervenir auprès de la population générale s'avère également être un levier intéressant dans la mesure où, en tant que potentiel patient, elle peut être demandeuse d'une prescription antibiotique. Il semble donc intéressant d'évaluer leurs connaissances et leur comportement vis-à-vis des antibiotiques. Les infections respiratoires occupent la plus grande place dans la prescription antibiotique et sont relativement bien connues par la population du fait de leur fréquence.

Pour identifier les interventions pertinentes auprès de cette population nous avons réalisé une enquête afin d'évaluer ses comportements et ses connaissances vis-à-vis des antibiotiques et du phénomène de résistance. Nous avons pris le parti d'orienter le questionnaire sur les infections respiratoires pour les raisons évoquées ci-dessus.

## 1. Objectifs de l'enquête

L'objectif de cette enquête est double. Il s'agit dans un premier temps d'évaluer les connaissances et les comportements de la population générale concernant les antibiotiques et les résistances bactériennes, d'identifier les facteurs sociodémographiques associés à un bon niveau de connaissances et à des comportements conformes aux recommandations médicales et enfin d'apprécier l'association entre connaissances et comportements. Dans un second temps, il a été délivré aux patients une information claire sur le juste usage des antibiotiques par le biais de messages simples.

## 2. Matériels et méthodes

L'élaboration du questionnaire a été faite par un groupe constitué de 2 pharmaciens et d'une épidémiologiste. Il est constitué de 4 parties :

- 1<sup>ère</sup> partie : elle est consacrée à l'évaluation des habitudes et comportements de la population vis-à-vis d'un traitement antibiotique. Elle concerne la demande explicite du patient au médecin de prescrire ou ne pas prescrire des antibiotiques, la modification par le patient de la posologie et/ou de la durée de l'antibiothérapie prescrite, l'attitude de ne pas aller chercher les antibiotiques prescrits à l'officine, le non-respect de la consigne du médecin d'attendre quelques jours d'évolution avant de commencer l'antibiothérapie, l'automédication antibiotiques et l'acceptation par le patient d'utiliser des alternatives thérapeutiques autre que l'antibiothérapie (homéopathie, phytothérapie, aromathérapie, traitement symptomatique ou autres).
- 2<sup>ème</sup> partie : elle vise à l'étude des connaissances des patients en termes d'antibiotique et de résistance bactérienne. Elle porte sur la capacité du répondeur à mentionner un nom juste d'antibiotique, les indications de prescription des antibiotiques, l'action des antibiotiques et les infections, les comportements à adopter en cas d'épidémie d'infections ORL , les effets de la surconsommation antibiotique et les résistances bactériennes et l'utilité du TROD en cas d'angine.
- 3<sup>ème</sup> partie : elle recueille des données sociodémographiques du répondeur comme le sexe, la tranche d'âge, le fait d'avoir un (ou des) enfant(s), le niveau d'études et la catégorie socioprofessionnelle selon la classification de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE).
- 4<sup>ème</sup> partie : elle permet de situer l'état de conscience de la population sur l'antibiorésistance.

Le questionnaire figure en Annexe 1.

Il a d'abord été testé sur un échantillon d'une dizaine de personnes pour s'assurer de sa compréhension et de son bon déroulement. Il a ensuite été utilisé pour recueillir les données auprès de 200 personnes sur un lieu de passage et d'attente, la gare SNCF de Nancy entre février et septembre 2015 sous forme d'un micro-trottoir. Les personnes interrogées ont été recrutées parmi la population tout-venant, âgées de 18 ans minimum, sur la base du

volontariat, en excluant toutefois les professionnels de santé à l'aide d'une première question filtre. L'enquête était complètement anonyme et aucune information sur la santé des personnes interrogées n'était recueillie. De ce fait, aucun accord réglementaire préalable n'était nécessaire, conformément à la loi française. A l'issue de l'interrogatoire, un temps pédagogique était consacré avec chaque personne réponduse pour expliciter les bonnes réponses et transmettre des informations et de la documentation sur le bon usage des antibiotiques. Il a été décidé de renforcer le message en remettant à chacun une plaquette réalisée par le réseau Antibolor « Trop d'antibiotiques nuit aux antibiotiques » présentée ci-dessous.

Les antibiotiques  
**AGISSENT** sur les bactéries,  
pas sur les virus.

**BIEN** prendre  
son antibiotique.

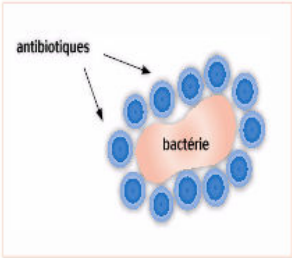
**QUIZZ**

---

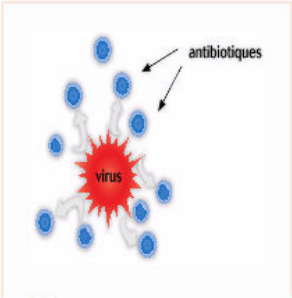
Les infections sont provoquées par deux types de microbes :

- ▶ les virus et
- ▶ les bactéries.

Les antibiotiques sont réservés au traitement des infections bactériennes.




Prendre un antibiotique dans le cas d'une infection provoquée par un virus est inutile.



La fièvre est habituellement le premier symptôme face à une infection.

Même si les symptômes ont disparu et que la fièvre a chuté avant la fin du traitement antibiotique, respectez les doses et la durée prescrites par votre médecin.

L'usage excessif des antibiotiques entraîne des résistances des bactéries. Les antibiotiques deviennent alors inefficaces.



**Ne prenez pas d'antibiotiques sans avis médical.**

**maladies d'origine bactérienne ou virale :** otites, angines, sinusites, pneumonies, méningites, ...

*Votre médecin vous prescrira des antibiotiques en cas d'infection bactérienne.*

**sans effet sur :**

rhumes, rhinopharyngites, bronchites, laryngites, gripes, gastro entérites, grippe intestinale, herpès, SIDA, rougeole, oreillons, rubéole...

**effets sur :**

infections urinaires

- ▶ 1. Une infection nécessite toujours la prescription des antibiotiques.  
 VRAI  FAUX
- ▶ 2. Les antibiotiques font baisser la fièvre.  
 VRAI  FAUX
- ▶ 3. On peut guérir tout seul d'une infection.  
 VRAI  FAUX
- ▶ 4. Les antibiotiques aident à guérir plus vite.  
 VRAI  FAUX
- ▶ 5. Les antibiotiques, ça fatigue.  
 VRAI  FAUX
- ▶ 6. On arrête les antibiotiques dès que la fièvre a chuté.  
 VRAI  FAUX
- ▶ 7. Plus on prend d'antibiotiques, plus le risque d'apparition des résistances des bactéries est grand.  
 VRAI  FAUX

1. FAUX - 2. FAUX - 3. VRAI - 4. FAUX - 5. FAUX - 6. FAUX - 7. VRAI

Figure 19 : Contenu du triptyque recto de la plaquette Antibolor « Trop d'antibiotiques nuit aux antibiotiques ».

Les antibiotiques :  
on **ABUSE** d'en abuser !



La surconsommation des antibiotiques conduit à une perte de leur efficacité face à des bactéries qui résistent progressivement à leur action.

La France, où près de 50 % des antibiotiques consommés n'est pas justifié, est un des pays européens où l'on rencontre le plus ce phénomène de résistance.

De plus, comme tout médicament, les antibiotiques ont des effets indésirables qui risquent de nuire à votre santé.

- Il ne faut pas prendre d'antibiotiques sans avoir consulté votre médecin.
- Ne pas prendre les antibiotiques prescrits à une autre personne ou au cours d'une consultation antérieure.
- Ne pas finir la boîte restée dans votre armoire à pharmacie.
- Obligez-vous à rapporter les médicaments qu'il vous reste à votre pharmacien à la fin de votre traitement.



Association Antibiolor - Tour Drouet 7<sup>e</sup> étage  
Hôpitaux de Brabois - 54511 Vandœuvre Cedex  
E-mail : [contact@antibiolor.org](mailto:contact@antibiolor.org)  
Conseil téléphonique en antibiothérapie :  
03 83 76 44 89 - de 8h30 à 19h30  
[www.antibiolor.org](http://www.antibiolor.org)

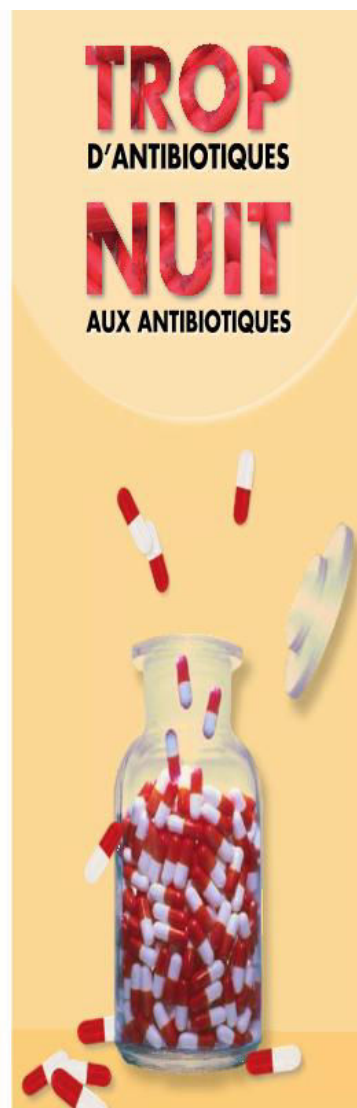


Figure 20 : Contenu du triptyque verso de la plaquette Antibiolor «Trop d'antibiotiques nuit aux antibiotiques».

Le questionnaire s'achevait par 2 items pour évaluer l'état de conscience des participants sur le problème majeur que représente l'antibiorésistance et sur leur intérêt pour le sujet.

### 3. Résultats - Discussion

L'analyse du questionnaire est réalisée en deux temps. Une analyse descriptive est d'abord effectuée afin de dresser un premier bilan; les questions sont étudiées les unes à la suite des autres, sans croisement. Les réponses données par les participants sont entrées dans le logiciel Excel et les résultats sont présentés sous forme de pourcentages.

Dans un second temps, les données sont croisées afin d'obtenir une analyse plus approfondie et mettre certains résultats en lumière. Les données ont été traitées au niveau de l'Unité d'Expertise et de Soutien aux Projets de Recherche clinique et à l'Innovation (ESPRI) et de l'unité Biostatistiques et Bases de données (BioBase) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy, avec l'aide du Professeur Nathalie THILLY.

### 3.1. Analyse descriptive

La partie descriptive étudie d'abord les caractéristiques de l'échantillon (questions 14 à 18), puis les habitudes et comportements (questions 1 à 4), enfin les connaissances (question 5 à 13), pour terminer par l'état de conscience de la population face à l'antibiorésistance (questions 19 et 20).

#### ➤ *Caractéristiques de l'échantillon*

##### *a. Question 14 : Sexe*

Bien que les participants aient été choisis de manière aléatoire, la proportion homme/femme est quasiment identique, avec une très légère prédominance de femmes ce qui se vérifie dans la population générale en France puisque l'INSEE recense 51.5% de femmes au 1<sup>er</sup> janvier 2016. Les résultats sont présentés dans la figure 21 (56).

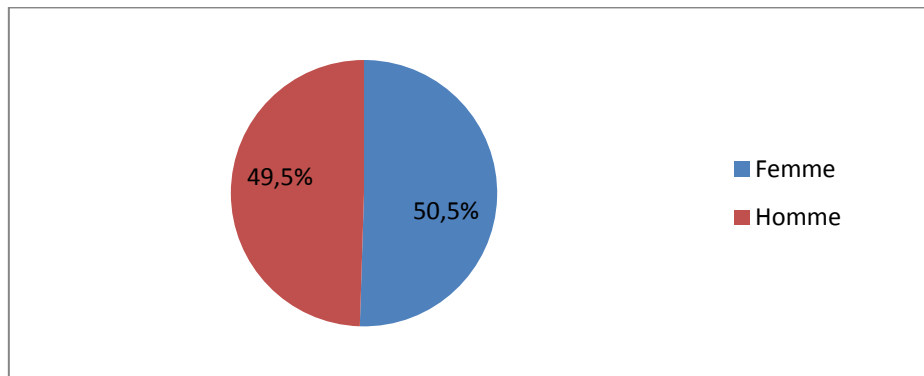


Figure 21 : Répartition des participants en fonction de leur sexe.

##### *b. Question 15 : Age*

La question de l'âge est abordée en définissant 5 tranches d'âge. La répartition est plutôt homogène, bien que la catégorie 18-25 ans soit moins représentée (10%). Près des trois-quarts de l'échantillon est constitué par les personnes âgées de 26 à 65 ans. Ceci peut s'expliquer en partie par le lieu de collecte des données qui concerne une grande partie de la population en termes d'âge. Les résultats sont présentés dans la figure 22.

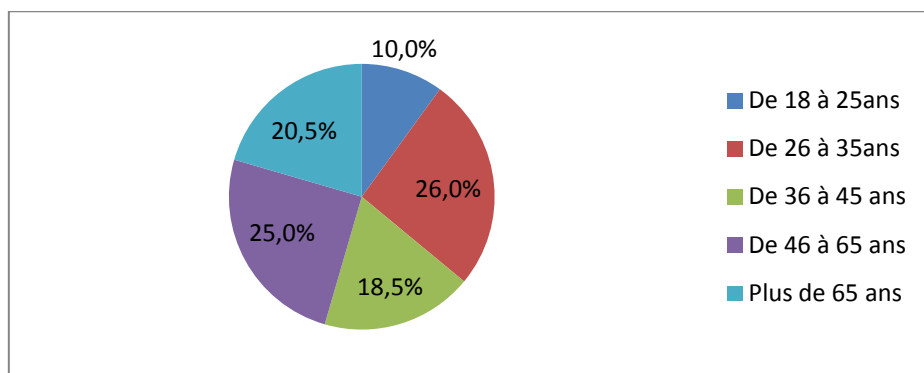


Figure 22 : Répartition des participants en fonction de leur âge.

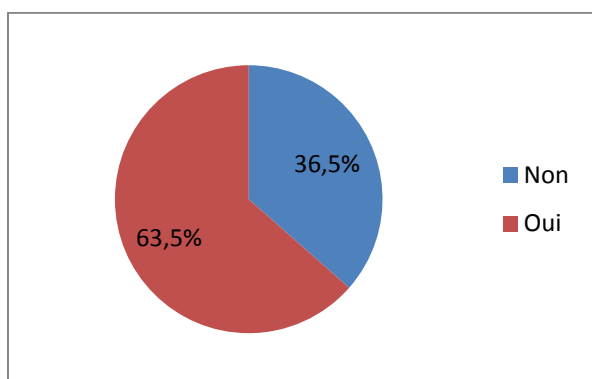
En revanche cet échantillon ne reflète pas la réalité puisque les pourcentages par groupes d'âge obtenus par l'INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2016 ne sont pas dans les mêmes proportions comme le montre le tableau XVI. La moyenne d'âge en France est de 41 ans, celle calculée pour l'enquête est de 46,2 ans. Cette valeur est forcément supérieure à la moyenne actuelle puisqu'elle ne tient pas compte de la population âgée de moins de 18 ans. Par ailleurs, pour calculer la moyenne, nous avons pris comme âge limite 75 ans (56)(57).

**Tableau XVI : Démographie de la population par tranches d'âge comparée aux résultats de l'enquête.**

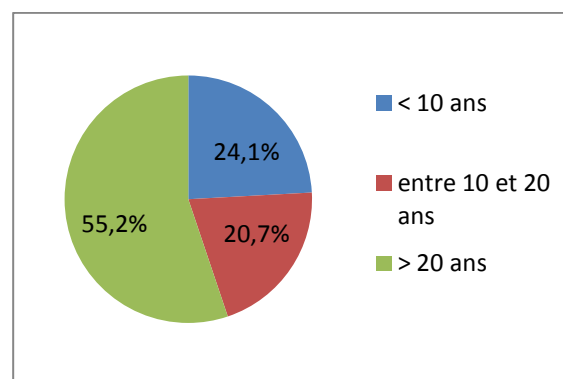
|                    | <b>Enquête</b> | <b>Population générale</b> |
|--------------------|----------------|----------------------------|
| <b>18 - 25 ans</b> | 10 %           | 11,7 %                     |
| <b>26 - 35 ans</b> | 26 %           | 15,3 %                     |
| <b>36 - 45 ans</b> | 18,5 %         | 16,3 %                     |
| <b>46 – 65 ans</b> | 25 %           | 32,8 %                     |
| <b>+ 65 ans</b>    | 20,5 %         | 24 %                       |

**c. Question 16 : Enfants et âge ?**

Parmi les personnes interrogées, près des deux tiers déclarent avoir au minimum 1 enfant. Ce constat est en relation direct avec la répartition par tranche d'âge de notre échantillon tout comme l'âge de leur(s) enfant(s). Dans 55,2% des cas, l'enfant est âgé de plus de 20 ans. Les résultats sont présentés dans les figures 23 et 24.



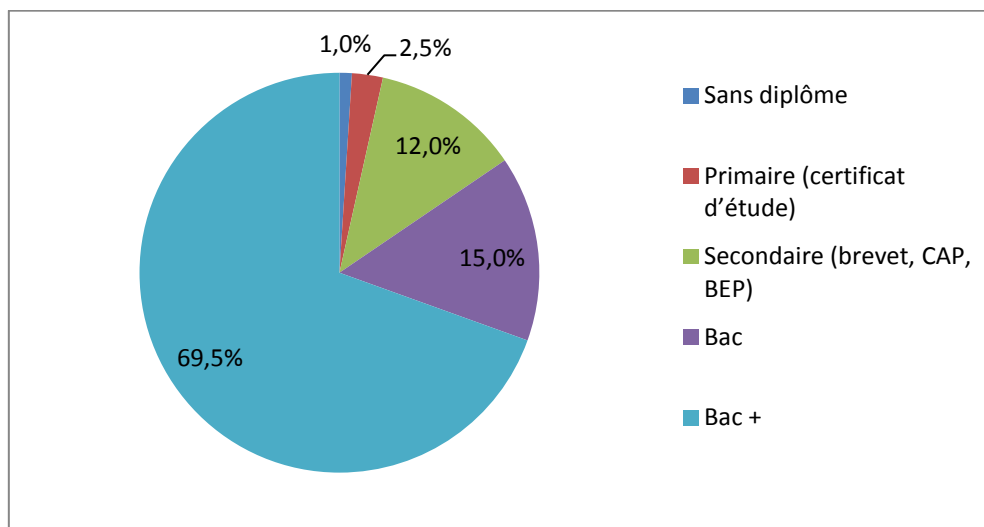
**Figure 23 : Répartition des participants avec ou sans enfants.**



**Figure 24 : Répartition de l'âge des enfants des participants.**

**d. Question 17 : Niveau d'étude**

La majorité des participants a un niveau d'étude au moins égal au baccalauréat (84,5%). Seul, 1% de l'échantillon est sans diplôme, 2,5% se sont arrêtés dans le primaire et le secondaire atteint 12%.



**Figure 25 : Répartition des participants selon le niveau d'étude.**

Cette répartition ne coïncide pas avec les statistiques de l'INSEE du tableau suivant.

**Tableau XVII : Répartition des niveaux d'étude en France en 2014 (58).**

| Niveau d'étude                | Pourcentage |
|-------------------------------|-------------|
| Sans diplôme                  | 22,8 %      |
| Primaire (certificat d'étude) |             |
| Secondaire (brevet, CAP, BEP) | 27,6 %      |
| Baccalauréat                  | 14,9 %      |
| Baccalauréat +                | 34,7 %      |

**e. Question 18 : Profession**

Les deux tiers de l'échantillon sont représentés par des actifs (66,5%). Parmi eux, les catégories « employé, salarié » et « cadre » sont les plus représentées avec 21,5% pour chacune à la différence des « ouvriers » (0,5%), des « artisans, commerçants » (3,5%), des « enseignants » (4%) et des « professions libérales » (5,5%). 22,5 % des répondus sont retraités. Les « demandeurs d'emploi » et « sans profession » sont 3,5% et les étudiants 7,5%. Les résultats apparaissent dans la figure suivante.

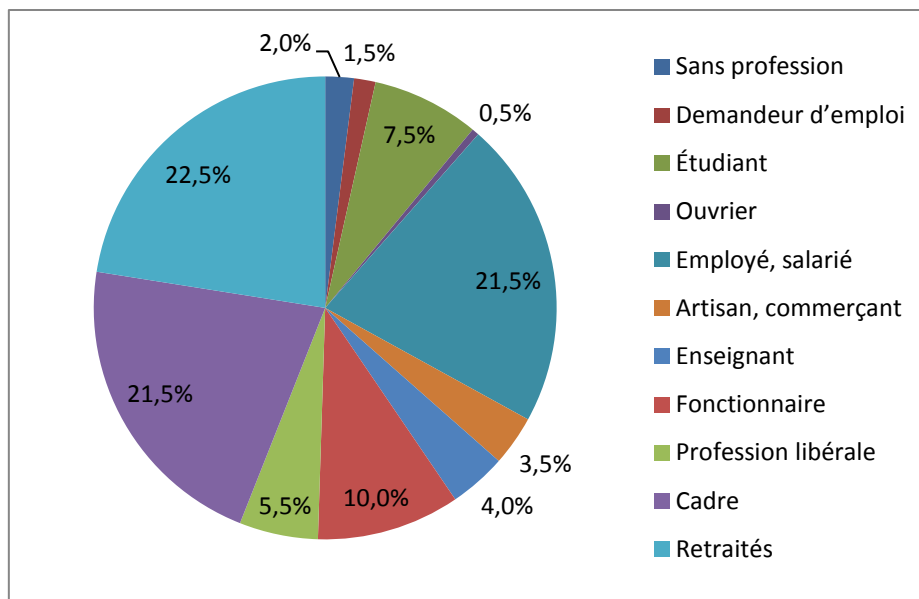


Figure 26 : Répartition des participants en fonction de leur profession.

➤ *Étude des habitudes et comportements*

a. *Question 1 : Vis-à-vis des antibiotiques, vous demandez souvent une prescription à votre médecin ?*

9,5% des personnes interrogées préfèrent ne pas avoir de prescription antibiotique et ils sont quasiment autant (9%) à être demandeurs. Mais la majeure partie (81,5%) déclare suivre les recommandations de son médecin.

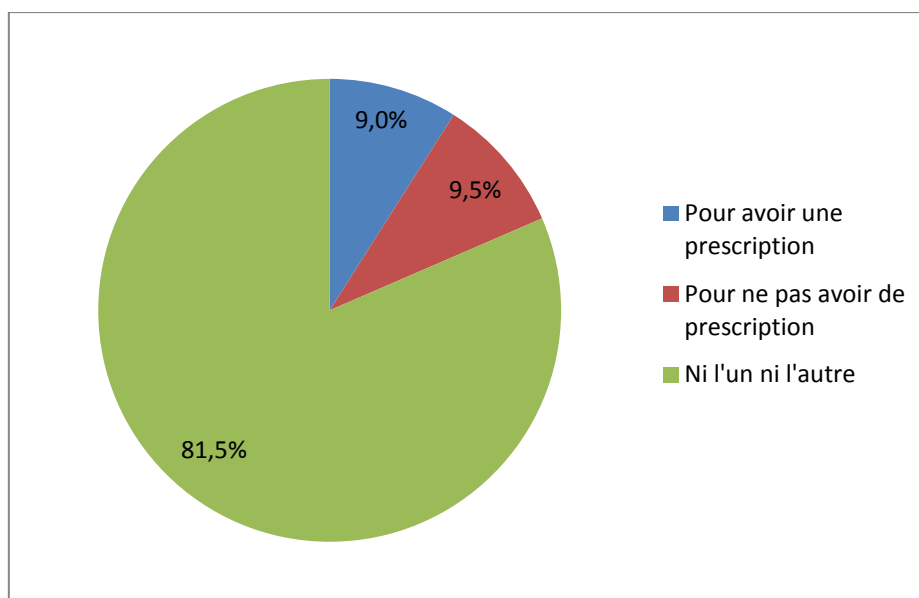


Figure 27 : Répartition des demandes au médecin vis-à-vis des antibiotiques.



**b. Question 2a : Face à une prescription d'antibiotiques, vous arrive-t-il de modifier la dose par jour ? De quelle manière et pourquoi ?**

Sur les 200 répondants, seuls 18 affirment modifier la dose d'antibiotique par jour. Cette modification se fait presque exclusivement dans le sens d'une diminution, seule 1 personne déclare augmenter la dose (cf figures 28 et 29).

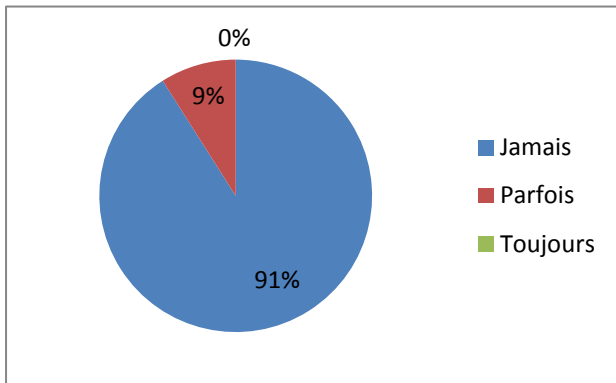


Figure 28 : Modification de la dose par jour d'un traitement antibiotique.

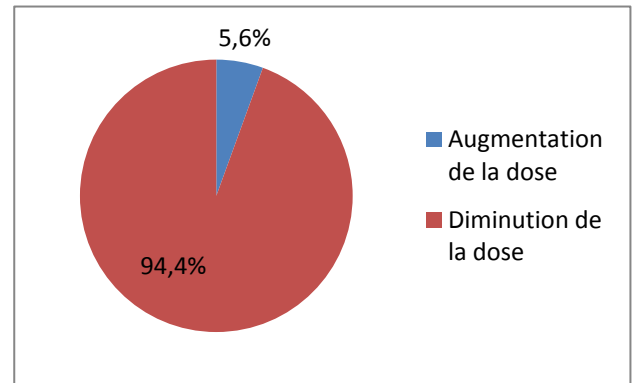


Figure 29: Augmentation ou diminution de la dose prescrite ?

Cette unique personne atteste augmenter la dose pour être sûre que le traitement soit efficace (cf figure 30).

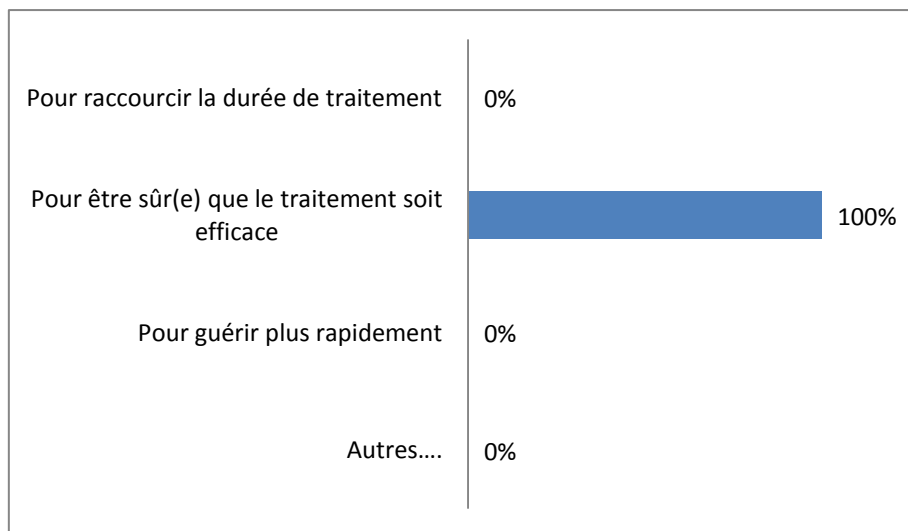


Figure 30 : Arguments avancés pour une augmentation de la dose par jour.

La diminution de la dose est justifiée dans la moitié des cas par la disparition des symptômes (52,9%). Le second argument avancé est de limiter les effets indésirables (35,3%). Pour la catégorie « autres », on dénombre 5 « oublis » et 1 personne ayant répondu « pour lutter contre la résistance et ne pas habituer mon corps » (cf figure 31).

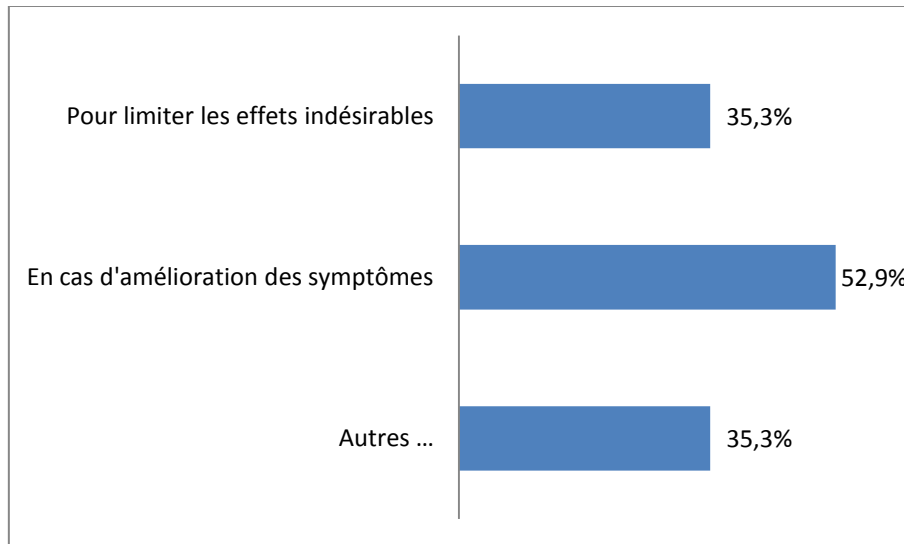


Figure 31 : Arguments avancés pour une diminution de la dose par jour.

c. **Question 2b : Face à une prescription d'antibiotiques, vous arrive-t-il de modifier la durée du traitement ? De quelles manières et pourquoi ?**

Un tiers des participants reconnaît ne pas respecter la durée de traitement dont 2,5% affirment toujours la modifier et 66% déclarent suivre la prescription. La modification se fait dans une large mesure dans le sens d'un raccourcissement (94,1%) (cf figures 32 et 33).

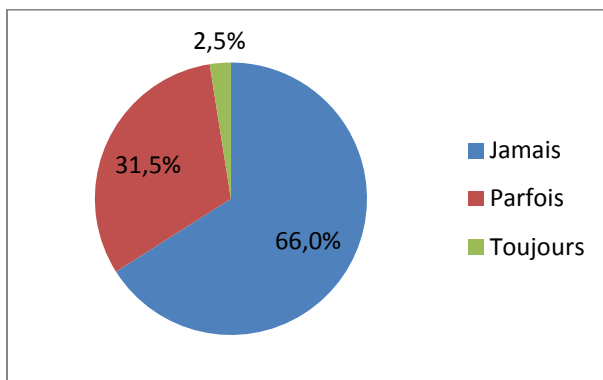


Figure 32 : Modification de la durée d'un traitement antibiotique.

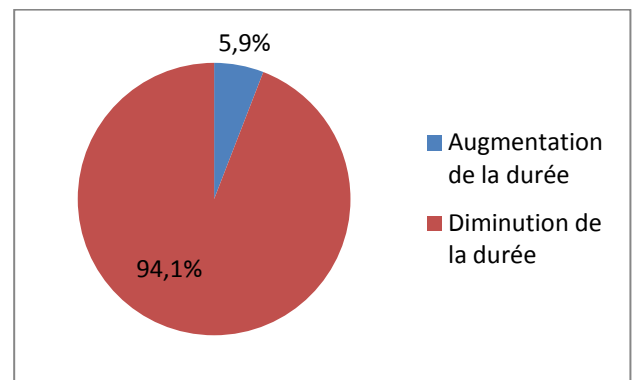


Figure 33 : Allongement ou raccourcissement de la durée ?

Seules 4 personnes augmentent la durée de traitement pour la même raison, en cas de persistance des symptômes. Les arguments avancés pour la réduction sont en faveur d'une amélioration des symptômes (8,4%), puis dans le but de limiter les effets indésirables (18,8%) ; la catégorie « autres » (9,4%) concernent 6 oublis. Les résultats apparaissent dans les figures 34 et 35.

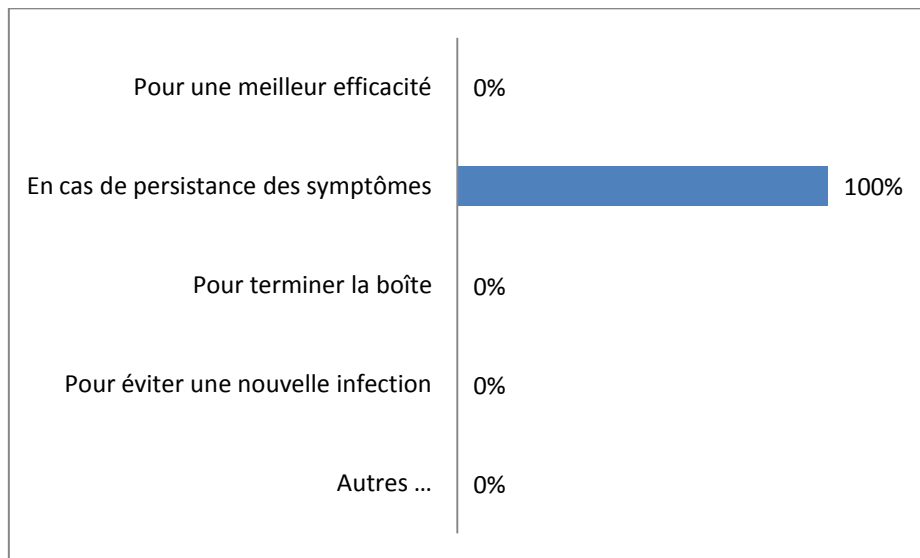


Figure 34 : Arguments avancés pour un allongement de la durée de traitement.

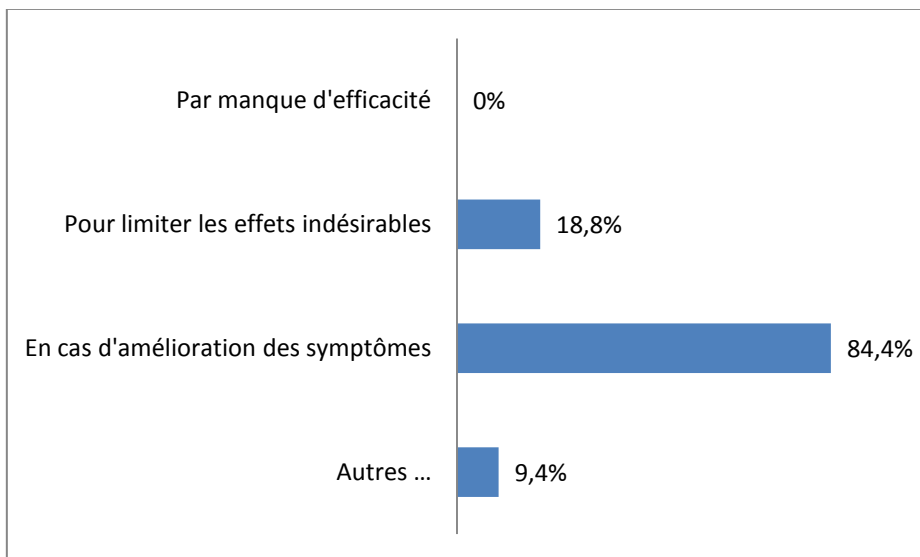


Figure 35 : Arguments avancés pour le raccourcissement de la durée du traitement.

**En résumé, si l'on considère à la fois la posologie et la durée du traitement, 71 personnes (35,5%) modifient (parfois ou toujours) la prescription de leur médecin.**

**d. Question 2c : Face à une prescription d'antibiotiques, vous arrive-t-il de ne pas aller chercher vos médicaments à la pharmacie ?**

Cette question révèle qu'en cas de prescription, les patients vont, dans une grande proportion, chercher les antibiotiques à la pharmacie (82,5%). 5 participants déclarent ne jamais aller chercher le traitement antibiotique prescrit. Les résultats sont repris dans la figure suivante.

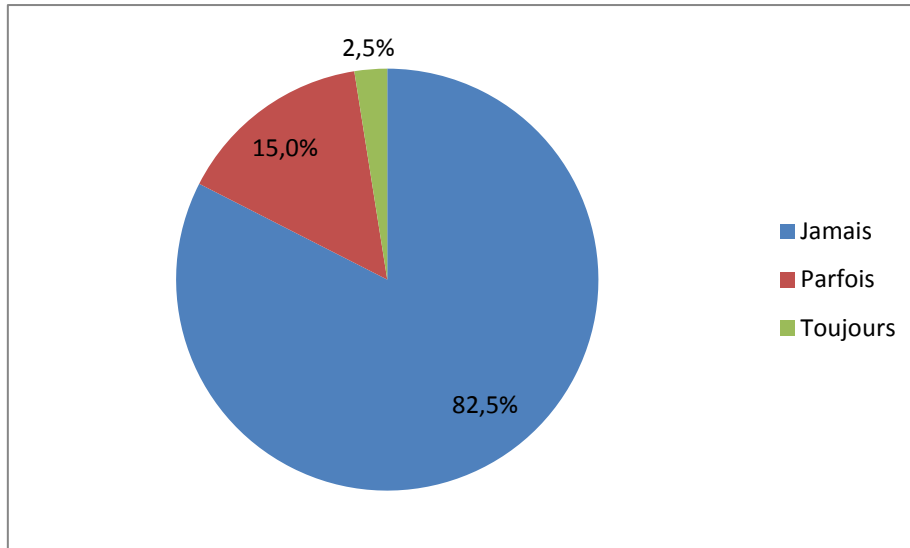


Figure 36 : Démarche d'aller chercher les médicaments.

**e. Question 2d : Face à une prescription d'antibiotique, vous arrive-t-il de ne pas respecter la consigne suivante de votre médecin : « attendre quelques jours d'évolution avant de prendre les antibiotiques » ?**

Cette interrogation montre que près d'une personne interrogée sur 2 n'a jamais reçu cette consigne du médecin (45,5%). Parmi ceux ayant déjà eu cette instruction, 8% reconnaissent prendre tout de même les antibiotiques, mais la majorité (37,5%) respecte les recommandations de leur médecin comme le montre la figure suivante.

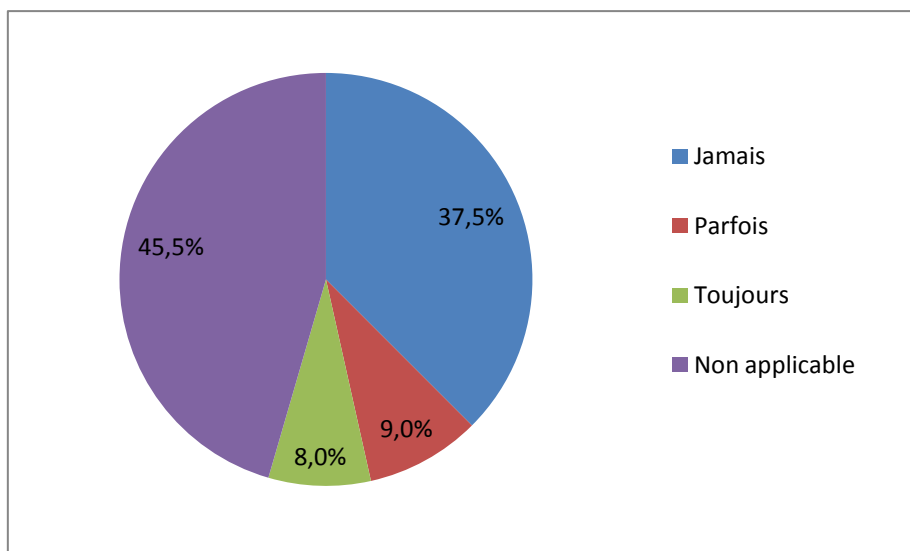
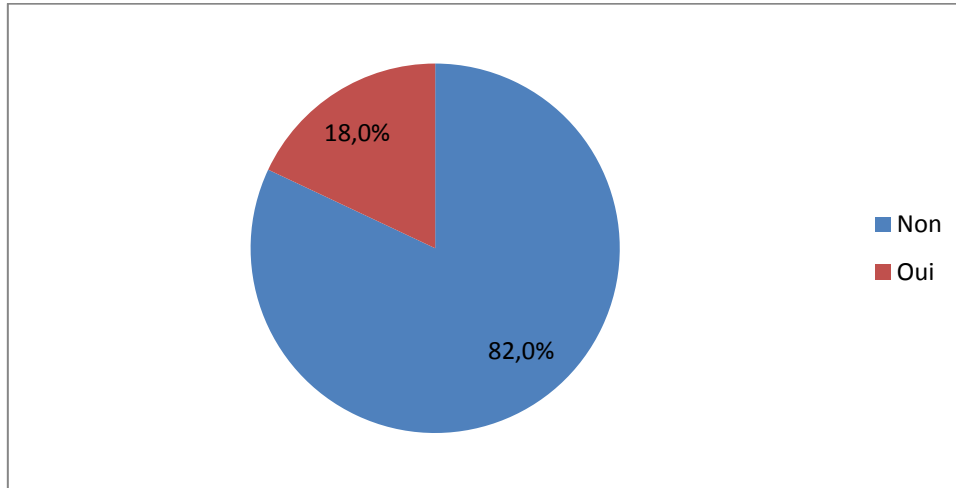


Figure 37 : Respect de la consigne "attendre quelques jours d'évolution avant de prendre les antibiotiques".

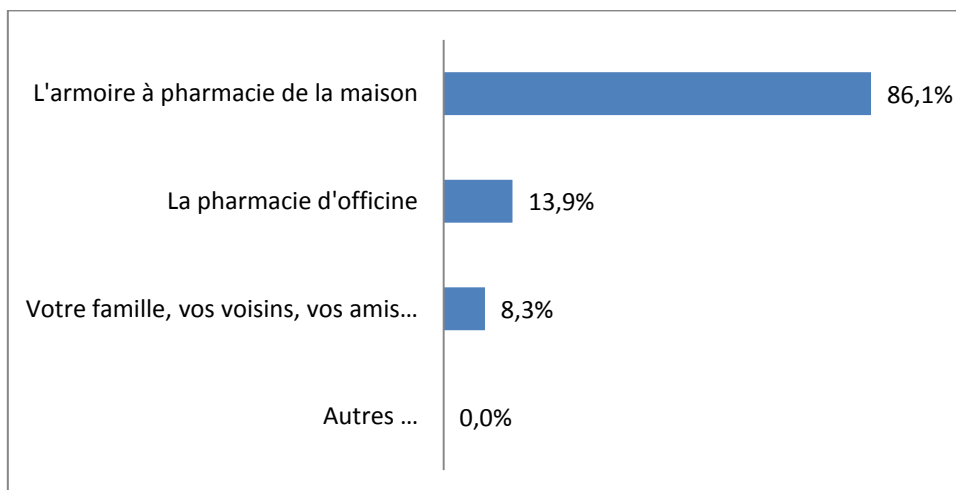
**f. Question 3 : Avez-vous déjà pris des antibiotiques sans prescription médicale ? Si oui, quelle était leur provenance ? Si oui, dans quels cas ?**

18% des participants avouent avoir déjà pris un traitement antibiotique sans prescription médicale, soit près d'une personne sur cinq (cf figure 18).



**Figure 38 : Prise d'antibiotique hors prescription médicale.**

Ils proviennent, en majorité, de leur armoire à pharmacie (86,1%) et dans une moindre mesure de leur entourage (8,3%) (cf figure 39).



**Figure 39 : Provenance des antibiotiques hors prescription médicale.**

Les arguments avancés pour l'automédication sont les suivants : pour 5 personnes c'est le plus souvent la similarité des symptômes avec une précédente infection (86,1%), puis dans un second temps, le but est de stopper l'infection rapidement (25%) et enfin le manque de temps est un facteur qui pousse à s'automédiquer (16,7%). Ces résultats apparaissent dans la figure 40.

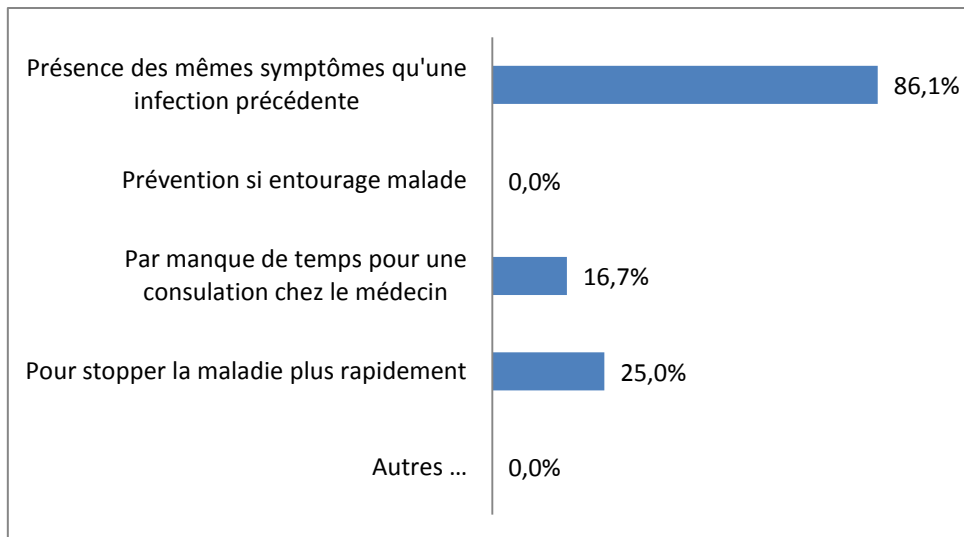


Figure 40 : Arguments avancés pour une utilisation d'antibiotique hors prescription médicale.

**Sur l'ensemble des questions 2 et 3, plus des trois quarts des personnes interrogées (76,5%) présentent un comportement s'écartant de celui à adopter face à une prescription d'antibiotique et concernant l'automédication.**

*g. Question 4 : Pour remplacer un traitement antibiotique, utilisez-vous ou seriez-vous prêt(e) à utiliser :*

Parmi les 200 réponses, 87% sont prêts à utiliser une alternative à l'antibiothérapie. L'homéopathie arrive largement en tête avec 65,5%, elle devance même l'utilisation d'un traitement symptomatique (41%). La phytothérapie et l'aromathérapie seraient utilisées dans une moindre mesure. Parmi les réponses « autres », on note 18 personnes qui ne remplaceraient pas les antibiotiques et 1 personne préférant avoir recours à un ostéopathe. Les résultats apparaissent dans la figure suivante.

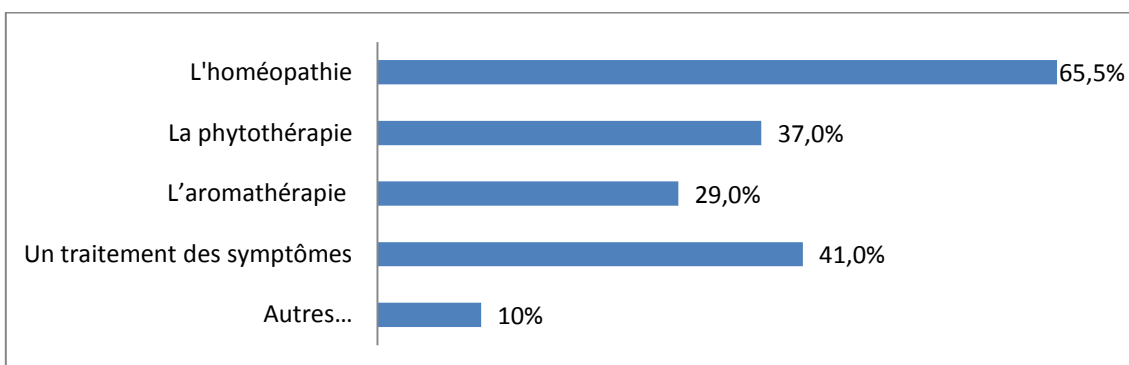


Figure 41 : Utilisation d'autres thérapeutiques pour remplacer un traitement antibiotique.

➤ *Étude des connaissances*

a. *Question 5 : Êtes-vous capable de donner le nom d'un antibiotique ?*

38,5% des personnes interrogées sont capables de citer un nom d'antibiotique juste. 10 personnes ont cité une autre molécule (ex : Doliprane®, Ixprim®, Nifluril®) et sont comptabilisées comme ayant répondu « non ». Parmi les réponses données, plus des trois quarts ont cité une  $\beta$ -lactamines, dont près de 65% le Clamoxyl® (amoxicilline). Le quart restant a cité notamment Bactrim®, Tolexine®, Orelox®. Les figures suivantes illustrent ces résultats.

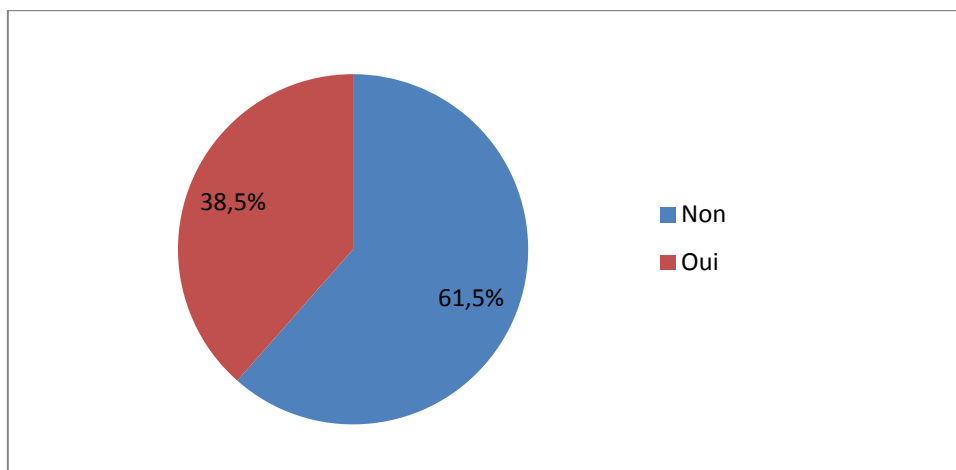


Figure 42 : Connaissance d'un nom d'antibiotique.

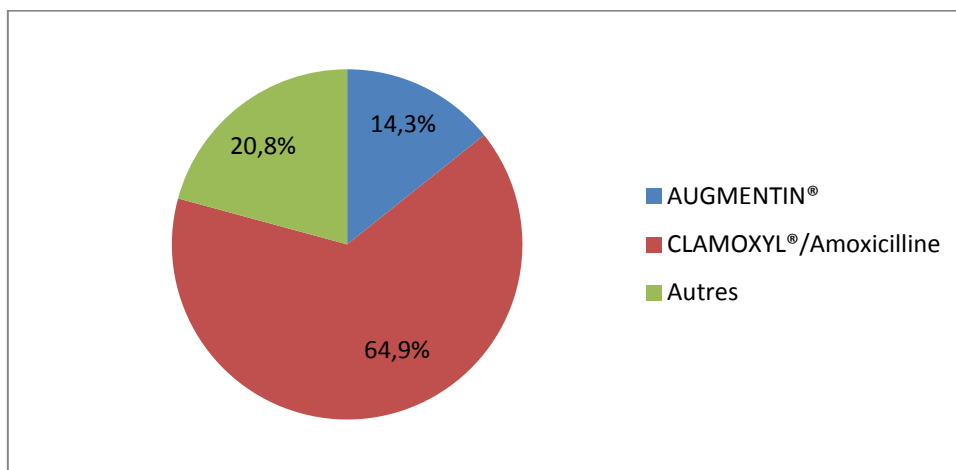


Figure 43 : Répartition des antibiotiques cités.

**b. Question 6 : Quelles sont vos sources d'information à propos des antibiotiques ?**

Pour toucher un grand nombre de personnes il est intéressant de connaître par quel biais sont obtenues les informations concernant les antibiotiques. Chaque personne interrogée pouvait choisir plusieurs réponses à cette question. Le médecin est la première source d'information citée par 75,5% des personnes interrogées. Le pharmacien arrive en deuxième position (48,5%). Les professionnels de santé sont donc en première ligne pour transmettre les informations à la population. La notice des médicaments et l'entourage arrivent ensuite, suivis par les médias qui n'ont été cités que par 29% des personnes interrogées.

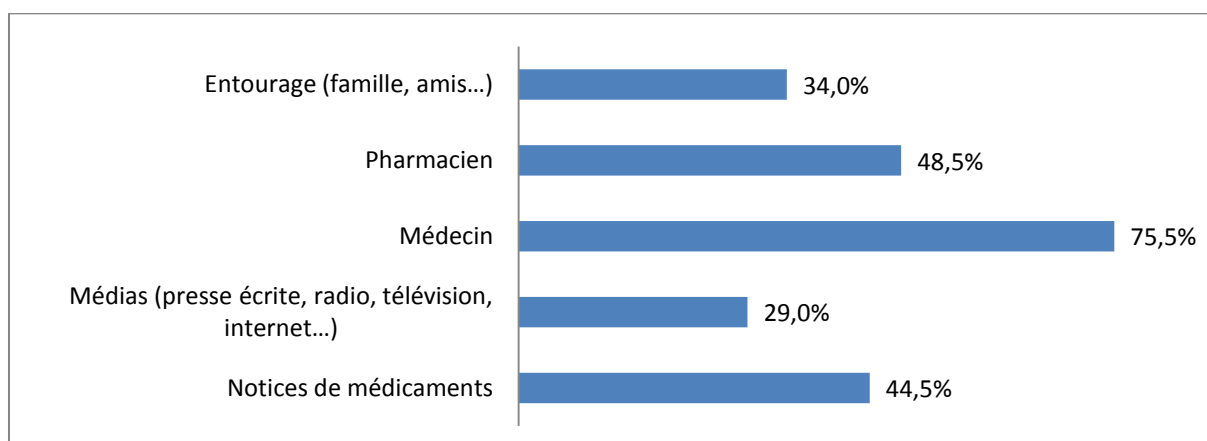


Figure 44 : Sources d'informations citées.

**c. Question 7 : Peut-on traiter les situations suivantes avec un antibiotique ?**

Afin de mieux appréhender les attentes du patient, il est intéressant de connaître, selon lui, les situations cliniques qui devraient être traitées par antibiotiques. Ainsi différents symptômes ou pathologies étaient proposés dans l'enquête et chaque personne pouvait nuancer sa réponse selon la nécessité de traiter jamais, parfois ou toujours avec des antibiotiques. Parmi ces propositions, aucune ne nécessite systématiquement une prise d'antibiotique, cela dépend bien sûr de l'origine de l'infection ; la réponse "parfois" était donc attendue pour chaque item mise à part le rhume qui n'est jamais traité par antibiotique. La réponse "parfois" arrive en tête pour 6 propositions sur 10 et notamment les infections ORL telles que l'angine, la bronchite, l'otite, et la sinusite. On constate également que pour plus de 75% de l'échantillon, le rhume ne se traite jamais par des antibiotiques, tout comme la toux (64,5%). Par ailleurs, seule l'infection bactérienne obtient une majorité de "toujours" (48,5%) et l'infection virale une majorité de "jamais" (52,5%). Les réponses obtenues pour l'infection microbienne sont mitigées car le terme "microbe" laisse les personnes interrogées perplexes et ne sachant quoi répondre, elles préfèrent ne pas être formelles en répondant "parfois". A noter que la connaissance des indications de prescription d'antibiotiques pour ces situations est parfaite pour 4 personnes de l'échantillon (soit 2%). Les résultats obtenus sont rassemblés dans les figures 45 et 46.



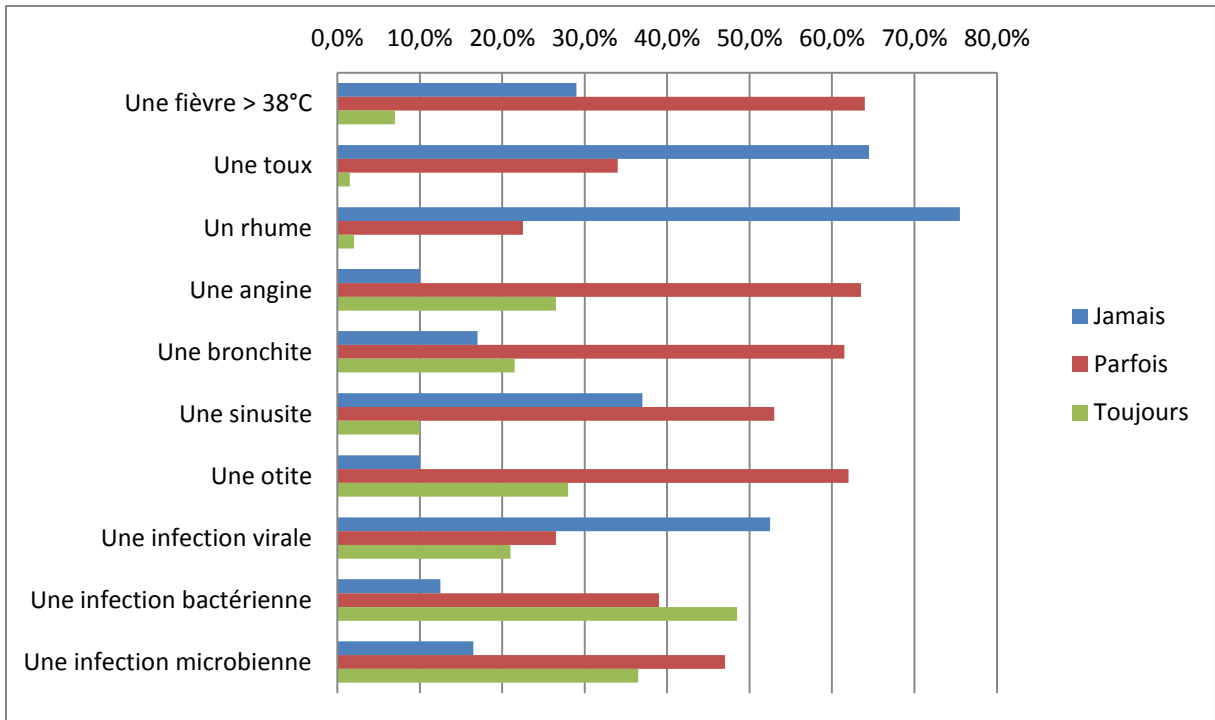
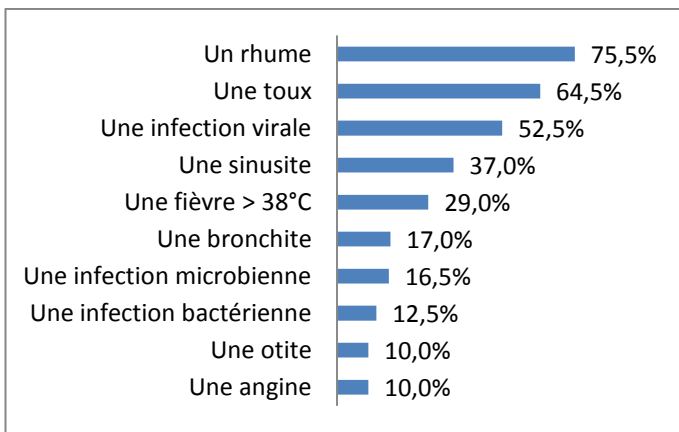
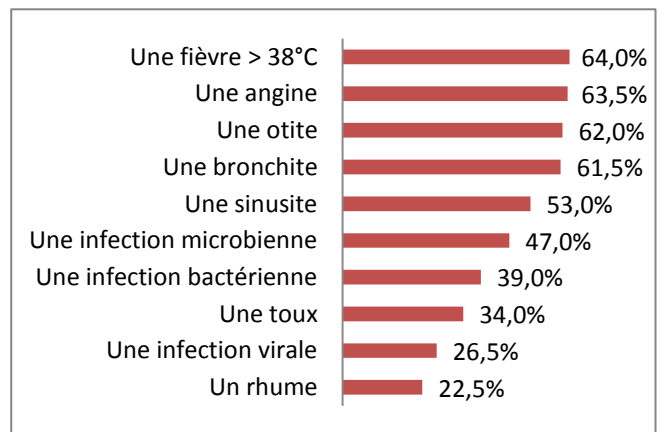


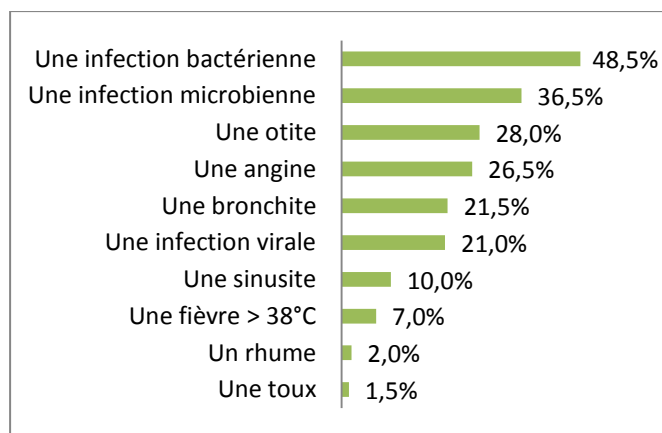
Figure 45 : Connaissances sur l'utilisation d'un antibiotique dans diverses situations.



(a)



(b)



(c)

Figure 46 : Répartition des réponses jamais (a) / parfois (b) / toujours (c).

**d. Question 8 : VRAI / FAUX / Ne sait pas ?**

Le but de cette question est de rendre compte des perceptions des patients, des idées reçues et des messages qui sont déjà passés. Ainsi, plus de 93% des personnes répondeuses ont conscience que les antibiotiques peuvent devenir inefficaces s'ils sont mal utilisés, 58% savent que la prise d'antibiotique n'accélère pas la guérison d'une grippe et 72,5% sont d'accord sur le bénéfice des vaccins dits recommandés. En revanche, l'idée que ces molécules fatiguent l'organisme est toujours bien ancrée (48%) et que la fièvre est synonyme d'une infection aussi (56,5%). De plus, l'origine virale prépondérante des infections respiratoires chez l'enfant est peu connue du grand public avec 52% de réponses "ne sait pas". Le principe de donner de faibles doses d'antibiotique est mal interprété par le panel, les réponses obtenues sont quasiment identiques pour chaque proposition même si le "vrai" l'emporte d'une courte tête (35,5%). Il en est de même pour l'action d'un antibiotique sur différents types d'infection où le "vrai" et le "faux" sont au coude-à-coude. Seules 2 personnes ont répondu parfaitement à cette question (soit 1%). L'ensemble des résultats apparaissent dans les figures 47 et 48.

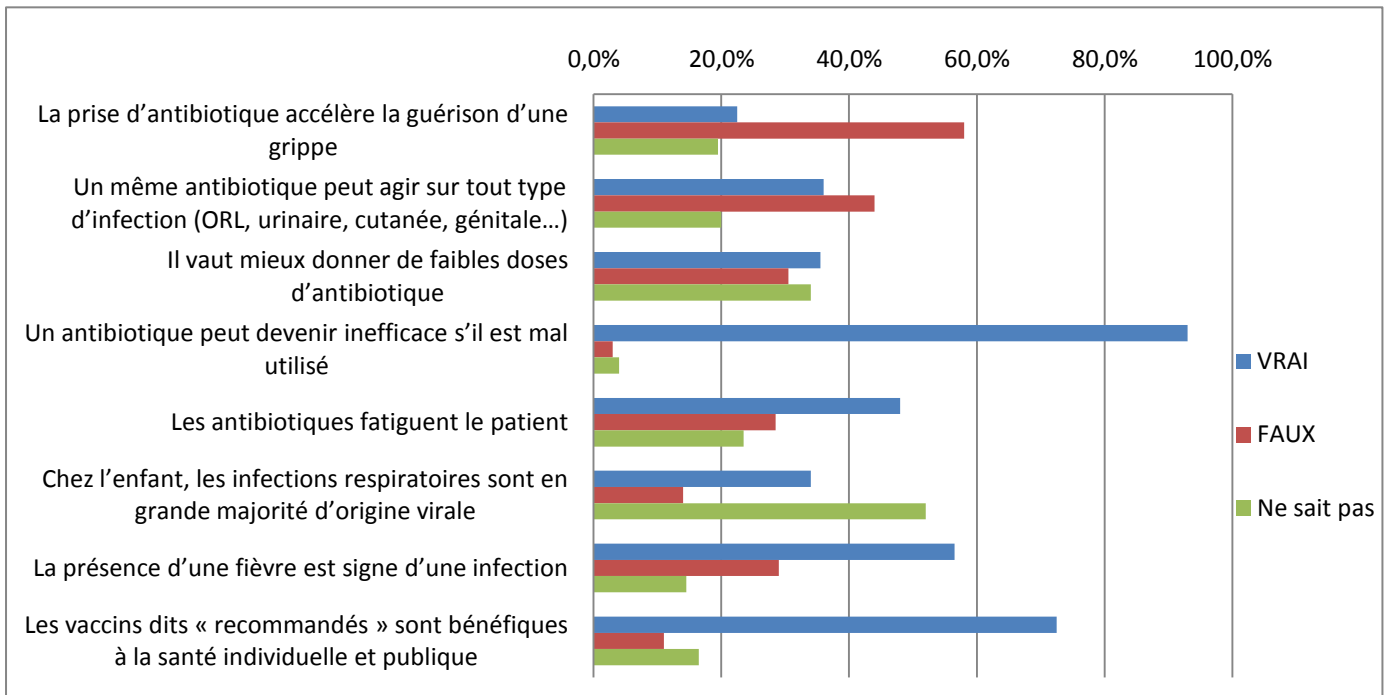


Figure 47 : Connaissances sur les antibiotiques.

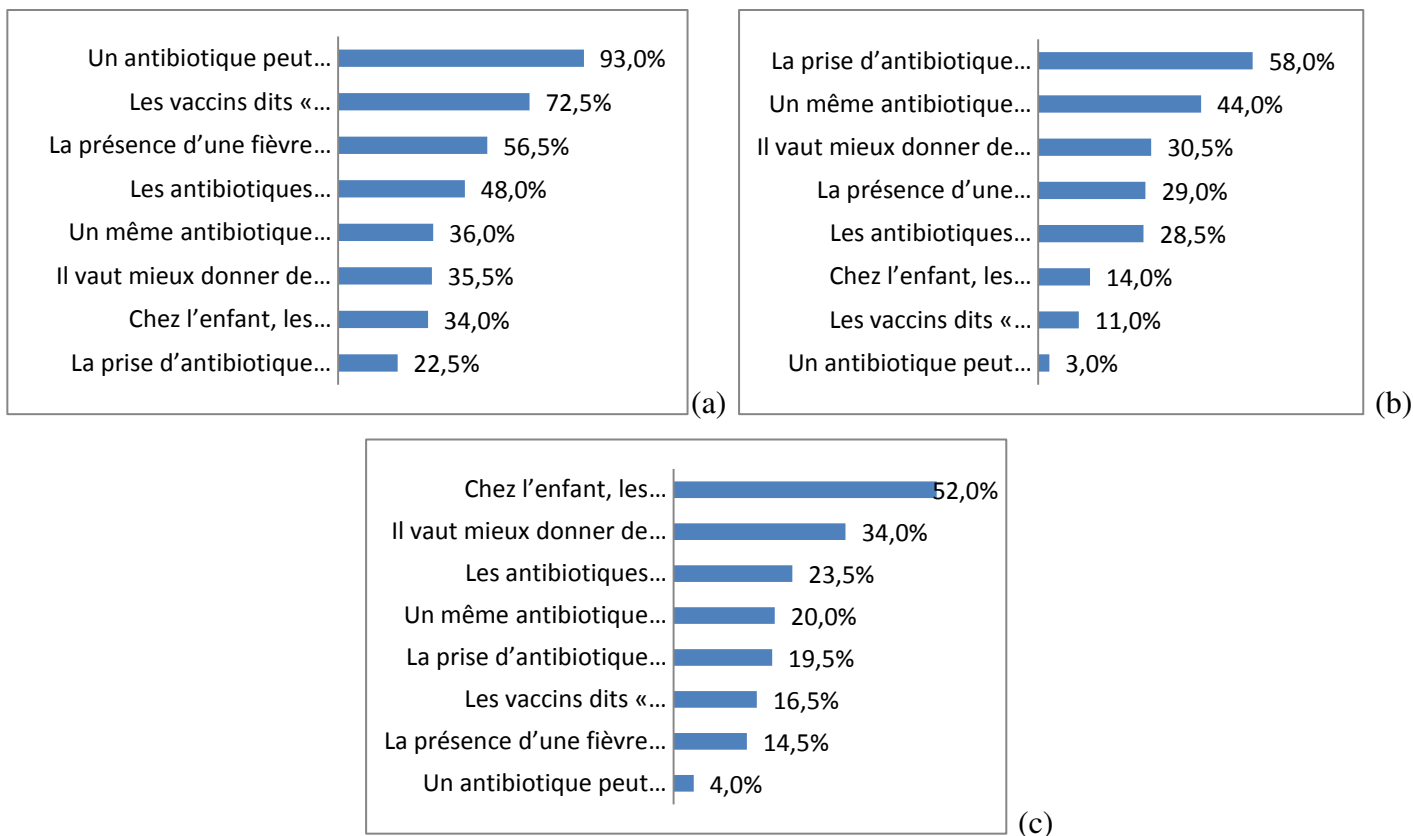


Figure 48 : Répartition des réponses vrai (a) / faux (b) / ne sait pas(c).

- e. **Question 9 : Votre médecin vous a-t-il déjà fait un prélèvement au niveau des amygdales lors d'une consultation pour des maux de gorges ? Quelle est l'utilité de ce prélèvement ? Savez-vous qu'il peut être réalisé par un pharmacien ?**

Cette question aborde le sujet du TROD, son utilité et sa réalisation. A noter, que le questionnaire a été réalisé avant le 11 avril 2015, date à laquelle les pharmaciens n'étaient plus en droit de réaliser ce test. Sur les 200 personnes interrogées, 41 ne consultent jamais pour des maux de gorge (= "pas concerné"), seules 35 ont déjà subi ce prélèvement, soit 17,5% du total des répondants mais seulement 22% des personnes concernées (cf figure 49).

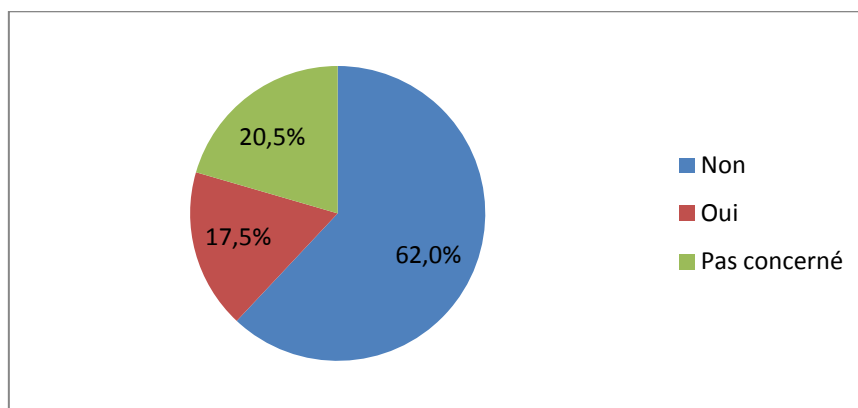


Figure 49 : Prélèvement effectué par un médecin.

En revanche, ces 35 personnes connaissent en partie l'intérêt du TROD puisqu'à 91,4%, elles savent qu'il oriente vers une angine bactérienne et la nécessité du traitement antibiotique est retrouvée dans 57,1% des cas. En revanche, seuls 17,5% savent qu'il sert aux deux à la fois (cf figure 50).

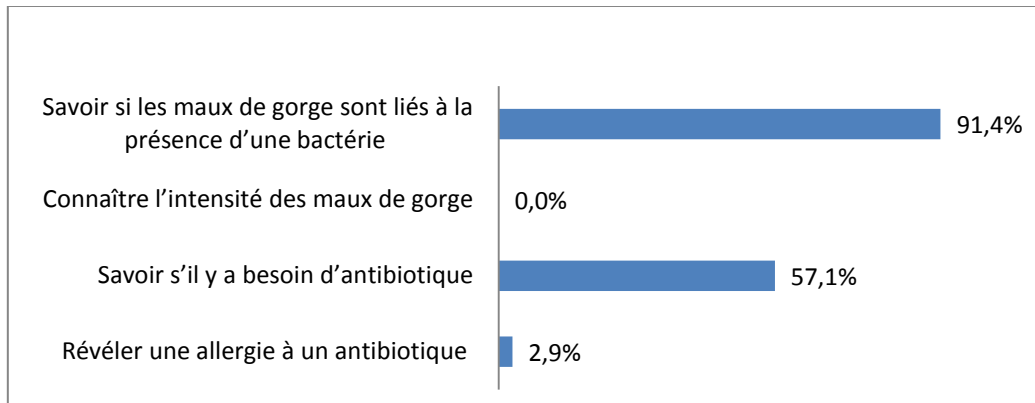


Figure 50 : Connaissances sur l'utilité de ce prélèvement.

Pendant la période de recueil des données, seules 4 personnes sur les 35 savaient que le TROD était réalisable à l'officine (cf figure 51).

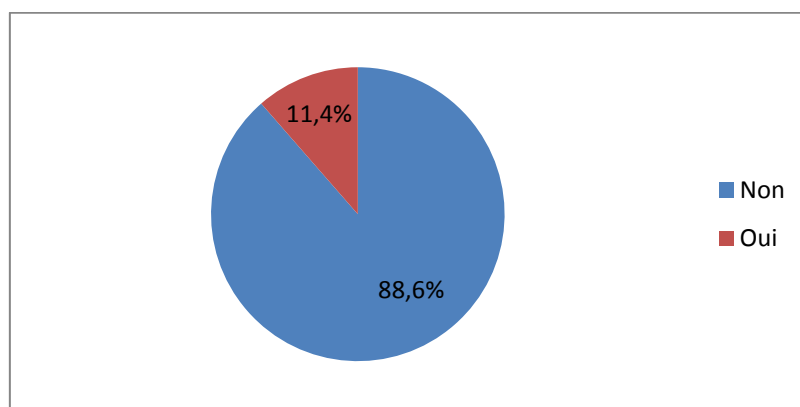


Figure 51 : Connaissance sur la possible réalisation par un pharmacien.

**f. Question 10 : En période d'épidémie (angine/bronchite/rhume/sinusite/otite), est-il utile d'adopter les comportements suivants ?**

Les résultats de la question 10 témoignent des comportements adoptés par la population en cas d'épidémie. Les attitudes observées sont correctes puisque l'importance d'une bonne hygiène, l'utilisation de mouchoirs en papier, la limitation des contacts humains, l'arrêt du tabac et l'utilité d'une couverture vaccinale sont compris de tous ainsi que l'inanité de prendre des antibiotiques en prévention. Les réponses obtenues pour la limitation des contacts humains et l'arrêt du tabac sont impactées par la faisabilité d'un tel comportement sans faire la distinction entre la théorie et la pratique. L'intérêt d'être à jour dans ses vaccins n'est pas compris de tous, l'utilité étant indirecte et le débat sur la vaccination toujours d'actualité. La

connaissance des comportements à adopter en cas d'épidémie est parfaite pour 41 personnes (soit 20,5%). Les figures 52 et 53 illustrent ces propos.

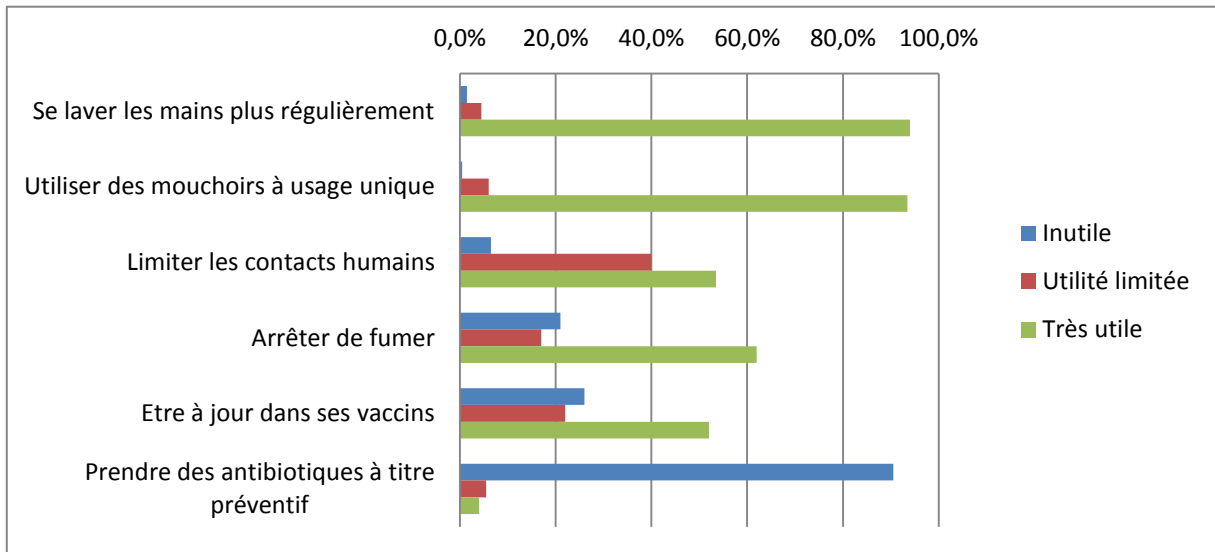


Figure 52 : Connaissances sur l'utilité de certains comportements en période épidémique.

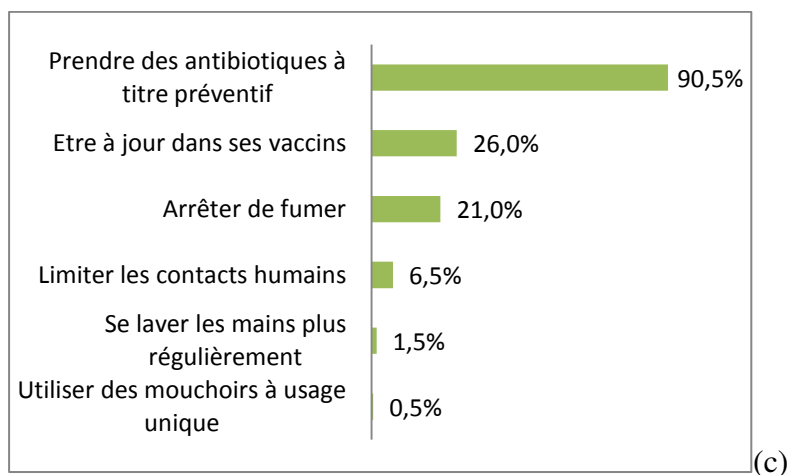
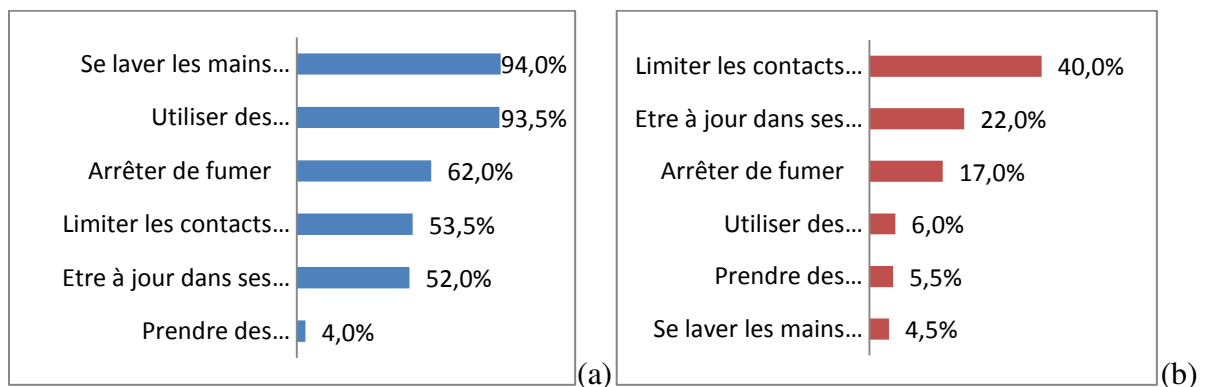


Figure 53 : Répartition de ces connaissances utile (a) / utilité limitée (b) / inutile (c).

**g. Question 11 : Quel(s) est (sont) le(s) effet(s) si on ne prend pas un traitement antibiotique alors que c'est nécessaire ?**

Les pourcentages affichés pour cette question correspondent aux personnes ayant répondu "vrai" à la proposition. Ainsi on constate que 78,5% ont conscience que le fait de ne pas prendre un antibiotique quand il est nécessaire allonge la durée de guérison et aggrave les symptômes. En revanche, 34,5% pensent que l'on est contagieux plus longtemps or la phase de contagiosité est toujours la même selon l'infection et 22% croient que cela impacte l'industrie pharmaceutique alors que les antibiotiques ne représentent qu'une faible part du marché des médicaments. La figure suivante regroupe ces résultats.

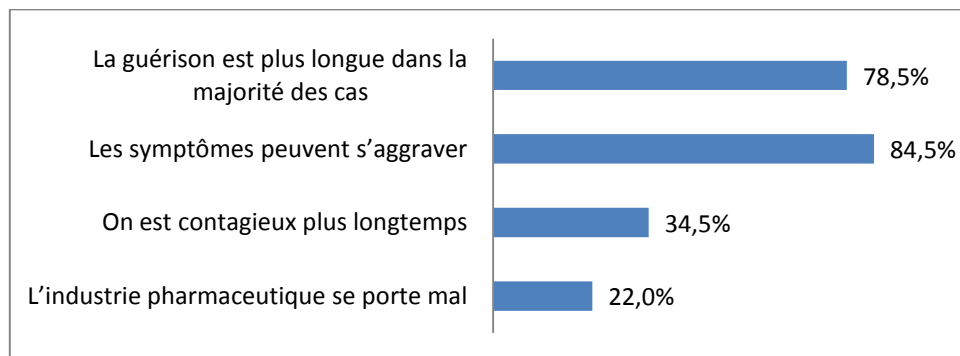


Figure 54 : Connaissances sur le fait de ne pas prendre un antibiotique alors que c'est nécessaire.

**h. Question 12 : Que se passe-t-il si on prescrit beaucoup d'antibiotiques y compris quand ce n'est pas nécessaire ?**

De même que pour la question 11, les résultats affichés correspondent au pourcentage de personnes ayant répondu "vrai" à la proposition. Seuls 42% reconnaissent que le fait de prescrire beaucoup d'antibiotiques alors que ce n'est pas nécessaire renforce les microbes et donc les bactéries. En revanche 77,5% sont d'accord pour dire que le système immunitaire est moins efficace et 90,5% que cela fait apparaître les résistances aux antibiotiques. On note donc que le lien entre résistance aux antibiotiques et renforcement des bactéries n'est pas fait. 6 personnes pensent que l'on est moins souvent malade. Ces résultats sont illustrés par la figure suivante.

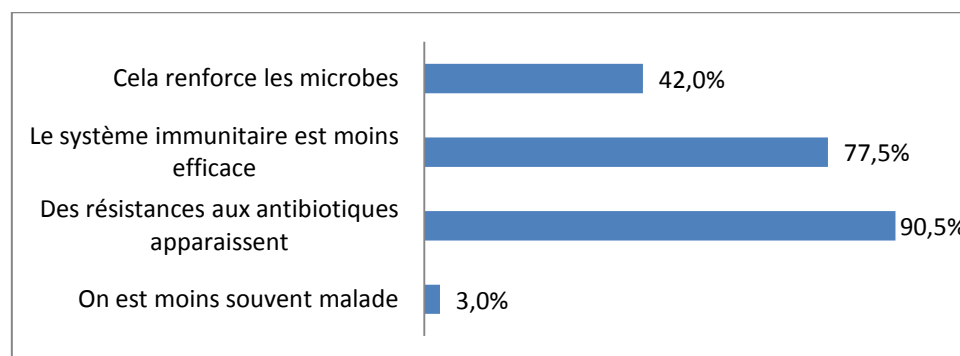


Figure 55 : Connaissances sur la sur-utilisation d'antibiotique.

*i. Question 13 : D'après vous, quelles sont les causes des résistances aux antibiotiques ?*

Cette 13<sup>ème</sup> question évoque les principales causes de l'antibiorésistance. Toutes les propositions sont vraies mais les pourcentages obtenus ne le montrent pas. Seules 25 personnes assimilent la mauvaise hygiène des mains comme un facteur de la résistance, le lien de cause à effet n'était pas direct, il n'est pas visible par tous. En revanche, la surabondance de prescription est comprise par 92% des personnes interrogées comme étant en partie responsable du phénomène, ainsi que l'antibiothérapie prolongée (59,5%). Par contre, 79% ne sont pas d'accord avec le fait que de faibles posologies d'antibiotiques puissent entraîner une résistance bactérienne. La figure 56 illustre ces observations.

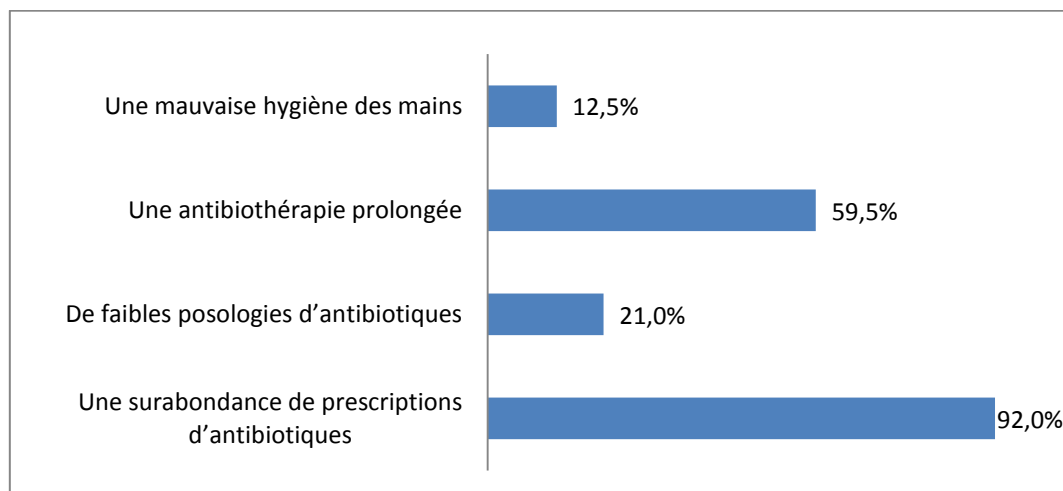


Figure 56 : Connaissances sur l'apparition de résistances aux antibiotiques.

**A noter que sur l'ensemble des personnes interrogées, aucune n'a su parfaitement répondre aux questions 11 à 13.**

➤ *Étude de l'état de conscience au sujet de l'antibiorésistance*

Ces 2 dernières questions (19 et 20) étaient posées après le temps pédagogique dans lequel les réponses erronées données par les personnes réponduses étaient reprises et corrigées afin d'expliquer les bons gestes à avoir et d'apporter des informations simples sur la résistance bactérienne pour une juste utilisation des antibiotiques.

*a. Question 19 : Le saviez-vous ?*

Les propositions de cette avant-dernière question illustrent les causes et les conséquences de la résistance bactérienne. Elles étaient simplement lues aux participants qui devaient répondre si oui ou non ils connaissaient cette information. Le but étant de leur faire prendre conscience de l'importance du phénomène. On observe que plus de 32% savent que la France est 4<sup>ème</sup> en

matière de consommation d'antibiotiques en Europe mais on peut se demander si leur réponse est influencée par le fait qu'ils ont connaissance que, de manière générale, les français consomment beaucoup de médicaments. Seules 10 personnes sont au fait concernant le faible développement de nouvelles molécules et 24 à propos des décès engendrés par les BMR. La perte d'activité de la pénicilline est connue d'un quart du panel. La figure 57 reprend ces commentaires.

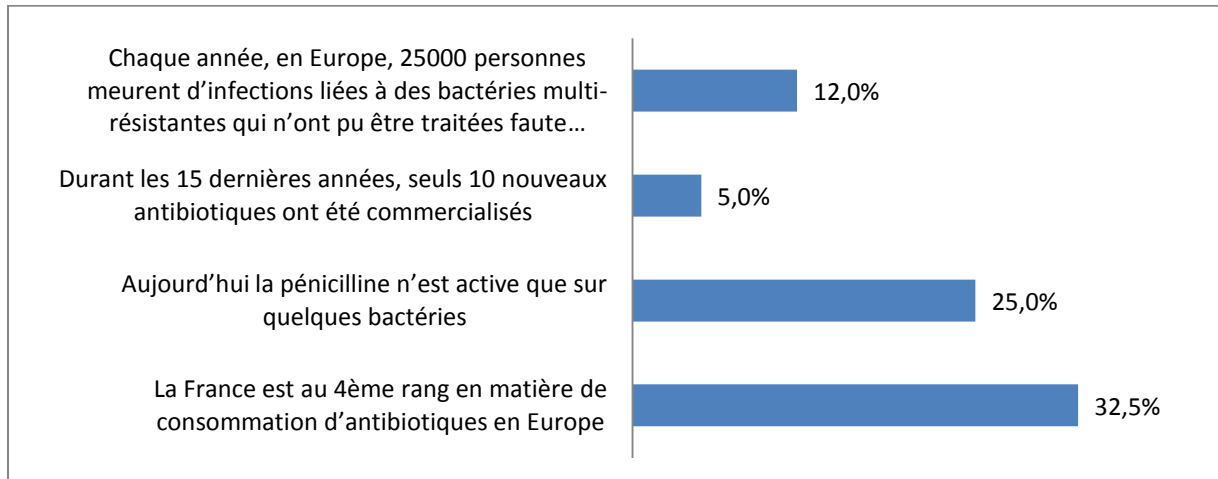


Figure 57 : Culture générale sur les antibiotiques.

**b. Question 20 : Dans quelle mesure la situation vous paraissait-elle aussi grave ?**

Enfin, il semble important de savoir si la population se sent concernée par le problème afin de la mobiliser dans la lutte contre l'antibiorésistance. Les résultats obtenus sont encourageants car seuls 6 personnes ne sont pas intéressées par le sujet et plus de la moitié (51%) est convaincue du problème majeur que représentent les bactéries résistantes. La figure suivante rassemble les données obtenues

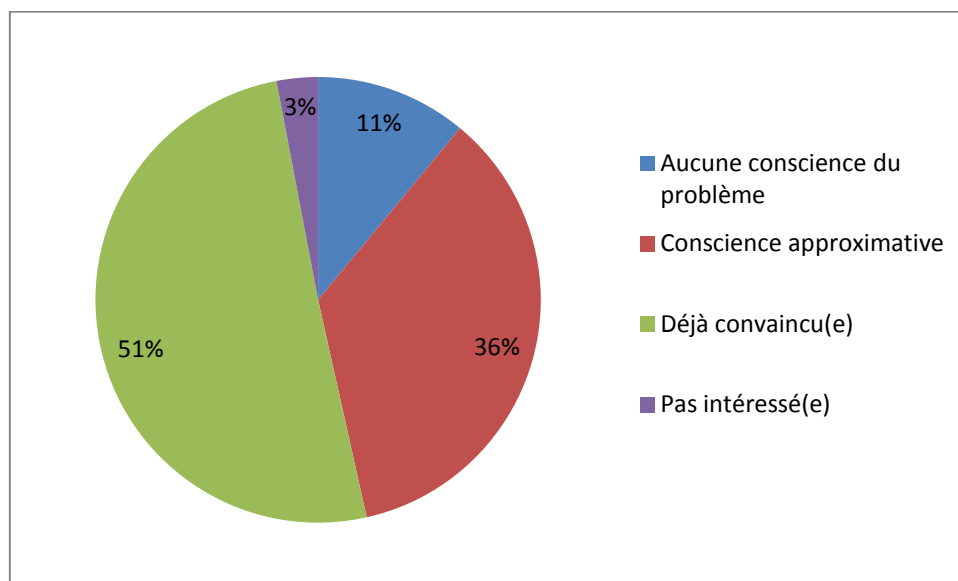


Figure 58 : Degré de prise de conscience des personnes interrogées.



### 3.2. Analyses bivariées

Les tests du Chi-2 ont ensuite été réalisés pour évaluer l'association entre les caractéristiques sociodémographiques des répondeurs et leur niveau de connaissances d'une part, et leurs comportements d'autre part. Pour faciliter ces analyses bivariées de nouvelles variables ont été créées. Le niveau d'études a été considéré en trois classes (Sans diplôme, primaire, secondaire / Baccalauréat / > Baccalauréat) et la profession en six (sans profession ou demandeur d'emploi / étudiant / ouvrier ou employé ou salarié ou artisan ou commerçant / enseignant ou fonctionnaire ou profession libérale / cadre / retraité). Concernant l'évaluation des connaissances, pour chaque thématique faisant l'objet de plusieurs questions (question 7 = indications, question 8 = action des antibiotiques, question 10 = comportements en cas d'infection, questions 11, 12 et 14 = effets de la surconsommation et résistances), les résultats ont été exploités sous la forme d'un score correspondant au nombre total de bonnes réponses par patient, puis catégorisés en trois classes (connaissances faibles, modérées ou élevées). Concernant l'évaluation des comportements, une variable "comportement déviant" a été définie comme le fait de modifier soi-même la posologie ou la durée du traitement prescrit, et/ou de ne pas aller chercher ses antibiotiques à la pharmacie, et/ou de ne pas respecter la consigne du médecin d'attendre quelques jours d'évolution avant de démarrer le traitement, et/ou d'utiliser les antibiotiques en automédication. Des analyses multivariées (régressions logistiques) ont été réalisées si nécessaire, pour tester l'association entre deux variables indépendamment des autres variables.

L'élaboration de nouvelles variables modifie donc les données obtenues par une simple analyse descriptive. Les nouveaux résultats figurent dans les tableaux suivants.

Les caractéristiques sociodémographiques des personnes interrogées figurent dans le tableau XVIII.

**Tableau XVIII: Descriptif sociodémographique de l'échantillon d'étude.**

|   | N (200) | %    |
|---|---------|------|
| Sexe masculin                           | 99      | 49.5 |
| Age (années) :                          |         |      |
| - 18 à 25                               | 20      | 10.0 |
| - 26 à 35                               | 52      | 26.0 |
| - 36 à 45                               | 37      | 18.5 |
| - 46 à 65                               | 50      | 25.0 |
| - > 65                                  | 41      | 20.5 |
| A un (des) enfant(s)                    | 127     | 63.5 |
| Niveau d'étude :                        |         |      |
| - Sans diplôme, primaire                | 7       | 3.5  |
| - Secondaire                            | 24      | 12.0 |
| - Niveau bac                            | 30      | 15.0 |
| - Supérieur au bac                      | 139     | 69.5 |
| Profession                              |         |      |
| - Sans profession ou demandeur d'emploi | 7       | 3.5  |
| - Étudiant                              | 15      | 7.5  |
| - Retraité                              | 45      | 22.5 |
| - Ouvrier, employé, salarié             | 44      | 22.0 |

|                       |    |      |
|-----------------------|----|------|
| - Artisan, commerçant | 7  | 3.5  |
| - Enseignant          | 8  | 4.0  |
| - Fonctionnaire       | 20 | 10.0 |
| - Profession libérale | 11 | 5.5  |
| - Cadre               | 43 | 21.5 |

Les résultats relatifs aux connaissances sont présentés dans le tableau XIX.

**Tableau XIX : Connaissances vis-à-vis des antibiotiques, des épidémies et des résistances bactériennes.**

|  | N (200) | %    |
|--|---------|------|
| Est capable de citer un nom d'antibiotique (question 5):   |         |      |
| - Non  | 124     | 62.0 |
| - Oui  | 76      | 38.0 |
| Score de connaissance des indications de prescription des antibiotiques (question 7) :   |         |      |
| - Faible (0 à 4 points)  | 57      | 28.5 |
| - Modéré (5 à 6 points)  | 76      | 38.0 |
| - Élevé (7 à 10 points)  | 67      | 33.5 |
| Score de connaissance sur l'action des antibiotiques, et les infections (question 8) :   |         |      |
| - Faible (0 à 3 points)  | 80      | 40.0 |
| - Modéré (4 à 5 points)  | 93      | 46.5 |
| - Élevé (6 à 8 points)   | 27      | 13.5 |
| Score de connaissance sur les comportements à adopter en cas d'épidémie d'infections ORL (question 10) :                           |         |      |
| - Faible (0 à 3 points)  | 37      | 18.5 |
| - Modéré (4 points)  | 64      | 32.0 |
| - Élevé (5 à 6 points)   | 99      | 49.5 |
| Score de connaissance sur les effets de la surconsommation antibiotique et les résistances bactériennes (questions 11, 12 et 13) : |         |      |
| - Faible (0 à 6 points)  | 35      | 17.5 |
| - Modéré (7 à 8 points)  | 83      | 41.5 |
| - Élevé (9 à 12 points)  | 82      | 41.0 |
| Connaissance de l'utilité du prélèvement amygdalien en cas d'angine (question 9):  |         |      |
| - Non  | 165     | 82.5 |
| - Oui  | 35      | 17.5 |

Les résultats relatifs aux comportements sont représentés dans le tableau XX

**Tableau XX : Comportements vis-à-vis des antibiotiques.**

|   | N (200) | %    |
|---|---------|------|
| Demande fréquente au médecin (question 1):            |         |      |
| - De prescrire des antibiotiques                      | 18      | 9.0  |
| - De ne pas prescrire des antibiotiques               | 19      | 9.5  |
| - Ni l'un ni l'autre                                  | 163     | 81.5 |
| Modification de la posologie prescrite (question 2a): |         |      |
| - Jamais  | 182     | 91.0 |
| - Parfois ou toujours                                 | 18      | 9.0  |

|   |     |      |
|---|-----|------|
| Modification de la durée prescrite (question 2b) :                                  |     |      |
| - Jamais  | 132 | 66.0 |
| - Parfois ou toujours   | 68  | 34.0 |
| Ne pas aller chercher les antibiotiques à la pharmacie (question 2c) :              |     |      |
| - Jamais  | 165 | 82.5 |
| - Parfois ou toujours   | 35  | 17.5 |
| Ne pas attendre quelques jours avant de commencer les antibiotiques (question 2d) : |     |      |
| - Jamais  | 75  | 37.5 |
| - Parfois ou toujours   | 34  | 17.0 |
| - Non concerné  | 91  | 45.5 |
| Automédication par antibiotiques (question 3):                                      |     |      |
| - Non   | 164 | 82.0 |
| - Oui   | 36  | 18.0 |
| Recours à des alternatives aux antibiotiques (question 4):                          |     |      |
| - Homéopathie   | 131 | 65.5 |
| - Phytothérapie   | 74  | 37.0 |
| - Aromathérapie   | 58  | 29.0 |
| - Traitements des symptômes   | 82  | 41.0 |

A partir de ces "nouvelles" données, les associations entre les caractéristiques sociodémographiques et toutes les variables de connaissances recueillies ont été testées. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau XXI. Le sexe est associé à quatre des six variables de connaissance : la connaissance du nom d'un antibiotique ( $p=0.0007$ ), de l'utilité du prélèvement amygdalien ( $p=0.0475$ ), des indications de prescription des antibiotiques ( $p=0.0126$ ) et de l'action des antibiotiques et des infections (limite de significativité). Pour chacune de ces quatre variables, le niveau de connaissance des femmes était significativement plus élevé que celui des hommes. L'âge et le fait d'avoir un (des) enfant(s) sont associés à trois des six variables de connaissance. Pour l'âge, il s'agit de : la connaissance du nom d'un antibiotique (limite de significativité), la connaissance de l'action des antibiotiques et des infections ( $p=0.0040$ ), et celles des comportements à adopter en cas d'épidémie d'infections ORL ( $p=0.0350$ ), avec un niveau de connaissances qui augmentait avec l'âge. Le fait d'avoir un (des) enfants est associé à un niveau de connaissances plus élevé pour ce qui concerne : la connaissance du nom d'un antibiotique ( $p=0.0032$ ), de l'action des antibiotiques et des infections ( $p=0.0017$ ) et des comportements à adopter en cas d'épidémie d'infections ORL ( $p=0.0185$ ). Le niveau d'études, et plus encore la profession, semblaient très peu influencer sur le niveau de connaissance des antibiotiques. L'analyse multivariée montre que le sexe féminin et le fait d'avoir un (des) enfant(s) restent indépendamment associés aux deux variables de connaissance avec lesquelles ils étaient associés en analyse bivariée : la connaissance du nom d'un antibiotique (femme : OR=2.5,  $p=0.0014$  ; enfant(s) : OR=2.5,  $p=0.0063$ ) et celle de l'action des antibiotiques et des infections (femme : OR=1.8,  $p=0.0299$  ; enfant(s) : 2.5,  $p=0.0007$ ).

**Tableau XXI : Facteurs sociodémographiques associés au niveau de connaissance.**

| <b>Connaissance du nom d'un antibiotique :</b>                                       |               |                |               |                  |
|--|---------------|----------------|---------------|------------------|
|  | Non (n=124)   | Oui (n=76)     | p             |                  |
| Sexe :   |               |                |               |                  |
| - Femmes   | 51 (50,5%)    | 50 (49,5%)     | 0,0007        |                  |
| - Hommes   | 73 (73,7%)    | 26 (26,3%)     |               |                  |
| Age :  |               |                |               |                  |
| - 18 – 35 ans  | 52 (72,2%)    | 20 (27,8%)     | 0,0772        |                  |
| - 36 – 65 ans  | 48 (55,2%)    | 39 (44,8%)     |               |                  |
| - > 65 ans   | 24 (58,6%)    | 17 (41,4%)     |               |                  |
| Présence d'enfant(s) :   |               |                |               |                  |
| - Non  | 55 (75,3%)    | 18 (24,7%)     | 0,0032        |                  |
| - Oui  | 69 (54,3%)    | 58 (45,7%)     |               |                  |
| Niveau d'études, Profession  |               |                | p > 0,30      |                  |
| <b>Connaissance de l'utilité du prélèvement amygdalien (TROD) :</b>                  |               |                |               |                  |
|  | Non (n=165)   | Oui (n=35)     | p             |                  |
| Sexe :   |               |                |               |                  |
| - Femmes   | 78 (77,2%)    | 23 (22,8%)     | 0,0475        |                  |
| - Hommes   | 87 (87,9%)    | 12 (12,1%)     |               |                  |
| Niveau d'études :  |               |                |               |                  |
| - Sans diplôme, primaire / secondaire  | 30 (96,8%)    | 1 (3,2%)       | 0,0219        |                  |
| - Baccalauréat   | 21 (70,0%)    | 9 (30,0%)      |               |                  |
| - > Baccalauréat   | 114 (82,0%)   | 25 (18,0%)     |               |                  |
| Age, Présence d'enfant(s), Profession  |               |                | > 0,30        |                  |
| <b>Connaissance des indications de prescription des antibiotiques :</b>              |               |                |               |                  |
|  | Faible (n=57) | Modérée (n=76) | Élevée (n=67) | p                |
| Sexe :   |               |                |               |                  |
| - Femmes   | 28 (27,7%)    | 30 (29,7%)     | 43 (42,6%)    | 0,0126           |
| - Hommes   | 29 (29,3%)    | 46 (46,5%)     | 24 (24,2%)    |                  |
| Age, Présence d'enfants,<br>Niveau d'études, Profession                              |               |                |               | > 0,10<br>> 0,20 |
| <b>Connaissance de l'action des antibiotiques et des infections :</b>                |               |                |               |                  |
|  | Faible (n=80) | Modérée (n=93) | Élevée (n=27) | p                |
| Sexe :   |               |                |               |                  |
| - Femmes   | 32 (31,7%)    | 53 (52,5%)     | 16 (15,8%)    | 0,0517           |
| - Hommes   | 48 (48,5%)    | 40 (40,4%)     | 11 (11,1%)    |                  |
| Age :  |               |                |               |                  |
| - 18 – 35 ans  | 35 (48,6%)    | 33 (45,8%)     | 4 (5,6%)      | 0,0040           |
| - 36 – 65 ans  | 24 (27,6%)    | 48 (55,2%)     | 15 (17,2%)    |                  |
| - > 65 ans   | 21 (51,2%)    | 12 (29,3%)     | 8 (19,5%)     |                  |
| Présence d'enfant(s) :   |               |                |               |                  |
| - Non  | 41 (56,2%)    | 26 (35,6%)     | 6 (8,2%)      | 0,0017           |
| - Oui  | 39 (30,7%)    | 67 (52,8%)     | 21 (16,5%)    |                  |
| Niveau d'études<br>Profession  |               |                |               | > 0,60<br>> 0,10 |
| <b>Connaissance des comportements à adopter en cas d'épidémie d'infections ORL :</b> |               |                |               |                  |
|  | Faible (n=37) | Modérée (n=64) | Élevée (n=99) | p                |
| Age :  |               |                |               |                  |
| - 18 – 35 ans  | 17 (23,6%)    | 30 (41,7%)     | 25 (34,7%)    | 0,0350           |
| - 36 – 65 ans  | 15 (17,2%)    | 23 (26,4%)     | 49 (56,3%)    |                  |
| - > 65 ans   | 5 (12,2%)     | 11 (26,8%)     | 25 (61,0%)    |                  |

|   |               |                |               |        |
|---|---------------|----------------|---------------|--------|
| Présence d'enfant(s) :  |               |                |               | 0,0185 |
| - Non   | 20 (27,4%)    | 25 (34,2%)     | 28 (38,4%)    |        |
| - Oui   | 17 (13,4%)    | 39 (30,7%)     | 71 (55,95%)   |        |
| Sexe  |               |                |               | > 0,60 |
| Niveau d'études   |               |                |               | > 0,20 |
| Profession  |               |                |               | > 0,30 |
| <b>Connaissance des effets de la surconsommation antibiotique et des résistances bactériennes :</b> |               |                |               |        |
|   | Faible (n=35) | Modérée (n=83) | Élevée (n=82) | p      |
| Sexe  |               |                |               | > 0,80 |
| Présence d'enfant(s),   |               |                |               | > 0,20 |
| Age, Niveau d'études, Profession  |               |                |               | > 0,10 |

Après avoir identifié les facteurs associés au niveau de connaissances, nous avons testé les associations possibles entre les caractéristiques sociodémographiques et la modification de la posologie et/ou la durée du traitement par le patient d'une part, et le comportement déviant d'autre part. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau XXII. Le niveau d'études est associé aux comportements, avec des comportements conformes plus fréquents pour le niveau d'études le plus bas, c'est-à-dire inférieur au baccalauréat (modification de la posologie et/ou de la durée :  $p=0.0725$  ; comportement déviants :  $p=0.0027$ ). Par ailleurs, plus l'âge est élevé moins fréquents sont les comportements déviants ( $p=0.0102$ ). On retient également que le fait d'avoir des enfants est significativement associé à la demande de "ne pas avoir d'antibiotique" ( $p = 0,0471$ ), que l'automédication n'est associée à aucun des facteurs et que les femmes ont plus tendance à utiliser des alternatives thérapeutiques que les hommes (limite de significativité pour la phytothérapie  $p = 0,0521$  et pour l'aromathérapie  $p = 0,0751$ ).

**Tableau XXII : Facteurs sociodémographiques associés au comportement.**

|   |             |             |        |
|---|-------------|-------------|--------|
| <b>Modification de la posologie et/ou de la durée du traitement :</b> |             |             |        |
|   | Non (n=129) | Oui (n=71)  | p      |
| Niveau d'études :   |             |             |        |
| - Sans diplôme, primaire / secondaire                                 | 25 (80,6%)  | 6 (19,4%)   | 0,0725 |
| - Baccalauréat  | 16 (53,3%)  | 14 (46,7%)  |        |
| - > Baccalauréat  | 88 (63,3%)  | 51 (36,7%)  |        |
| Age   |             |             | > 0,10 |
| Sexe, Présence d'enfants  |             |             | > 0,30 |
| Profession  |             |             | > 0,90 |
| <b>Comportement déviant :</b>   |             |             |        |
|   | Non (n=47)  | Oui (n=153) | p      |
| Age :   |             |             |        |
| - 18 – 35 ans   | 9(12,5%)    | 63 (87,5%)  | 0,0102 |
| - 36 – 65 ans   | 23 (26,4%)  | 64 (73,6%)  |        |
| - > 65 ans  | 15 (36,6%)  | 26 (63,4%)  |        |
| Niveau d'études :   |             |             | 0,0027 |
| - Sans diplôme, primaire / secondaire                                 | 14 (45,2%)  | 17 (54,8%)  |        |
| - Baccalauréat  | 9 (30,0%)   | 21(70,0%)   |        |
| - > Baccalauréat  | 24 (17,3%)  | 115 (82,7%) |        |
| Profession  |             |             | > 0,10 |
| Présence d'enfant(s)  |             |             | > 0,20 |
| Sexe  |             |             | > 0,90 |

Pour finir, les associations entre chacune des quatre thématiques de connaissance et les 2 variables de comportements mentionnées ci-dessus ont été testées. Le fait de modifier la

posologie et/ou la durée du traitement, ainsi que le fait d'avoir un comportement déviant, ne sont associés à aucun des indicateurs de connaissance suivants : connaissance des indications de prescription des antibiotiques (respectivement  $p=0.83$  et  $p=0.23$ ), de l'action des antibiotiques et des infections (respectivement  $p=0.30$  et  $p=0.43$ ), des comportements à adopter en cas d'épidémie (respectivement  $p=0.48$  et  $p=0.76$ ), et des effets de la surconsommation antibiotique et des résistances bactériennes (respectivement  $p=0.94$  et  $p=0.17$ ).

## 4. Discussion

### 4.1. Principaux résultats

L'objectif premier de cette enquête était de mettre en avant tant les points forts que les points faibles de la population en termes de connaissances et de comportement vis-à-vis des antibiotiques et de l'antibiorésistance. L'analyse descriptive révèle :

- Un niveau de connaissances de la population générale très variable :
  - Une meilleure connaissance des comportements à adopter en cas d'épidémie d'infections ORL et des effets de la surconsommation que des indications cliniques de l'antibiothérapie.
  - Les connaissances sur l'action des antibiotiques et de l'utilité du TROD dans les angines, encore peu réalisées, sont relativement faibles.
  - Les possibilités d'alternatives thérapeutiques au traitement antibiotique sont bien perçues et notamment l'homéopathie.
  - Les patients s'orientent davantage vers les professionnels de santé pour s'informer sur les antibiotiques.
  - Les molécules le plus souvent citées appartiennent à la famille des pénicillines, principales classes utilisées dans les infections ORL.
  - Les mécanismes de cause à effet ne sont pas tous cernés. Le lien entre une bonne hygiène, le renforcement des microbes et les faibles posologies avec l'antibiorésistance n'est pas fait pour tous.
- Des comportements fréquemment non conformes aux recommandations médicales :
  - Plus d'un tiers des personnes interrogées modifient (parfois ou toujours) la posologie et/ou la durée de prescription du médecin, le plus fréquemment dans le sens d'une diminution lorsque les symptômes ont disparu.
  - Près d'une personne sur cinq pratique l'automédication antibiotique, en utilisant le plus souvent ce qu'il reste dans l'armoire à pharmacie de la maison.
  - Trois quart a au moins un comportement déviant.

Le second objectif était d'évaluer les facteurs sociodémographiques associés à un bon niveau de connaissance et à des comportements conformes aux recommandations attendues et d'apprécier l'association entre connaissances et comportements. Les analyses bi- et multivariées montrent que :

- Le sexe féminin, l'âge élevé et le fait d'avoir un (ou des) enfant(s) sont les principaux facteurs indépendamment associés à un bon niveau de connaissance.
- Le faible niveau d'études et l'âge élevé sont les principaux facteurs associés à un comportement conforme aux recommandations médicales.
- Aucune association entre connaissances et comportements n'a été identifiée, l'hypothèse selon laquelle un faible niveau de connaissances génèrerait des comportements déviants n'étant pas vérifiée.

#### ***4.2. Limites de l'étude***

Cette étude présente également quelques limites.

Tout d'abord, il faut souligner qu'un biais non négligeable a été supprimé grâce à la première question filtre qui permettait d'écarter toutes personnes faisant ou ayant fait des études dans le domaine de la santé afin de ne pas fausser les résultats. De plus, pour ne pas influencer les réponses, l'enquêteur s'est limitée à la simple lecture des questions sans commentaires ni reformulation.

Ensuite, s'agissant du nombre de personnes interrogés, notre échantillon de 200 personnes, certes conséquent, n'est peut être pas suffisant. En effet, il est probable que certains tests manquent de puissance et auraient été significatifs avec une centaine de personnes supplémentaires.

Par ailleurs, l'enquête ayant été réalisée à la gare SNCF, la population touchée n'est pas un juste échantillon de la population générale, la comparaison des données sociodémographiques obtenus ne sont pas en accord avec celles de l'INSEE. En effet, l'échantillon est en moyenne plus jeune (plus de 25-34 ans : 26.0% vs 15.6%, moins de 45-64 : 25.0% vs 34.2%), avec un niveau d'étude plus élevé (> Bac : 69.5% vs 51.0%). De ce fait, les étudiants et professions intellectuelles sont légèrement sur-représentés alors que les professions intermédiaires sont sous-représentées. L'extrapolation de nos résultats à la population générale doit donc être faite avec prudence, même si nos résultats sont proches des quelques données issues de l'enquête Eurobarometer 2013 sur la population française

Concernant le contenu du questionnaire, certains items sont redondants et n'apportent pas d'éléments différents (faibles posologies d'antibiotique, hygiène, vaccination).

Au sujet du TROD, le parti pris a été de poser la question sur son utilité uniquement aux personnes qui l'avaient déjà eu. Il aurait été intéressant de poser la question à l'ensemble du panel.

Enfin, bien que prévenues de la durée du questionnaire, les personnes interrogées ont pu abrégé l'interrogatoire en répondant de manière accélérée aux dernières questions faussant ainsi les données.

### **4.3. Comparaison à la littérature**

En France, peu d'études sur le sujet sont recensées. On peut évoquer l'**enquête Nicolle** de 2006 sur les connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux, auprès de la population française et des médecins généralistes et pédiatres (3).

Elle révèle que près des trois quarts des personnes interrogées en population générale (72,0 %) déclarent être tout à fait d'accord avec l'affirmation "une mauvaise utilisation des antibiotiques contribue à la résistance des microbes aux antibiotiques", mais 48,5 % seulement avec "prendre des antibiotiques est inutile si la maladie est d'origine virale". Concernant les effets des antibiotiques sur les patients, 72,6 % sont tout à fait d'accord pour dire qu'il est possible d'avoir une allergie aux antibiotiques et 39,2 % que les antibiotiques fatiguent le patient. Après régressions logistiques, les femmes, les personnes bénéficiant des diplômes et des revenus les plus élevés semblent avoir une perception plus "juste" des antibiotiques : ils sont plus nombreux à approuver l'idée que les antibiotiques sont inutiles si la maladie est virale, qu'une mauvaise utilisation peut favoriser la résistance de microbes, qu'ils n'entraînent pas forcément de fatigue pour le patient, mais qu'ils peuvent être responsables d'allergies (3).

Les résultats de l'enquête sur les connaissances et les comportements des patients vis-à-vis des antibiotiques et de la résistance bactérienne peuvent être comparés aux résultats de la thèse pour le doctorat de Médecine de **COLLOMB - GERY Audrey** : "Évolution des connaissances et habitudes des patients liées à l'antibiothérapie"(59).

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les connaissances et les habitudes des patients liées à l'utilisation des antibiotiques en 2012 et de comparer les résultats avec un précédent travail identique fait en l'an 2000. La population interrogée était celle de salles d'attente dans 2 cabinets médicaux et le nombre de questionnaires rempli était de 170. Cette enquête révélait que 43% des patients étaient capables de citer un nom d'antibiotique (contre 38,5% dans notre étude). 83% des molécules citées étaient des  $\beta$ -lactamines (contre 79,2%). L'âge, le sexe et le fait d'avoir des enfants avaient également un lien sur le niveau de connaissances des répondeurs et ce, dans le même sens que celui observé dans notre étude. Les sources d'information citées en premier sont aussi les professionnels de santé (médecins 87% et pharmaciens 55% contre respectivement 75,5% et 48,5% dans notre enquête). Par ailleurs, 75% des personnes interrogées déclaraient suivre l'ordonnance à la lettre, c'est-à-dire en respectant le nombre de prises par jour et le nombre de jours de traitement ; ils ne sont que 64,5% à avoir répondu de la même manière dans notre étude. L'automédication était constatée dans 14% des cas (contre 18%) (59).

De plus, les résultats de l'**Eurobaromètre 407** peuvent également être mis en parallèle avec ceux de notre travail. L'ECDC a présenté cette étude, coordonnée par la Commission européenne et menée auprès de 27 680 citoyens appartenant aux états de l'Union Européenne du 24 mai au 9 juin 2013. Cette étude explore l'attitude et le comportement des Européens vis-à-vis de la consommation d'antibiotiques et leur connaissance du sujet, ainsi que l'influence des campagnes de sensibilisation (48).



Les principaux résultats sont comparés aux résultats français. On retient que:

- Plus d'un tiers des personnes interrogées (35%) ont déclaré avoir pris des antibiotiques par voie orale au cours des 12 derniers mois précédant l'étude ; cette exposition récente apparaît plus fréquente en France (44%).
- Les antibiotiques sont obtenus dans 3% des cas sans prescription médicale.
- Seul un tiers (33%) des personnes interrogées se rappellent avoir reçu, au cours des 12 derniers mois, des informations sur la surconsommation d'antibiotiques, ils étaient plus nombreux en 2009 (37%). En revanche, ils sont près des deux tiers (65%) en France.
- Les vecteurs d'information le plus souvent cités sont les campagnes d'information télévisuelles. En France, 70% des interrogés citent la télévision comme source d'information, et seulement 13% citent les médecins. Pourtant, presque toutes les personnes interrogées (94%) indiquent qu'elles choisiraient un professionnel de santé pour obtenir des informations fiables sur les antibiotiques, et plus particulièrement un médecin (88%).
- Plus d'un tiers des Européens (36%) changent d'avis après reçu des informations sur les antibiotiques, ils sont 27% en France.
- 74% des personnes interrogées et qui ont changé d'avis après avoir obtenu des informations sur les antibiotiques déclarent que désormais, elles consulteront systématiquement un médecin avant de prendre un antibiotique.
- Environ 80% des interrogés pensent que tout le monde a un rôle à jouer pour faire en sorte que les antibiotiques restent efficaces. Ils sont aussi nombreux en France.
- Enfin, les personnes ayant un faible niveau d'études ont plus fréquemment une conception erronée de la nature et de l'efficacité des antibiotiques (48%).

Concernant les connaissances de la population française vis-à-vis des antibiotiques, des épidémies et des résistances bactériennes, on retrouve un certain nombre de résultats concordants avec ceux d'enquêtes déjà publiées dans d'autres pays. Dans notre enquête, un quart des personnes interrogées ne savaient pas que les antibiotiques sont inutiles en cas de rhume, cette proportion variant de 17 à 38% dans la littérature (60, 61). La prise d'antibiotique qui n'accélère pas la guérison de la grippe était une notion acquise par 58% des personnes interrogées dans notre échantillon, alors que l'enquête Eurobarometer 2013 rapportait que 41% des européens et 28% des français ne savaient pas que les antibiotiques sont inefficaces en cas de grippe (48). Dans notre enquête, 52.5% des personnes interrogées savaient qu'il ne faut pas utiliser d'antibiotiques dans les infections virales, alors qu'elles étaient 49% dans l'enquête Eurobarometer 2013 avec 29% en France (48), 46% dans l'enquête européenne de Grigoryan et al. (62), 50.1% dans l'enquête italienne de Napolitano et al. (63), et 52.2% dans l'enquête néerlandaise de Cals et al. (64). Inversement, près de la moitié des personnes que nous avons interrogées pensaient qu'en cas d'infection bactérienne, la prescription d'antibiotiques doit être systématique.

Une très large majorité des personnes interrogées dans notre enquête était bien consciente que mal utilisé, un antibiotique peut devenir inefficace (93%) et que la sur-prescription peut être à l'origine de résistances (92%). La connaissance des effets de la surconsommation sur

l'efficacité des antibiotiques était rapportée chez 74.1% des réponders de l'enquête autrichienne de Hoffmann et al. (65), et 84% des réponders de l'enquête Eurobarometer 2013 avec 92% en France (48). Par contre, les effets des doses d'antibiotiques et de la durée des traitements sur les résistances restaient encore mal connus dans notre échantillon.

Concernant les comportements des Français vis-à-vis des antibiotiques, notre enquête montre que les comportements déviants par rapport à la prescription médicale étaient très fréquents (76.5%), mais qu'une grande partie était prête à recourir à des alternatives à l'antibiothérapie (traitements symptomatiques : 41%, homéopathie : 65.5%). Au total, 9% et 34% des personnes interrogées admettaient avoir déjà modifié respectivement la dose et la durée du traitement antibiotique prescrit. Dans une enquête réalisée en Espagne auprès de 428 patients, Llor et al. rapportaient une non adhésion concernant les doses beaucoup plus élevées (25.2%) mais une non adhésion concernant la durée, assez proche, de 28.7% (66). De nombreuses études ont rapporté la tendance de la population à raccourcir la durée du traitement antibiotique prescrit, avec des résultats variables : elle concernait 22% des réponders selon You et al.(67) , 30.2% selon Wun et al.(68), 65.8% selon Francis et al.(69). Si l'on définit le défaut de compliance comme une modification des doses et/ou de la durée du traitement antibiotique prescrit, elle concernait plus d'un tiers (35.5%) des personnes interrogées dans notre enquête. Dans l'enquête conduite par Pechère et al. sur 4,514 adultes issus de 11 pays (70), ce défaut de compliance concernait 22.3% des réponders, mais variait de 10% aux Pays-Bas à 44% en Chine. La France ne faisait pas partie de cette enquête, et un taux proche de celui trouvé dans notre enquête était rapporté à Hong Kong (34%) par les auteurs, et retrouvé (32.9%) dans l'enquête de Chan et al (71).

Le fait de ne pas aller chercher les antibiotiques prescrits à la pharmacie est peu décrit dans la littérature. Dans une enquête réalisée en Suède par Ax et Ekedahl, 3.5% des prescriptions électroniques d'antibiotiques n'étaient pas récupérées à la pharmacie (72). De la même façon, Beardon et al. rapportaient que 4.7% des ordonnances d'antibiotiques n'étaient pas récupérées par les femmes écossaises et 6.4% par les hommes (73). Cependant, ces deux enquêtes étaient réalisées auprès d'un échantillon d'ordonnances transmises en pharmacie et le résultat ne peut être comparé aux 17.5% des personnes que nous avons interrogées et qui admettaient

trois des six indicateurs de connaissance testés. On peut alors se demander si l'association entre sexe et connaissance n'est pas liée au fait que les femmes prennent en charge la santé – dont les traitements médicamenteux – de leurs enfants, plus souvent que les hommes. Dans ce cas, les femmes nullipares auraient le même niveau de connaissance sur les antibiotiques que les hommes. Cette hypothèse n'est pas vérifiée dans notre étude puisque l'analyse multivariée montre que le sexe féminin et le fait d'avoir un (des) enfant(s) sont deux facteurs indépendamment et fortement associés au niveau des connaissances.

L'association trouvée dans notre étude entre le fait d'être un adulte jeune et les comportements déviants en matière d'antibiothérapie a déjà été décrite dans la littérature (63, 70). Par contre, certaines études montrent également une association entre le sexe masculin et les comportements déviants (67, 72), association non retrouvée dans notre étude. Nous montrons également que les personnes ayant un niveau d'éducation élevé ont plus tendance à remettre en cause les recommandations de leur médecin, et donc à adopter des comportements déviants. Ce résultat n'a jamais été rapporté dans la littérature à notre connaissance, et peut paraître surprenant dans la mesure où le niveau d'éducation élevé est lui-même associé à une meilleure connaissance des antibiotiques. Néanmoins, ces résultats vont dans le sens où aucune association n'a été identifiée dans notre étude entre niveau de connaissance et comportement vis-à-vis des antibiotiques. Ceci rejoint les résultats de l'enquête conduite par McNulty et al. qui montrait notamment que le niveau de connaissance élevé était associé à une auto-médication par antibiotiques plus fréquente, amenant les auteurs à conclure qu'il n'existe pas de relation simple entre niveau de connaissances et comportements vis-à-vis des antibiotiques.

#### ***4.4. Perspectives***

La nouvelle hausse de la consommation des antibiotiques en France depuis 2010 et notamment en ville, l'évolution croissante des résistances bactériennes dans le monde, l'arsenal thérapeutique qui s'amointrit par un faible développement de nouvelles molécules ainsi que la surabondance de prescriptions antibiotiques dans les infections respiratoires sont autant de constats qui justifient une mobilisation à tous les échelons.

Les campagnes médiatiques sont efficaces pour diffuser les informations, mais l'absence d'association entre connaissances et comportements soulève la pertinence des campagnes nationales pour limiter le mésusage des antibiotiques. Par ailleurs, en tant que professionnels de santé, les médecins et les pharmaciens ont un rôle déterminant à jouer dans l'évolution des opinions et des comportements, ainsi que dans l'éducation thérapeutique du patient. Si les médias restent un moyen d'information efficace, ce sont bien les médecins et les pharmaciens qui ont la plus grande influence sur la connaissance en antibiothérapie de leurs patients, et de ce fait sur leur future consommation d'antibiotiques.

Cependant, d'après notre étude, un bon niveau de connaissances en antibiothérapie ne présage pas forcément d'un comportement conforme aux recommandations. De ce fait, d'autres moyens doivent être développés.

La pratique du TROD est encore trop peu répandue chez les médecins généralistes, seuls 30% déclarent utiliser ce test dans l'angine. Il est impératif de faire des progrès sur les tests de diagnostic rapide, mieux à même de guider le praticien dans les indications de traitement. Le fait de ne pas traiter les infections virales permettrait en effet à lui seul de réduire la consommation antibiotique de moitié, du fait de la large prévalence des infections virales bénignes chez l'enfant et l'adulte sain. L'élargissement de cette compétence à d'autres professionnels de santé et notamment aux pharmaciens permettrait de diminuer de manière importante les prescriptions d'antibiotiques dans cette pathologie. En effet, les pharmaciens sont très souvent sollicités en premier lors de maux de gorge du fait de la proximité et de la rapidité de prise en charge (2).

L'expérimentation menée dans diverses régions sur la dispensation à l'unité des antibiotiques n'a pas encore livré ses résultats. L'automédication étant pratiquée la majeure partie du temps avec des antibiotiques non utilisés de précédentes infections, la dispensation du nombre exact de comprimés nécessaires pour le traitement d'une infection donnée permettrait de diminuer ce comportement.

Enfin, le rapport du groupe de travail dirigé par le Dr Jean CARLET, lancé en septembre 2014, pour la préservation des antibiotiques a été publié en Septembre 2015. De nombreuses propositions ont été faites, qui visent à la relance de la lutte contre le mésusage des antibiotiques. Pour assurer le bon usage, le groupe a proposé de :

- Financer les équipes multidisciplinaires, incluant les référents en infectiologie, dans les établissements de santé (ES) ;
- Mettre en place des Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie (CRCA) en médecine ambulatoire ;
- Augmenter la place du bon usage des antibiotiques dans la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) ;
- Éditer et harmoniser des recommandations nationales sur l'antibiothérapie ;
- limiter la durée de la première prescription antibiotique à 7 jours, ce qui est suffisant dans la très grande majorité des cas ;
- Mettre à la disposition des prescripteurs un « pack communication » composé d'une charte d'engagement public sur le bon usage des antibiotiques (y compris vétérinaires), d'ordonnances spécifiques et de non-prescription d'une antibiothérapie, et de fiches synthétiques d'information sur l'antibiorésistance ;
- Améliorer la formation initiale et continue des professionnels de santé, y compris vétérinaires et éleveurs ;
- Renforcer les actions d'accompagnement envers les « gros prescripteurs » au moyen de plans d'action ciblés (y compris vétérinaires) ;
- Produire de nouveaux indicateurs de suivi du bon usage des antibiotiques dans les ES et dans les Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) (2).

## CONCLUSION

---

Aujourd'hui, tous les antibiotiques disponibles pour un usage humain ou animal présentent des mécanismes de résistance. Il est primordial de gérer de manière efficace les molécules encore à notre disposition et de développer la recherche afin de préserver la santé humaine et animale, des maladies infectieuses de plus en plus agressives. L'utilisation des antibiotiques appropriés est un élément clé pour ralentir l'augmentation des bactéries résistantes. Cela passe notamment par un recours moins abusif aux antibiotiques dans la prise en charge des infections des voies respiratoires supérieures susceptibles d'être causées par des virus.

L'émergence et la diffusion de bactéries résistantes à pratiquement tout l'arsenal thérapeutique constituent un défi majeur auquel les autorités et professionnels de santé, mais aussi l'ensemble de la société française sont dorénavant confrontés. C'est désormais l'affaire de tous.

Nous avons ainsi, par cette enquête, montrer l'importance de la communication dans le domaine de l'antibiorésistance. Les professionnels de santé sont aux premiers rangs pour transmettre des informations simples et claires, en particulier le pharmacien d'officine. Les patients doivent retenir que les antibiotiques ne guérissent pas tout et que leur utilisation à mauvais escient risque de compromettre leur efficacité, le jour où ils s'avèrent nécessaires. Les prescripteurs de ville et l'ensemble des acteurs de soins sont également concernés; ils doivent utiliser avec discernement les ressources à leur disposition. Une prise de conscience collective est nécessaire pour lutter efficacement et de manière durable contre ce fléau.

Par ailleurs, les résultats de notre travail montrent une situation peu rassurante. Les moyens de communication ne semblent pas ciblés l'ensemble de la population et les comportements déviants restent un souci majeur. Seul, l'âge apparaît être un facteur synonyme d'un bon niveau de connaissances et d'habitudes conformes. L'association entre le niveau de connaissance et les comportements n'étant pas identifiée, il apparaît important de traiter ces deux thématiques conjointement pour permettre aux patients de faire le lien de cause à effet. On dit que "c'est en faisant des erreurs que l'on apprend", il faut donc que chacun tire des leçons de son comportement.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. OMS | Le monde risque de sombrer dans une ère post-antibiotiques: le moment est venu de prendre des mesures énergiques [Internet]. WHO. [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/antibiotic-resistance/fr/>
2. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotiques.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf)
3. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), Gautier A, Jauffret-Roustide M, Jestin C, Institut de veille sanitaire (France). Enquête Nicolle 2006: connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux. Saint-Denis: INPES; 2008.
4. A K. Jean-Paul Vuillemin, inventeur nancéien de l'antibiotique. L'Est Républicain. 2011 Jun 16;
5. Encyclopædia universalis. Paris: Encyclopædia universalis France; 1968. 20 p.
6. Michel-Briand Y, Chabert Y. Une histoire de la résistance aux antibiotiques à propos de six bactéries. Paris: L'Harmattan; 2009. 27-31 p.
7. Andremont A, Tibon-Cornillot M. Le triomphe des bactéries : la fin des antibiotiques. Paris: Milo; 2007. 255 p. (L'inconnu).
8. Demoré B, Grare M, Duval R. Pharmacie clinique et thérapeutique 4ème édition. Chapitre 40 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Elsevier Masson; 2012.
9. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant [Internet]. 2011 [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf>
10. Béatrice Demoré, Sibylle Bevilacqua. Pharmacie clinique et thérapeutique 4ème édition. Chapitre 42 : Traitement des infections respiratoires basses et hautes. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
11. Bouvet É. Guide d'antibiothérapie pratique. Paris: Médecine-sciences Flammarion; 2010. 161-168 p.
12. Résumé opératoire du TDR [Internet]. [cited 2016 Feb 29]. Available from: [http://www.testangine.com/resume\\_operatoire.html](http://www.testangine.com/resume_operatoire.html)
13. Crémieux A-C, Schlemmer B, Regnier B. Du bon usage des antibiotiques 2012. Rueil-Malmaison: Doin; 2012.
14. Florion P. Non prescription d'antibiotiques dans les infections respiratoires hautes en pharmacie d'officine : réalisation et validation d'outils d'aide au conseil pharmaceutique dans le cadre d'une étude pilote en Lorraine. [Faculté de Pharmacie de Nancy]: Université de Lorraine; 2015.

15. Fosseprez P. Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. [Nancy]: Faculté de Pharmacie; 2013.
16. World Health Organization, editor. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 232 p.
17. Edouard Nagera S, Haddad V, Calcagno F, Colson P. Infectiologie conforme au programme du CNCI - Pharma-Memo. Paris: Vernazobres-Gregio; 2011.
18. ECN Pilly 2014. Item n°173 : Prescription et surveillance des anti-infectieux [Internet]. [cited 2015 May 24]. Available from: [http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/ECN.PILLY2014\\_item173web.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/ECN.PILLY2014_item173web.pdf)
19. Muylaert A., Mainil J.G. Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité » [Internet]. [cited 2015 Mar 16]. Available from: [http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2012\\_156\\_2\\_04.pdf](http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2012_156_2_04.pdf)
20. Jehl F, Chomar M, Tankovic J, Gérard A, Schrenzel J, Gutmann L, et al. De l'antibiogramme à la prescription. Marcy-l'Étoile: BioMérieux; 2012.
21. M. Archambaud. Antibiotique action 2009 [Internet]. [cited 2016 Mar 16]. Available from: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb%20action%202009.pdf>
22. Bevilacqua S. Évaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy. [Faculté de Médecine]: Université Henri Poincaré; 2011.
23. Levy SB. Le Paradoxe des antibiotiques: comment le miracle tue le miracle. Paris: Belin; 1999.
24. Plainvert C, Poyart C. CNR-Strep - Rapport d'activité 2015 [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 28]. Available from: [https://www.cnr-strep.fr/images/CNR-STREP/rapport/Rapport\\_activite\\_CNR\\_Strep\\_2014.pdf](https://www.cnr-strep.fr/images/CNR-STREP/rapport/Rapport_activite_CNR_Strep_2014.pdf)
25. Gaillot O. Rapport d'activités du C.N.R. Haemophilus influenzae [Internet]. 2014 [cited 2016 Mar 28]. Available from: [http://biologiepathologie.chru-lille.fr/organisation-fbp/Rapport\\_CNR\\_Hi\\_2013\\_web.pdf](http://biologiepathologie.chru-lille.fr/organisation-fbp/Rapport_CNR_Hi_2013_web.pdf)
26. Varon E, Janoir C, Gutmann L. CNRP - Rapport d'activité 2014 - Epidémiologie 2013 [Internet]. 2014 [cited 2016 Mar 28]. Available from: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2014.pdf>
27. Carlet J, Schlemmer B. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Mar 31]. Available from: [http://www.cclin-arlin.fr/Campagnes/Antibiotiques/PLAQ\\_DMI\\_RATB\\_BAT4.pdf](http://www.cclin-arlin.fr/Campagnes/Antibiotiques/PLAQ_DMI_RATB_BAT4.pdf)
28. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. 2014 Nov.

29. Chardon H, Brugere H. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes [Internet]. 2014. Available from: <http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2014/04/CIV-AB-BD.pdf>
30. Maruchitch R. Antibiotiques : gare à la surdose animale. Le Monde.fr [Internet]. 2013 Apr 4 [cited 2016 Mar 29]; Available from: [http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/04/04/gare-a-la-surdose-animale\\_3154155\\_1650684.html](http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/04/04/gare-a-la-surdose-animale_3154155_1650684.html)
31. Petersen A, Stegger M, Heltberg O, Christensen J, Zeuthen A, Knudsen LK, et al. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the novel mecC gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. Clin Microbiol Infect. 2013 Jan;19(1):E16–22.
32. INPES. Calendrier des vaccinations 2016 [Internet]. [cited 2016 Mar 29]. Available from: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>
33. Données par pathogène / Résistance aux anti-infectieux / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Donnees-par-pathogene>
34. One Health Initiative - One World One Medicine One Health [Internet]. [cited 2016 Jul 6]. Available from: <http://www.onehealthinitiative.com/>
35. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_DEFINITIF.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf)
36. OMS. Résistance aux antibiotiques [Internet]. WHO. [cited 2016 Jul 5]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/fr/>
37. INVS. Journée européenne d'information sur les antibiotiques : état des lieux de la consommation et de la résistance aux antibiotiques en France / 2015 / Communiqués de presse / Espace presse / Accueil [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2015/Journee-europeenne-d-information-sur-les-antibiotiques-etat-des-lieux-de-la-consommation-et-de-la-resistance-aux-antibiotiques-en-France>
38. Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique [Internet]. 2016-317 Mar 16, 2016. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr>
39. ÉcoAntibio 2017 | Alim'agri [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: <http://agriculture.gouv.fr/ministere/ecoantibio>
40. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. 2009-879 juillet, 2009. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr>



41. Legifrance. Instructions et circulaires récentes [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from:  
<http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&retourAccueil=1&r=39807>
42. [Onerba] [Internet]. [cited 2016 Jul 5]. Available from: <http://www.onerba.org/>
43. Antibiolor. Antibioguide [Internet]. Antibioguide. [cited 2016 Jul 5]. Available from:  
<http://www.antibiolor.org/>
44. 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 [Internet]. Available from:  
<https://www.legifrance.gouv.fr>
45. Arrêté du 3 octobre 2014 fixant la liste des régions participant à l'expérimentation de la délivrance à l'unité des médicaments à usage humain appartenant à la classe des antibiotiques dans des officines de pharmacie en application du décret n° 2014-1047 du 15 septembre 2014 relatif à l'expérimentation de la délivrance à l'unité de médicaments appartenant à la classe des antibiotiques et portant publication du protocole de recherche non interventionnelle de l'expérimentation [Internet]. Available from:  
<https://www.legifrance.gouv.fr>
46. Antibiotiques à l'unité : un an après, l'ARS PACA fait le point avec les pharmaciens [Internet]. Le Quotidien du Médecin. 2015 [cited 2016 Jul 11]. Available from:  
[http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/10/09/antibiotiques-lunite-un-an-apres-lars-paca-fait-le-point-avec-les-pharmaciens\\_774576](http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/10/09/antibiotiques-lunite-un-an-apres-lars-paca-fait-le-point-avec-les-pharmaciens_774576)
47. OMS. Une enquête multipays de l'OMS révèle une large incompréhension de l'opinion publique à l'égard de la résistance aux antibiotiques [Internet]. WHO. [cited 2016 Jul 11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/fr/>
48. Eurobaromètre spécial 407. La résistance aux antimicrobiens. [Internet]. [cited 2016 Jul 11]. Available from: [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/ebs/ebs\\_407\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_407_fr.pdf)
49. HAS. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [Internet]. [cited 2016 Jul 11]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours)
50. ANSM. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015 [Internet]. 2016 Février [cited 2016 Jul 11]. Available from:  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/91feadb5d6bf2cbc3dbe9de9ca7bec06.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/91feadb5d6bf2cbc3dbe9de9ca7bec06.pdf)
51. HAS. ZINFORO [Internet]. [cited 2016 Jul 11]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1356125/fr/zinfo](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356125/fr/zinfo)

52. HAS. SIVEXTRO (tédizolide), antibiotique de la classe des oxazolidinones [Internet]. [cited 2016 Jul 11]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2581332/fr/sivextro-tedizolide-antibiotique-de-la-classe-des-oxazolidinones](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2581332/fr/sivextro-tedizolide-antibiotique-de-la-classe-des-oxazolidinones)
53. HAS. MABELIO (ceftobiprole), autres céphalosporines [Internet]. [cited 2016 Jul 11]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1750087/fr/mabelio-ceftobiprole-autres-cephalosporines](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1750087/fr/mabelio-ceftobiprole-autres-cephalosporines)
54. Le Quotidien du Pharmacien. Un nouvel antibiotique bientôt disponible en Europe [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cited 2016 May 3]. Available from: [http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/05/02/un-nouvel-antibiotique-bientot-disponible-en-europe\\_241216](http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/05/02/un-nouvel-antibiotique-bientot-disponible-en-europe_241216)
55. Ledford H. Promising antibiotic discovered in microbial “dark matter.” *Nature* [Internet]. 2015 Jan 7 [cited 2016 Jul 11]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature.2015.16675>
56. INSEE. Population - Bilan démographique 2015 - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2016, France [Internet]. [cited 2016 Jul 15]. Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=bilan-demo&reg\\_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop\\_age2b.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&reg_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm)
57. INSEE. Population - Évolution de l'âge moyen et de l'âge médian de la population jusqu'en 2016 [Internet]. [cited 2016 Jul 15]. Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref\\_id=NATnon02147](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=NATnon02147)
58. INSEE. Enseignement-Éducation - Niveau de diplôme selon l'âge en 2014 [Internet]. [cited 2016 Jul 15]. Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=nattef07232](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=nattef07232)
59. Collomb-Gery Audrey. Evolution des connaissances et habitudes des patients liées à l'antibiothérapie Arguments pour améliorer la prescription en médecine générale. [Faculté de Médecin]: Grenoble; 2012.
60. McNulty CAM, Boyle P, Nichols T, Clappison P, Davey P. Don't wear me out—the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Apr 1;59(4):727–38.
61. Andre M, Vernby A, Berg J, Lundborg CS. A survey of public knowledge and awareness related to antibiotic use and resistance in Sweden. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Jun 1;65(6):1292–6.
62. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: a comparative European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Nov;16(11):1234–43.
63. Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Public Knowledge, Attitudes, and Experience Regarding the Use of Antibiotics in Italy. Cloeckert A, editor. *PLoS ONE.* 2013 Dec 23;8(12):e84177.

64. Cals JWL, Boumans D, Lardinois RJM, Gonzales R, Hopstaken RM, Butler CC, et al. Public beliefs on antibiotics and respiratory tract infections: an internet-based questionnaire study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2007 Dec;57(545):942–7.
65. Hoffmann K, Ristl R, Heschl L, Stelzer D, Maier M. Antibiotics and their effects: what do patients know and what is their source of information? *Eur J Public Health.* 2014 Jun;24(3):502–7.
66. Llor C, Hernández S, Bayona C, Moragas A, Sierra N, Hernández M, et al. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *Int J Infect Dis.* 2013 Mar;17(3):e168–72.
67. You JHS, Yau B, Choi KC, Chau CTS, Huang QR, Lee SS. Public Knowledge, Attitudes and Behavior on Antibiotic Use: A Telephone Survey in Hong Kong. *Infection.* 2008 Apr;36(2):153–7.
68. Wun YT, Lam TP, Lam KF, Ho PL, Yung WHR. The public's perspectives on antibiotic resistance and abuse among Chinese in Hong Kong. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Mar;22(3):241–9.
69. Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Antibiotics for acute cough: an international observational study of patient adherence in primary care. *Br J Gen Pract.* 2012 Jun 1;62(599):429–37.
70. Pechère J-C, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Mar;29(3):245–53.
71. Chan Y-H, Fan MM, Fok C-M, Lok ZL, Ni M, Sin C-F, et al. Antibiotics nonadherence and knowledge in a community with the world's leading prevalence of antibiotics resistance: Implications for public health intervention. *Am J Infect Control.* 2012 Mar;40(2):113–7.
72. Ax F, Ekedahl A. Electronically transmitted prescriptions not picked up at pharmacies in Sweden. *Res Soc Adm Pharm.* 2010 Mar;6(1):70–7.
73. Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, McDevitt DG, MacDonald TM. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BMJ.* 1993 Oct 2;307(6908):846–8.
74. Ilhan MN, Durukan E, Ilhan SÃ, Aksakal FN, Ã-zkan S, Bumin MA. Self-medication with antibiotics: questionnaire survey among primary care center attendants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Dec;18(12):1150–7.

# ANNEXE

## Annexe 1: Questionnaire patient

**Question filtre : Faites-vous ou avez-vous fait des études de santé ?**

**SI "NON" INCLUSION DANS L'ENQUETE**

### ***I. Vos habitudes et comportement***

***1. Vis-à-vis des antibiotiques, vous demandez souvent à votre médecin :***

- Pour avoir une prescription
- Pour ne pas avoir de prescription
- Ni l'un ni l'autre

***2. Face à une prescription d'antibiotique(s), vous arrive-t-il :***

➤ ***2a. De modifier la dose par jour ?***

- Jamais
- Parfois
- Toujours

**Si parfois ou toujours, de quelle manière ?**

- Augmentation de la dose par jour

**Pourquoi ?**

*Plusieurs réponses possibles*

- Pour raccourcir la durée de traitement
- Pour être sûr(e) que le traitement soit efficace
- Pour guérir plus rapidement
- Autres : .....

➤ ***2b. De modifier la durée du traitement ?***

- Jamais
- Parfois
- Toujours

- Diminution de la dose par jour

**Pourquoi ?**

*Plusieurs réponses possibles*

- Pour limiter les effets indésirables
- En cas d'amélioration des symptômes
- Autres : .....

**Si parfois, toujours, de quelle manière ?**

- Augmentation de la durée de traitement

- Diminution de la durée de traitement

**Pourquoi ?**

*Plusieurs réponses possibles*

- Pour une meilleure efficacité
- En cas de persistance des symptômes
- Pour terminer la boîte
- Pour éviter une nouvelle infection
- Autres : .....

**Pourquoi ?**

*Plusieurs réponses possibles*

- Par manque d'efficacité
- Pour limiter les effets indésirables
- En cas d'amélioration des symptômes
- Autres : .....

➤ ***2c. De ne pas aller chercher les antibiotiques à la pharmacie ?***

- Jamais
- Parfois
- Toujours

➤ ***2d. De ne pas respecter la consigne suivante de votre médecin : « attendre quelques jours d'évolution avant de prendre les antibiotiques » ?***

- Jamais
- Parfois
- Toujours
- Non applicable<sup>1</sup>

***3. Avez-vous déjà pris des antibiotiques de vous-même, sans prescription médicale ?***

- Non
- Oui

**Si oui, quelle était la provenance ?**

- L'armoire à pharmacie de la maison
- La pharmacie d'officine
- Votre famille, vos voisins, vos amis
- Autres : .....

---

<sup>1</sup> Patient n'ayant jamais reçu la consigne suivante de la part de leur médecin.

**Si oui, dans quel(s) cas ?**

- Présence des mêmes symptômes qu'une infection précédente
- Prévention si entourage malade
- Par manque de temps pour une consultation chez le médecin
- Pour stopper la maladie plus rapidement
- Autres : .....

**4. Pour remplacer un traitement antibiotique, utilisez-vous ou seriez-vous prêt(e) à utiliser :**

*Plusieurs réponses possibles*

- L'homéopathie
- La phytothérapie
- L'aromathérapie
- Un traitement des symptômes
- Autres : .....

**II. Vos connaissances**

**5. Êtes-vous capable de donner le nom d'un antibiotique ?**

- Oui, lequel .....
- Non

**6. Quelles sont vos sources d'information à propos des antibiotiques ?**

*Plusieurs réponses possibles*

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Entourage (famille, amis...) | <input type="checkbox"/> Médias (presse écrite, radio, télévision, internet...) |
| <input type="checkbox"/> Pharmacien                   | <input type="checkbox"/> Notices de médicaments                                 |
| <input type="checkbox"/> Médecin                      |   |

**7. Peut-on traiter par antibiotique les situations suivantes ?**

|                           | Jamais | Parfois | Toujours |
|---------------------------|--------|---------|----------|
| Une fièvre > 38°C         |        |         |          |
| Une toux                  |        |         |          |
| Un rhume                  |        |         |          |
| Une angine                |        |         |          |
| Une bronchite             |        |         |          |
| Une sinusite              |        |         |          |
| Une otite                 |        |         |          |
| Une infection virale      |        |         |          |
| Une infection bactérienne |        |         |          |
| Une infection microbienne |        |         |          |

**8. Vrai / Faux / Ne sait pas**

|  | Vrai | Faux | Ne sait pas |
|--|------|------|-------------|
| La prise d'antibiotique accélère la guérison d'une grippe                                      |      |      |             |
| Un même antibiotique peut agir sur tout type d'infection (ORL, urinaire, cutanée, génitale...) |      |      |             |
| Il vaut mieux donner de faibles doses d'antibiotique   |      |      |             |
| Un antibiotique peut devenir inefficace s'il est mal utilisé                                   |      |      |             |
| Les antibiotiques fatiguent le patient   |      |      |             |
| Chez l'enfant, les infections respiratoires sont en grande majorité d'origine virale           |      |      |             |
| La présence d'une fièvre est signe d'une infection   |      |      |             |
| Les vaccins dits « recommandés » sont bénéfiques à la santé individuelle et publique           |      |      |             |

**9. Votre médecin vous a-t-il déjà fait un prélèvement au niveau des amygdales lors d'une consultation pour des maux de gorge ?**

- Non
- Oui
- Pas concerné <sup>2</sup>

**Quelle est l'utilité de ce prélèvement ?**

*Plusieurs réponses possibles*

- Savoir si les maux de gorge sont liés à la présence d'une bactérie
- Connaître l'intensité des maux de gorge
- Savoir s'il y a besoin d'antibiotique
- Révéler une allergie à un antibiotique

**Saviez-vous qu'il est possible de faire ce prélèvement chez votre pharmacien ?**

- Oui
- Non

**10. En période d'épidémie (angine, bronchite, rhume, sinusite/otite), est-il utile d'adopter les comportements suivants ?**

|   | Inutile | Utilité limitée | Très utile |
|---|---------|-----------------|------------|
| Se laver les mains plus régulièrement       |         |                 |            |
| Utiliser des mouchoirs à usage unique       |         |                 |            |
| Limiter les contacts humains                |         |                 |            |
| Arrêter de fumer                            |         |                 |            |
| Être à jour dans ses vaccins                |         |                 |            |
| Prendre des antibiotiques à titre préventif |         |                 |            |

<sup>2</sup> Patient n'ayant jamais consulté le médecin pour des maux de gorge.



**11. Quel(s) est (sont) le(s) effet(s) si on ne prend pas un traitement antibiotique alors que c'est nécessaire ?**

*Vrai ou faux, cochez les réponses vraies*

- La guérison est plus longue dans la majorité des cas
- Les symptômes peuvent s'aggraver
- On est contagieux plus longtemps
- L'industrie pharmaceutique se porte mal

**12. Que se passe-t-il si on prescrit beaucoup d'antibiotiques y compris quand ce n'est pas nécessaire ?**

*Vrai ou faux, cochez les réponses vraies*

- Cela renforce les microbes
- Le système immunitaire est moins efficace
- Des résistances aux antibiotiques apparaissent
- On est moins souvent malade

**13. D'après vous, quelles sont les causes de résistances aux antibiotiques :**

*Plusieurs réponses possibles*

- Une mauvaise hygiène des mains
- Une antibiothérapie prolongée
- De faibles posologies d'antibiotiques
- Une surabondance de prescriptions d'antibiotiques

**III. A votre sujet**

**14. Sexe**

- Femme
- Homme

**15. Age**

- De 18 à 25ans
- De 26 à 35ans
- De 36 à 45 ans
- De 46 à 65 ans
- Plus de 65 ans

**16. Avez-vous des enfants ?**

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Non   | <input type="checkbox"/> < 10 ans           |
| <input type="checkbox"/> Oui : | <input type="checkbox"/> entre 10 et 20 ans |
|                                | <input type="checkbox"/> > 20 ans           |

**17. Quel est votre niveau d'études ?**

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Sans diplôme                  | <input type="checkbox"/> Bac         |
| <input type="checkbox"/> Primaire (certificat d'étude) | <input type="checkbox"/> Bac + ..... |
| <input type="checkbox"/> Secondaire (brevet, CAP, BEP) |                                      |

**18. Quelle est votre profession ?**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Sans profession     | <input type="checkbox"/> Enseignant          |
| <input type="checkbox"/> Demandeur d'emploi  | <input type="checkbox"/> Fonctionnaire       |
| <input type="checkbox"/> Étudiant            | <input type="checkbox"/> Profession libérale |
| <input type="checkbox"/> Ouvrier             | <input type="checkbox"/> Cadre               |
| <input type="checkbox"/> Employé, salarié    | <input type="checkbox"/> Retraités           |
| <input type="checkbox"/> Artisan, commerçant | <input type="checkbox"/> Autre .....         |

**TEMPS PEDAGOGIQUE**

**19. Le saviez-vous ?**

- Chaque année, en Europe, 25000 personnes meurent d'infections liées à des bactéries multi-résistantes qui n'ont pu être traitées faute d'antibiotiques efficaces
- Durant les 15 dernières années, seuls 10 nouveaux antibiotiques ont été commercialisés
- Aujourd'hui la pénicilline n'est active que sur quelques bactéries
- La France est au 4<sup>ème</sup> rang en matière de consommation d'antibiotiques en Europe

**20. Dans quelle mesure la situation vous paraissait-elle aussi grave ?**

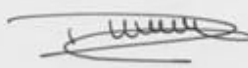
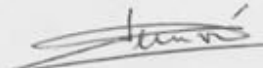



- Aucune conscience du problème
- Conscience approximative
- Déjà convaincu(e)
- Pas intéressé(e)





## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 septembre 2016

|  |   |
|--|---|
| <p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR<br/>EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Lucie MANGIN</p> <p><u>Sujet</u> : Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Me. N. THILLY, PU-PH Epidémiologie et Santé Publique<br/>     Directeur : Me. B. DEMORE, MCU-PH Pharmacie Clinique<br/>     Juges : Me. C. PULCINI, PU-PH Infectiologie<br/>     Mr. J. GRAVOULET, Pharmacien</p> | <p align="center">Vu,<br/>Nancy, le 24 août 2016</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">Me. THILLY                      Me. DEMORE</p> <p align="center">   </p> |
| <p align="center">Vu et approuvé,<br/>Nancy, le 30.08.2016</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie<br/>de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> <br/> <b>Françoise PAULUS</b><br/>  </p>   | <p align="center">Vu,<br/>Nancy, le 12 SEP. 2016</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> <br/> <b>Pierre MUTZENHARDT</b> </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 9205-</p>   |