

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 119

**L'ANTIBIORESISTANCE A L'INTERFACE
HOMME – ANIMAL - ENVIRONNEMENT**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 7 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

SOUVIGNET Mathilde

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 119

**L'ANTIBIORESISTANCE A L'INTERFACE
HOMME – ANIMAL - ENVIRONNEMENT**
THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 7 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

SOUVIGNET Mathilde

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (14-09-2022)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Dr	BECKER	Claire	Maître de conférences
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Dr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILLOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Dr	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Pr	VIGUIER	Eric	Professeur
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur Le Professeur Sylvain GOUTELLE
De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Pour le temps consacré à l'évaluation de ce travail,
Mes hommages respectueux.

A Madame La Docteure Zorée DJELOUADJI
De VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer mon travail, pour vos nombreux conseils, votre
immense gentillesse et votre disponibilité,
Mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur Le Professeur Maxime BRUTO
De VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour l'intérêt porté à mon travail,
Mes remerciements respectueux.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	17
<u>PARTIE 1 : COMMENT L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES FAVORISE-T-IL L'ANTIBIORESISTANCE ?</u>	
<u>A. Qu'est-ce que l'antibiorésistance ?</u>	21
1. Définition.....	21
2. Caractérisation de la résistance aux antibiotiques.....	21
a. Résistance et concentration minimale inhibitrice (CMI).....	21
b. Catégorisation clinique.....	22
c. Détection de la résistance.....	22
3. Résistance naturelle vs Résistance acquise.....	24
4. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries.....	26
a. Modification de la cible de l'antibiotique.....	26
b. Modification de l'antibiotique.....	27
c. Modification de la quantité d'antibiotiques.....	27
5. Notion de résistance croisée, multirésistance, co-résistance.....	29
6. L'antibiorésistance à plusieurs échelles.....	29
a. Le gène.....	29
b. Les supports génétiques.....	30
c. Espèce et souche bactérienne.....	30
d. Le microbiote et son hôte.....	31
e. La population.....	31
7. Une résistance accrue grâce à des structures spécifiques.....	33
a. Bactéries et biofilms.....	33
b. Bactéries intra-protzoaires.....	36
8. Antibiorésistance et fitness bactérienne.....	37
a. Coût biologique de la résistance aux antibiotiques.....	37
b. Mutations chromosomiques et éléments génétiques accessoires.....	38
c. Réversion et évolution compensatoire.....	38
<u>B. L'antibiorésistance, un phénomène naturel accéléré par l'usage des antibiotiques</u>	39
1. Histoire des antibiotiques et de l'antibiorésistance.....	39
2. Contexte d'usage des antibiotiques chez l'Homme et l'animal.....	41
a. Vue globale de l'exposition aux antibiotiques en médecine vétérinaire et humaine.....	41
b. Utilisation comparative des différentes familles d'antibiotiques.....	42
3. L'antibiorésistance, un mécanisme influencé par plusieurs facteurs.....	45
a. La durée de traitement.....	45
b. La posologie de traitement.....	46
c. Le type de traitement.....	49
d. Conséquences de l'arrêt de l'exposition à un antibiotique.....	52

PARTIE 2 : L'ANTIBIORESISTANCE DANS LE CONCEPT ONE HEALTH : INTERACTION HOMME-ANIMAL-ENVIRONNEMENT

<u>A. Etat des lieux de l'antibiorésistance chez l'Homme</u>	55
1. Les principales résistances retrouvées chez l'Homme.....	55
a. Moyens de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez l'Homme.....	55
b. Actualité de la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	55
2. Quelles sont les pathologies les plus génératrices de résistances ?.....	56
3. Résistances et secteur d'activité clinique.....	58
4. Evolution globale de l'antibiorésistance sur plusieurs années.....	58
5. Conséquences sanitaires.....	59
<u>B. Etat des lieux de l'antibiorésistance chez l'animal</u>	60
1. Les principales résistances retrouvées chez l'animal.....	60
a. Moyens de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez l'animal.....	60
b. Actualité de la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	60
2. Quelles sont les pathologies les plus génératrices de résistances ?.....	62
3. Résistances et filières animales.....	63
4. Evolution globale de l'antibiorésistance sur plusieurs années.....	65
5. Conséquences sanitaires.....	65
<u>C. Antibiorésistance et environnement</u>	66
1. Définition des différents réservoirs de l'environnement.....	66
2. Résidus d'antibiotiques et résistances bactériennes dans l'environnement.....	66
a. En milieu aquatique.....	66
b. En milieu terrestre.....	68
c. Chez la faune sauvage.....	69
3. Devenir des antibiotiques dans l'environnement.....	70
4. Notion de multi-contamination environnementale.....	70
<u>D. Des flux de résistance permanents entre l'Homme, l'animal et l'environnement</u>	70
1. Interaction Homme-animal et échanges de déterminants de résistance.....	70
a. Des échanges de déterminants de résistance par contact.....	71
b. Des échanges de déterminants de résistance via l'alimentation.....	75
c. Focus sur le SARM CC398 associé au bétail : exemple de l'adaptation génétique d'un clone humain à une nouvelle espèce animale.....	77
2. Interactions Homme/animal et environnement et échanges de déterminants de résistance.....	79
a. Contamination de l'environnement par l'Homme.....	79
b. Contamination de l'Homme par l'environnement.....	82
c. Contamination de l'environnement par l'animal.....	82
d. Contamination de l'animal par l'environnement.....	83
e. Rôle de la faune sauvage dans la diffusion de la résistance.....	84

3. Bilan.....	87
4. Quelques perspectives d'avenir.....	89

PARTIE 3 : QUELLES SOLUTIONS DE LUTTE ?

<u>A. Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des phénomènes d'antibiorésistance</u>	91
1. Niveau international et européen.....	91
a. Médecine humaine.....	91
b. Médecine vétérinaire.....	93
2. Niveau national.....	94
a. Médecine humaine.....	94
b. Médecine vétérinaire.....	95
<u>B. Usage prudent des antibiotiques</u>	97
1. A l'échelle internationale.....	97
2. A l'échelle nationale.....	99
a. Médecine humaine.....	99
b. Médecine vétérinaire.....	103
<u>C. Quelques alternatives à l'usage des antibiotiques</u>	105
1. Mesures d'hygiène et de biosécurité.....	106
2. Vaccination.....	109
3. La phytothérapie.....	111
4. La phagothérapie.....	112
5. Peptides antimicrobiens ou peptides de défense de l'hôte.....	116
6. Quorum sensing ou quorum quenching.....	118
7. Anticorps monoclonaux.....	120
8. Nanoparticules.....	122
<u>CONCLUSION</u>	125
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	127

TABLE DES FIGURES

- Figure 1** : Estimation de la proportion de décès causés par la résistance aux antibiotiques en comparaison à d'autres fléaux à l'horizon 2050
- Figure 2** : Interprétation du résultat d'un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé
- Figure 3** : Les différentes stratégies de transfert horizontal de gènes entre bactéries
- Figure 4** : Exemples des mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques
- Figure 5** : Représentation schématique de la structure du biofilm
- Figure 6** : Frise chronologique : de la consommation d'antibiotiques à l'impasse thérapeutique
- Figure 7** : Présentation de l'ALEA toutes filières animales confondues en 2020 pour chaque famille d'antibiotiques
- Figure 8** : Présentation de la dose définie journalière pour 1 000 habitants par jour en 2020 pour chaque famille d'antibiotiques en médecine de ville
- Figure 9** : Présentation de la dose définie journalière pour 1 000 journées d'hospitalisation en 2020 pour chaque famille d'antibiotiques en établissements de santé
- Figure 10** : La fenêtre de sélection de mutants
- Figure 11** : Fréquences de résistances aux principales molécules antibiotiques des souches isolées d'antibiogrammes en milieu hospitalier en 2020
- Figure 12** : Répartition des espèces bactériennes analysées en 2020 en établissements de santé selon le type de prélèvement
- Figure 13** : Comparaison de quelques résistances entre les patients en EHPAD, les patients à leur domicile ou en établissements de santé
- Figure 14** : Pourcentage de résistance aux principales familles d'antibiotiques des espèces bactériennes isolées d'antibiogrammes en médecine vétérinaire toutes filières confondues
- Figure 15** : Nombre d'antibiogrammes réalisés par pathologie en 2020 toutes filières confondues
- Figure 16** : Comparaison du pourcentage de résistances aux principales familles d'antibiotiques par filière animale chez *Escherichia coli*
- Figure 17** : Evolution de la résistance chez *Staphylococcus aureus*
- Figure 18** : Arbre représentant les différents types de BLSE retrouvées chez l'Homme, les animaux domestiques et sauvages
- Figure 19** : Bilan des flux favorisant la résistance entre l'Homme, l'animal, et l'environnement dans une optique « One Health »
- Figure 20** : Conditions environnementales favorables au transfert de gènes de résistance aux antibiotiques vers des espèces bactériennes pathogènes
- Figure 21** : Carte des pays impliqués dans le projet GLASS mis en place par l'OMS
- Figure 22** : Liste des antibiotiques catégorisés par l'ANSM
- Figure 23** : Exemple de structure d'un bactériophage, ici le bactériophage T4, spécifique de la bactérie *Escherichia coli*
- Figure 24** : Cycles de réplication des phages
- Figure 25** : Schéma décrivant l'action des peptides au niveau de la membrane bactérienne
- Figure 26** : Représentation schématique de la régulation d'expression de gènes par « quorum sensing »
- Figure 27** : Comparaison de la taille des nanoparticules avec celles de principales structures chimiques et biologiques

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les mécanismes identifiés aux différents niveaux d'échelle contribuant à l'émergence, la transmission et la sélection de la résistance aux antibiotiques

Tableau 2 : Répartition des espèces bactériennes analysées en 2020 en établissements de santé

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
ALEA : Animal level of Exposure to antimicrobials
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
BLSE : Béta lactamases à spectre étendu
BMR : Bactérie multirésistante
BRA : Bactéries résistantes aux antibiotiques
C3G : Céphalosporines de troisième génération
C4G : Céphalosporines de quatrième génération
CA-SARM : Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la société Française de Microbiologie
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CMS : Concentration minimale sélective
CNRP : Centre national de référence des pneumocoques
C-Pias : Centres d'Appui pour la prévention des infections associées aux soins
CPM : Concentration prévenant les mutants
DDJ : Dose définie journalière
DGAL : Direction Générale de l'Alimentation
EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
EFSA : European Food Safety Authority
EHPAD : Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMA : Agence Européenne du médicament
ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine
ESAC-Net : European Antimicrobial Consumption Surveillance Network
ESVAC : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
FAO : Food and Agriculture Organisation
FACCO : Chambre syndicale des fabricants d'aliments pour chiens, chats, oiseaux et autres animaux familiers
FDA : Food and Drug Administration
GLASS : Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
GRA : Gènes de résistance aux antibiotiques
HA-SARM : Healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
IACG : Groupe de coordination inter-institutions
IFCE : Institut Français du cheval et de l'équitation
JH : Journée d'hospitalisation
LAAAF : Loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt
LA-SARM : Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
LMR : Limite maximale de résidus
MRSE : *Staphylococcus epidermis* résistant à la méticilline
OIE : Organisation mondiale de la santé animale

OMS : Organisation mondiale de la santé
ONERBA : Observatoire national de la résistance aux antibiotiques
ONU : Organisation des nations unies
ORP : Observatoire régional des pneumocoques
PRO : Produits résiduaux organiques
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
ROS : Espèces oxydantes réactives
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
SPARES : Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé
STEU : Stations de traitement des eaux usées
TIAC : Toxi-infection alimentaire collective

INTRODUCTION

L'antibiorésistance, ou résistance aux antibiotiques, est définie par la capacité d'un micro-organisme à résister à l'action d'un antibiotique. Cette résistance s'est progressivement développée ces dernières années et touche désormais une grande majorité de bactéries pathogènes. Alors que certaines familles de bactéries sont naturellement résistantes à une ou plusieurs classes d'antimicrobiens, d'autres peuvent l'acquérir par transferts horizontaux de gènes ou suite à des mutations occasionnelles. Avec l'accroissement du nombre de bactéries résistantes, les prises en charge thérapeutiques pourraient se voir repensées, et plusieurs infections pourraient même redevenir mortelles à l'avenir.

La résistance aux antibiotiques n'est pas un phénomène récent. En effet, l'apparition de bactéries résistantes est évoquée dès les premières années suivant la découverte et l'utilisation des premiers antibiotiques. Ainsi, dès les années 1940, des staphylocoques résistants aux effets de la pénicilline sont décrits à Londres. Une estimation fait état de 14% de souches considérées comme résistantes chez les malades en 1946. Cependant, la réglementation des prescriptions dans les années 1950, ainsi que la découverte de nouveaux antibiotiques permet de contourner ce phénomène. Aujourd'hui, l'antibiorésistance peut être envisagée comme un processus multifactoriel. L'absence de développement de nouvelles molécules antibiotiques, la surconsommation d'antimicrobiens tant dans le domaine de la santé que dans le secteur agricole, et leur mésusage, peuvent expliquer l'émergence inquiétante de caractères de résistance aux antibiotiques depuis quelques années. Un rapport portant sur la consommation d'antibiotiques dans le monde, publié en mars 2018 (revue PNAS) fait état d'une hausse de 65% entre 2000 et 2015. (1)

En 2016, Jim O'Neil, économiste et secrétaire d'état britannique, est chargé d'émettre des recommandations pour limiter l'antibiorésistance. Son rapport final fait état de prédictions alarmantes déclenchant une prise de conscience des autorités internationales. Ainsi, O'Neil estime que si rien n'est fait pour endiguer ce phénomène, la résistance aux antimicrobiens pourrait causer plus de 10 millions de morts chaque année à l'horizon 2050. Elle représenterait alors la première cause de décès dans le monde, devant les processus cancéreux (8,2 millions de décès), le diabète (1,5 millions de décès), et même les accidents de la route (1,2 millions de décès) (Figure 1).

Parallèlement à ce rapport, la banque mondiale publie des estimations inquiétantes concernant l'impact de l'antibiorésistance sur l'économie à l'échelle planétaire. Un total de 28,3 millions de personnes pourrait basculer dans l'extrême pauvreté d'ici 2050, principalement dans les pays à faibles revenus. Le PIB annuel pourrait régresser de 3,8%. Le coût lié aux soins de santé pourrait connaître une hausse de 700 milliards de dollars par an, et la production animale pourrait décliner de 2,6 à 7,5% d'ici les années 2050. Ce sont donc des tableaux critiques et alarmants qui nous sont dressés pour l'avenir, tant du point de vue sanitaire qu'économique. La multiplication de bactéries résistantes représente un réel enjeu de santé publique à l'échelle planétaire. (1,2)

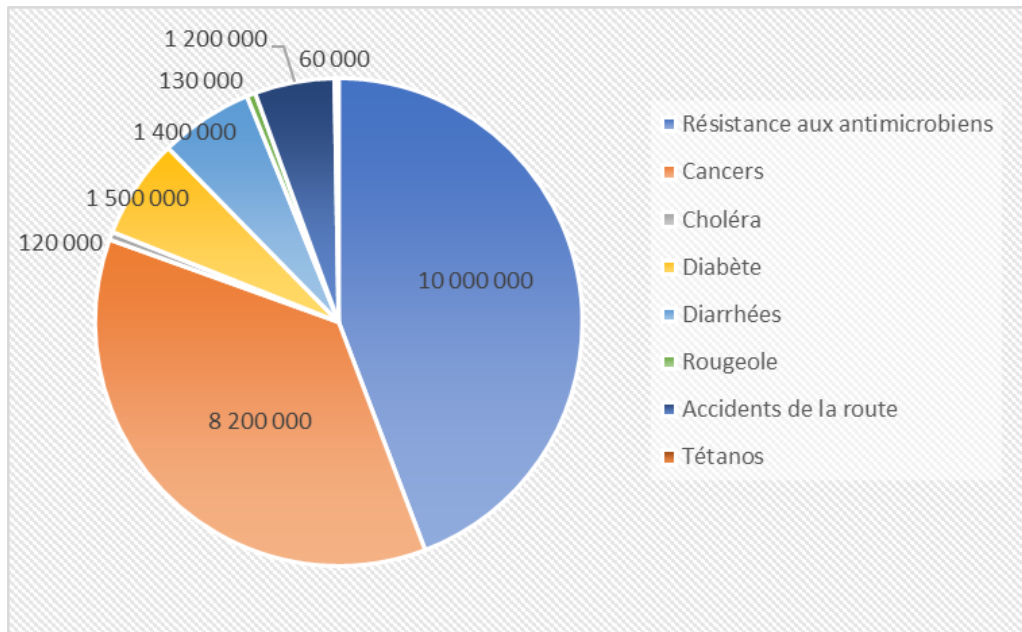


Figure 1 : Estimation de la proportion de décès causés par la résistance aux antibiotiques en comparaison à d'autres fléaux à l'horizon 2050 (d'après Rapport O'Neill, 2016)

Plusieurs organisations internationales tirent pourtant la sonnette d'alarme depuis quelques années. Les mesures de lutte s'inscrivent aujourd'hui dans le concept « One Health » ou « une seule santé » qui vise à promouvoir une approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires. L'Homme et l'animal partagent les mêmes antibiotiques et le même environnement, il est donc nécessaire d'envisager une seule et même santé. En effet, les bactéries résistantes peuvent transiter parmi les trois principaux réservoirs que sont l'Homme, l'animal et l'environnement. Les voies de transmission sont nombreuses et complexes. La promiscuité entre l'Homme et l'animal est à l'origine de nombreux échanges génétiques. Un traitement antibiotique chez l'animal peut être à l'origine de la sélection de résistances, résistances susceptibles d'être transmises à l'Homme selon différentes modalités : contact direct, consommation de viande, ... Inversement, l'Homme peut aussi transmettre ses bactéries aux animaux. Ces micro-organismes résistants se retrouvent également dans l'environnement, par exemple via l'utilisation de fumier contaminé, et colonisent ensuite les eaux usées puisqu'ils ne sont pas retenus en totalité dans les stations d'épurations. L'Homme et l'animal peuvent se recontaminer par l'intermédiaire de l'environnement souillé. On se retrouve dans une situation de transmission multidirectionnelle. Homme, animal, et environnement sont donc extrêmement liés. Seules des actions communes, dans le cadre du concept « One Health » permettront de limiter la sélection et la diffusion de l'antibiorésistance. (2,3)

C'est dans ce contexte que ce travail de thèse portant sur l'antibiorésistance intégrant la dimension « One Health » a été proposé. Nous réaliserons dans un premier temps un tour d'horizon des différents mécanismes d'antibiorésistance développés par les bactéries et décrirons les conséquences de l'utilisation des antibiotiques sur la sélection de résistances. La seconde partie de ce travail fait l'état des lieux des phénomènes de résistance retrouvés dans les trois réservoirs que sont l'Homme, l'animal et l'environnement. Les flux de résistance connus à ce jour entre ces trois réservoirs sont également décrits.

Enfin, nous évoquerons les solutions mises en place pour endiguer ce phénomène et décrirons les alternatives possibles aux anti-infectieux et les pistes envisagées pour préserver l'arsenal thérapeutique.

PARTIE 1 : COMMENT L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES FAVORISE-T-IL L'ANTIBIORESISTANCE ?

A. QU'EST-CE QUE L'ANTIBIORESISTANCE ?

1. DEFINITION

L'antibiorésistance ou résistance aux antibiotiques, est définie par « une situation dans laquelle une bactérie est devenue insensible à l'action d'un ou de plusieurs antibiotiques ».

(1)

Selon le domaine dans lequel elle est étudiée, l'antibiorésistance pourra être caractérisée différemment. (4)

En clinique, une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique si le traitement antibiotique utilisé conduit à un échec thérapeutique.

En pharmacologie, la résistance d'une souche bactérienne est définie par une concentration de l'antibiotique au site d'action inférieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie.

Pour le microbiologiste, une souche est résistante si elle dispose d'un mécanisme permettant d'augmenter la CMI.

Enfin, en épidémiologie, la résistance est basée sur la comparaison de la CMI de la souche en question avec la CMI de la population habituelle. (4)

2. CARACTERISATION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

a. RESISTANCE ET CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI)

Une souche est dite résistante à un antibiotique lorsqu'une modification de son capital génétique lui permet de tolérer des concentrations d'antibiotiques nettement plus élevées que celles qui inhibent la croissance in vitro de la majorité des autres souches de la même espèce dites sensibles (définition selon Chabert).

Cela se traduit par une augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

La CMI se définit par la plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber toute croissance bactérienne visible à l'œil nu.

Si la différence entre la CMI des bactéries sensibles et résistantes n'est pas très importante, on parle de résistance de bas niveau. Au contraire, si cette différence est importante, on parle de résistance de haut niveau.

Cela permet de distinguer trois types de souches bactériennes selon si la probabilité de succès thérapeutique est forte, moyenne ou faible :

- Les souches sensibles
- Les souches intermédiaires
- Les souches résistantes

b. CATEGORISATION CLINIQUE

Les définitions du CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) (5) concernant les catégories Sensible, Résistant, et Intermédiaire sont les suivantes :

- Souches sensibles :

Les souches classées « S » sont celles pour lesquelles la réalisation d'un traitement par voie systémique suivant les posologies indiquées dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) conduit avec de fortes probabilités à un succès thérapeutique.

- Souches résistantes :

Les souches classées résistantes « R » sont celles pour lesquelles la réalisation d'un traitement, quelle que soit la dose et la voie d'administration, conduit à de fortes probabilités d'un échec thérapeutique.

- Souches intermédiaires :

Les souches classées intermédiaires « I » sont celles pour lesquelles on ne peut pas prédire le succès ou l'échec thérapeutique. Ces souches intermédiaires peuvent présenter une résistance in vitro faible conduisant à leur classification dans la catégorie « S », mais apparaître résistantes au traitement in vivo. De la même manière, l'expression de la résistance d'une souche « I » peut être insuffisante pour la considérer résistante mais suffisante pour espérer un succès thérapeutique avec une posologie adaptée (utilisation de l'antibiotique par voie locale avec de fortes concentrations). Les souches classées « I » sont donc des bactéries pour lesquelles il est impossible de prédire le comportement face à un traitement antibiotique. (4)

c. DETECTION DE LA RESISTANCE

C'est la réalisation d'un antibiogramme qui permet d'évaluer la résistance bactérienne. Celui-ci indique pour chaque souche testée son caractère sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R). Il détermine le degré de sensibilité d'une bactérie vis-à-vis d'un antibiotique. Différentes techniques d'antibiogramme peuvent être mises en place. Nous détaillerons ici la méthode de diffusion en milieu gélosé qui est l'une des méthodes les plus classiquement utilisées en médecine vétérinaire. (4)

Cette méthode consiste à disposer des disques préimprégnés d'antibiotiques à la surface d'une gélose ensemencée avec une culture bactérienne pure et identifiée. L'antibiotique diffuse alors de manière homogène autour des disques, formant un gradient de concentration inverse à la distance au disque.

Après incubation, des zones d'inhibition de croissance bactérienne se forment. La croissance de la bactérie redevient possible à l'endroit où la concentration en antibiotique est égale à la CMI.

Pour chaque molécule antibiotique, deux concentrations sont définies au préalable : la concentration critique inférieure (c) correspondant au diamètre critique supérieur (D), et la concentration critique supérieure (C) correspondant au diamètre critique inférieur (d). Ces

deux concentrations représentent respectivement les concentrations d'antibiotiques minimales et maximales efficaces contre les bactéries.

Le principe même de l'antibiogramme consiste en une comparaison entre la CMI de l'antibiotique testé et les concentrations critiques supérieure (C) et inférieure (c) de cet antibiotique.

Trois cas de figure peuvent alors se présenter (Figure 2) :

- Le diamètre d'inhibition de l'antibiotique mesuré est supérieur à la concentration critique inférieure (c). Dans ce cas, la souche est sensible.
- Le diamètre d'inhibition de l'antibiotique testé est inférieur à la concentration critique supérieure (C). La souche testée est résistante à l'antibiotique.
- Le diamètre d'inhibition de l'antibiotique testé est situé entre la concentration critique inférieure (c) et supérieure (C) : la souche est qualifiée d'intermédiaire. (6)

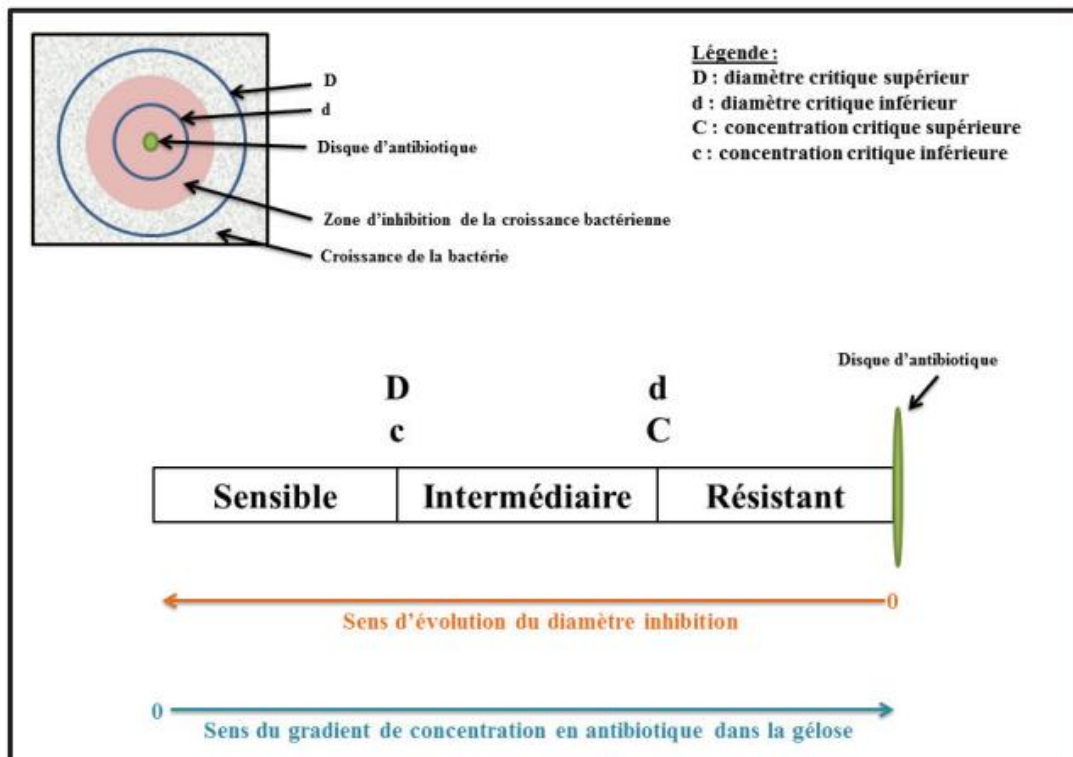


Figure 2 : Interprétation du résultat d'un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé (Clémence Boireau, 2019)

3. RESISTANCE NATURELLE VS. RESISTANCE ACQUISE

On oppose habituellement la résistance naturelle et la résistance acquise. (4)

La résistance naturelle correspond à la capacité pour toutes les souches d'une même espèce bactérienne donnée à survivre à la présence d'un antibiotique.

Elle constitue alors une caractéristique intrinsèque de l'espèce bactérienne. Cette résistance a pour support le chromosome. Elle est transmise à la descendance mais difficilement transmissible entre bactéries d'une même espèce ou non. (7)

C'est la résistance naturelle des bactéries qui permet de définir le spectre d'activité d'un antibiotique comme l'ensemble des bactéries qui y sont sensibles. (8)

La résistance acquise, en revanche, concerne uniquement certaines souches d'une espèce bactérienne donnée. (8) Cette résistance n'est donc plus un caractère intrinsèque à l'espèce, mais un caractère propre à chaque souche. Une ou plusieurs souches naturellement sensibles à un antibiotique deviennent subitement résistantes. Elle peut apparaître à la suite d'une mutation chromosomique, ou bien par des mécanismes de transfert de gènes de résistance.

Dans le cas d'une mutation chromosomique, la résistance acquise ne confère la résistance qu'à un antibiotique ou à une seule famille d'antibiotiques. C'est un phénomène ponctuel permettant de contourner les effets délétères de l'antibiotique.

Les mutations chromosomiques peuvent être spontanées ou induites : (8)

- Une mutation spontanée est une modification subite de l'information génétique qui se produit rarement et en l'absence de tout stimulus.
- Une mutation induite correspond à l'adaptation de la bactérie à un milieu qui lui est défavorable, comme par exemple la présence d'un antibiotique.

En revanche, dans le cas d'un transfert de résistance, le matériel génétique peut être le vecteur de plusieurs gènes de résistance et conduire à une perte de sensibilité vis-à-vis de plusieurs antibiotiques ou plusieurs familles d'antibiotiques. Ce mécanisme est le plus courant. Il existe différentes stratégies de transfert horizontal de gènes : (7–11) (Figure 3)

○ La conjugaison :

Ce mode de transfert correspond au passage d'un fragment d'ADN d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice par un processus requérant un contact cellulaire. L'ADN cédé est toujours plasmidique et le transfert s'effectue dans un seul sens. Il peut avoir lieu entre bactéries de la même espèce ou non d'où son efficacité. Il se déroule en trois phases : reconnaissance des bactéries par un facteur F, transfert du matériel génétique et enfin synthèse du brin complémentaire. Le pilus sexuel synthétisé par la bactérie donneuse permet le contact entre les deux bactéries.

La conjugaison est le moyen le plus courant de transmission de résistance.

○ La transformation :

La transformation est un mode de transfert au cours duquel un fragment d'ADN libre provenant d'une bactérie donneuse est introduit dans une bactérie receveuse, puis intégré dans celle-ci.

Ce processus est uniquement possible entre deux bactéries proches car une forte analogie des séquences nucléotidiques est nécessaire pour permettre la recombinaison. Les bactéries receveuses doivent être « compétentes », c'est-à-dire avoir la capacité d'intégrer à leur génome un génome étranger. C'est un état physiologique particulier lié à la synthèse de protéines particulières (nucléases, autolysines de la paroi, ...).

L'ADN provient cette fois-ci, non plus de plasmide mais de chromosome.

Le mécanisme de transformation est principalement observé en cas de stress environnemental.

○ La transduction :

La transduction est un mode de transfert au cours duquel un fragment d'ADN est transféré d'une bactérie donneuse vers une bactérie receveuse à l'aide d'un bactériophage qui sert de véhicule à l'information génétique.

Compte tenu de la spécificité des bactériophages, la transduction n'est possible que pour des bactéries appartenant à la même espèce. L'ADN échangé peut être chromosomique ou plasmidique.

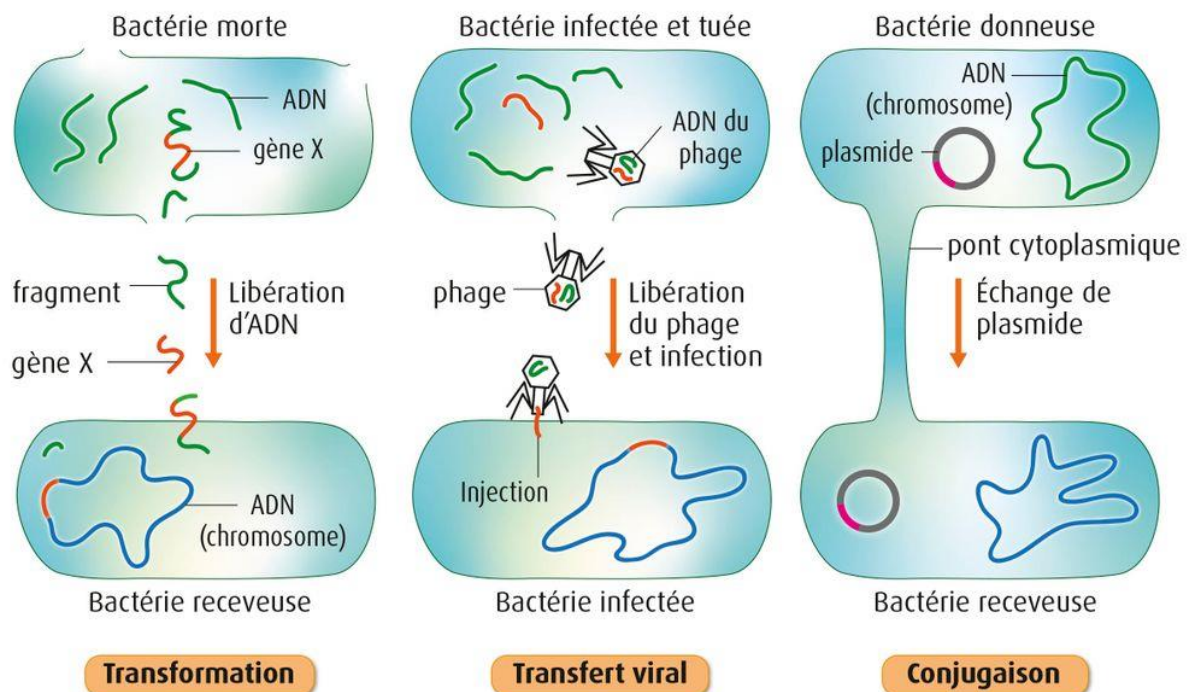


Figure 3 : Les différentes stratégies de transfert horizontal de gènes entre bactéries (Belin Education Manuel SVT, 2020)

Le transfert horizontal de gènes est omniprésent aujourd'hui et joue un rôle essentiel dans la diffusion de gènes de résistances entre bactéries.

Bien que les échanges de gènes aient lieu chez de nombreuses bactéries et archaeas, certains groupes de bactéries semblent disposer de mécanismes plus efficaces de transfert de gènes.

Les informations scientifiques disponibles permettent de classer aujourd'hui les bactéries en trois classes selon le risque de transfert de gènes : (12)

- Haut : il concerne les espèces bactériennes pour lesquelles des mécanismes hautement spécialisés en transfert de gènes ont été décrits : forte probabilité d'échange entre espèces non apparentées ou avec des souches virulentes. Dans cette catégorie, on retrouve les bactéries du genre *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, dont la plasticité génétique leur permet de s'adapter à de nombreux écosystèmes différents et d'être fréquemment vecteurs d'antibiorésistance, de la même manière que les entérobactéries courantes telles que *Escherichia coli* ou encore *Pseudomonas*.
- Moyen : on y retrouve les espèces bactériennes pour lesquelles des mécanismes de transfert de gènes entre espèces très proches ont été décrits. Les bactéries du genre *Lactococcus* font partie de cette classe de bactérie à risque modéré de transfert de gènes.
- Faible : les espèces bactériennes pour lesquelles aucun mécanisme de conjugaison à haute fréquence n'a été identifié. C'est par exemple le cas chez les bactéries du genre *Bacillus*.

4. LES MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LES BACTERIES

Les trois principaux mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques sont décrits ci-dessous. Ces derniers sont variés selon les espèces bactériennes. (1,6,7,9) (Figure 4)

a. MODIFICATION DE LA CIBLE DE L'ANTIBIOTIQUE

- Pour être efficace, l'antibiotique se lie à une structure de la bactérie (ribosome, paroi, ...). Une mutation au niveau de cette cible peut modifier l'affinité antibiotique-cible, et donc empêcher l'antibiotique de se fixer sur sa cible et d'entrer en action.

On retrouve ce mécanisme pour de nombreuses familles d'antibiotiques. Il est par exemple fréquent vis-à-vis des quinolones. Les antibiotiques appartenant à cette famille ont pour cible les topoisomérases de type 2 (ADN (acide désoxyribonucléique) gyrase et topoisomérase IV). Ces enzymes jouent un rôle essentiel dans la régulation de la conformation de l'ADN et dans son compactage lors des étapes de réplication et de transcription. Les quinolones interagissent avec le complexe ADN/ADN gyrase et forment un complexe ternaire ADN/ADN gyrase/quinolone. Les bactéries résistantes produisent alors une nouvelle protéine nommée Qnr, qui interfère dans le complexe ADN/ADN gyrase et empêche l'antibiotique de s'y fixer. Aussi, des mutations affectant directement l'ADN gyrase

peuvent affecter son affinité pour les quinolones et ainsi diminuer l'efficacité d'un traitement antibiotique. (13)

- Une modification quantitative de la cible de l'antibiotique peut aussi permettre à la bactérie de développer une résistance. En effet, en produisant davantage de macromolécules cibles de l'antibiotique, la bactérie arrive, malgré la présence de l'antibiotique, à maintenir une activité biologique suffisante.

C'est le cas de la résistance aux sulfamides et triméthoprime. Le triméthoprime inhibe l'activité de la dihydrofolate réductase, ce qui bloque la transformation de dihydrofolate en folate nécessaire pour la formation de thymidine. La synthèse de l'ADN est donc perturbée. Il a été constaté chez des bactéries résistantes au triméthoprime, une mutation au niveau du promoteur de la synthèse de la dihydrofolate réductase conduisant à une surproduction de cette enzyme. Ainsi, la bactérie contourne l'effet délétère du triméthoprime. Un mécanisme similaire est présent chez les bactéries résistantes au sulfaméthoxazole. (10)

- Enfin, la bactérie peut produire une copie de la cible de l'antibiotique. Cette copie sera similaire à la cible de l'antibiotique qui pourra alors s'y fixer, cependant, la bactérie n'y sera pas sensible.

b. MODIFICATION DE L'ANTIBIOTIQUE

Certaines bactéries peuvent produire une enzyme qui va modifier l'antibiotique lui-même, en changeant sa structure ou en le clivant, ce qui réduit ou annule son efficacité. C'est le principe du mécanisme de résistance aux bêta-lactamines via la production de bêta-lactamases. Ces molécules hydrolysent le cycle bêta-lactame des céphalosporines et pénicillines et détruisent par ce biais les propriétés chimiques de la molécule. L'antibiotique devient alors inactif.

Les scientifiques ont ainsi tenté de contourner ce phénomène en synthétisant des inhibiteurs des bêta-lactamases qu'ils ont associés aux pénicillines ou céphalosporines déjà existantes par exemple l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Ce mécanisme d'inactivation est le plus fréquent.

c. MODIFICATION DE LA QUANTITE D'ANTIBIOTIQUES

Les stratégies de modification de quantité d'antibiotiques incluent la diminution de sa pénétration dans la cellule et l'augmentation de son excrétion.

- L'efflux des antibiotiques :

En synthétisant un système de pompage actif hors de la cellule, la bactérie permet l'efflux de molécules antibiotiques avant qu'elles n'aient pu agir. Ce mécanisme est cependant coûteux en énergie pour la bactérie.

Ce processus de résistance est observé chez *Pseudomonas aeruginosa* responsable de nombreuses infections nosocomiales. La protéine d'efflux MexAB-OprM est réprimée en temps normal, mais une mutation sur le promoteur mexT provoque son activation. Chez les bactéries mutées, la présence de protéines d'efflux permettra l'évacuation des potentielles

béta-lactamines. L'antibiotique ne pourra donc plus atteindre sa cible et deviendra inactif. (10)

- La réduction de la perméabilité membranaire :

La porte d'entrée des antibiotiques dans la cellule a lieu principalement par l'intermédiaire de porines (petites protéines spécifiques qui forment des canaux). Certaines bactéries ont la capacité de diminuer l'expression de ces porines, ce qui réduit les possibilités pour l'antibiotique de rentrer dans la cellule et d'exercer son effet.

Ce mécanisme n'est pas le plus efficace : en effet, une plus forte concentration d'antibiotiques permet de contrecarrer la diminution de perméabilité de la membrane. Chez *Pseudomonas aeruginosa* par exemple, l'altération qualitative ou quantitative de la porine OprD est la principale responsable de sa résistance aux carbapénèmes. Cette dégradation résulte de la répression ou de l'inactivation du gène *oprD* par mutation. (14)

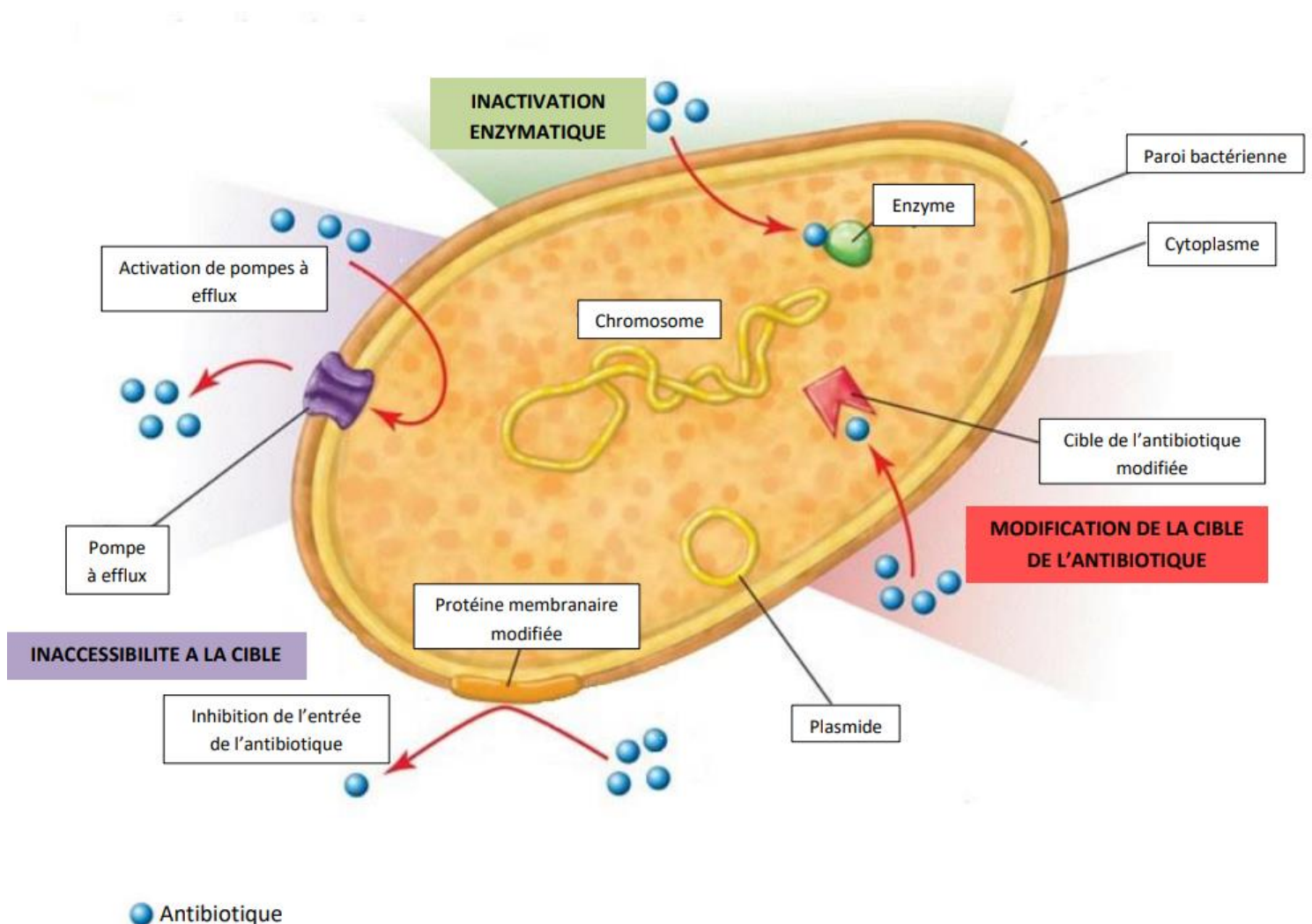


Figure 4 : Exemples des mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques (Encyclopedia Britannica, 2009)

5. NOTION DE RESISTANCE CROISEE, MULTIRESISTANCE, CO-RESISTANCE

Une bactérie est dite multirésistante (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elle n'est plus sensible qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique. En pratique, une bactérie est dite multirésistante lorsqu'elle présente une résistance à plus de trois familles d'antibiotiques. (15)

Les antibiotiques forment un ensemble de molécules actives contre les bactéries et ordonnées en différentes familles. Chaque classe d'antibiotique possède un mode d'action et une structure similaire.

Par conséquent, la résistance à un antibiotique peut s'étendre à toute la classe si la cible et le mécanisme sont similaires. C'est la résistance croisée.

Elle peut aussi concerner des familles d'antibiotiques différentes si la cible de l'antibiotique est la même ou le mécanisme de résistance peu spécifique, (11,12) c'est la résistance associée.

Lorsque différents gènes de résistance se situent sur un même élément génétique mobile (plasmide, transposon, intégron), on parle de co-résistance aux antibiotiques. Ainsi, lors d'un transfert horizontal de gènes, l'acquisition d'un gène de résistance à une famille d'antibiotiques sera accompagnée de l'acquisition d'autres résistances correspondantes aux gènes liés.

Le transfert de telles résistances s'effectue « en bloc ». Les gènes associés dans ces structures peuvent concerner la résistance aux antibiotiques mais aussi d'autres propriétés comme l'adaptation à certains facteurs de stress, la résistance aux métaux lourds. Ainsi, des conditions autres que la présence d'un antibiotique peuvent favoriser la sélection de gènes.(11,12)

6. L'ANTIBIORESISTANCE A PLUSIEURS ECHELLES

Un grand nombre de mécanismes épidémiologiques, pharmacologiques, biologiques et écologiques, interviennent à différentes échelles dans la sélection de l'antibiorésistance et dans son évolution. (11) (Tableau 1).

a. LE GENE

Toute cellule bactérienne est constituée d'un certain nombre de gènes permettant la conservation et l'expression de l'information génétique et le fonctionnement cellulaire.

Les antimicrobiens ont pour cible des protéines codées par ces gènes. Une absence de ces protéines-cibles aboutit donc à une résistance dite naturelle, résistance qui peut aussi se traduire par la présence de gènes codant pour des structures protégeant la bactérie contre un antibiotique (paroi, ribosomes, pompes à efflux, ...)

Cet ensemble de gènes responsables de résistance naturelle compose le résistome intrinsèque de la bactérie, et représentent environ 3% du génome total.

D'autre part, chez une espèce bactérienne sensible, on parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs mutations aléatoires conduisent à l'arrêt de l'expression d'un gène ou à la modification de propriétés biochimiques de protéines synthétisées. La mutation conduit alors à la résistance à une famille d'antibiotiques. La bactérie mutée sera donc avantagée en présence de l'antibiotique par rapport aux bactéries sauvages. Cependant, cette mutation pourra aussi engendrer un coût biologique à la bactérie, réduisant sa capacité de multiplication. (11)

b. LES SUPPORTS GENETIQUES

Différents éléments génétiques peuvent servir de support à un ou plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques, comme le chromosome, les plasmides, transposons, cassettes génétiques ou encore les bactériophages.

Des fragments chromosomiques peuvent se transmettre entre bactéries en phase de compétence lors de transformations bactériennes.

Les résistances plasmidiques représentent le mécanisme de résistance le plus répandu et concernent plus de 80% des résistances acquises. Les plasmides sont transmissibles via des phénomènes de transduction par bactériophages, ou grâce à la conjugaison. (11) Depuis leur découverte chez les entérobactéries, la présence de plasmides de résistance a été démontrée chez la plupart des espèces bactériennes d'intérêt en médecine humaine et vétérinaire. De nombreuses entérobactéries telles que *Pasteurella*, *Bordetella*, des bacilles à Gram positif comme *Clostridium perfringens* ou encore des cocci tels que les *Staphylocoques* et les *Streptocoques* présentent dans leur génome des plasmides leur conférant une résistance.

c. BACTERIES ET ESPECES BACTERIENNES

Comme évoqué dans les parties précédentes, on distingue la résistance naturelle de la résistance acquise aux antibiotiques. Alors que la résistance naturelle est portée par un chromosome et se transmet verticalement lors de la division cellulaire, la résistance acquise peut avoir comme support le chromosome ou le plasmide et se transmettre de manière verticale ou horizontale.

Les transferts horizontaux de gènes sont la principale voie d'échange de matériel génétique entre espèces bactériennes. Si le matériel génétique transmis code pour une résistance aux antibiotiques, alors la bactérie receveuse devient à son tour résistante. Différentes stratégies de transfert horizontal existent (conjugaison, transformation, transduction). Par ces différents mécanismes, des caractères de résistance aux antibiotiques peuvent être transmis d'une bactérie à une autre ou même d'une espèce bactérienne à l'autre. La conjugaison, au contraire de la transduction, n'est pas spécifique d'espèce et est donc largement impliquée dans la transmission de la résistance aux antibiotiques entre espèces bactériennes.

Le transfert vertical au contraire concerne les éléments génétiques chromosomiques et permet uniquement une transmission du patrimoine génétique d'une génération à une autre de bactérie.

d. LE MICROBIOTE ET SON HÔTE

Le microbiote est un ensemble de micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons, ...) dits commensaux, qui vivent ensemble dans un environnement spécifique. Différents microbiotes sont présents dans un organisme humain ou animal, tel que le microbiote de la bouche, de la peau, du vagin, ... (11)

C'est le microbiote intestinal qui abrite la plus grande population de micro-organismes. Sa composition évolue tout au long de la vie, sous l'influence de divers facteurs comme l'alimentation, l'environnement mais aussi les traitements antibiotiques administrés. Les molécules antibiotiques administrées par voie orale, ou par voie parentérale et avec excrétion par voie digestive peuvent perturber sa composition. Selon le spectre de la molécule utilisée, les espèces bactériennes impliquées ainsi que la pression de sélection exercée ne seront pas les mêmes. Le contact avec l'antibiotique peut favoriser la survie et la multiplication de souches bactériennes résistantes dans un microbiote donné, au détriment des souches sensibles qui seront éliminées. (11)

Une étude démontre ainsi que l'administration par voie orale de colistine et tétracyclines chez des porcelets sevrés augmente le niveau d'antibiorésistance des entérobactéries du microbiote. Chez les porcelets traités, le taux de résistance d'*Escherichia coli* à la tétracycline passe de 26,3% avant le début du traitement à 82,6% après le quatrième jour. Chez le lot témoin, ce même pourcentage est stable et varie entre 23 et 26%.

La même tendance est observée concernant la résistance à la colistine.

L'administration de traitements par voie orale conduit donc à une exposition digestive massive aux antibiotiques et favorise l'émergence de résistances dans le microbiote. (16)

e. LA POPULATION

Différentes modalités d'élevage existent selon l'espèce animale, la région, l'objectif attendu, et chaque méthode d'élevage implique une utilisation différente des molécules antibiotiques.

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte concernant l'impact potentiel d'usage des antibiotiques sur le développement de bactéries résistantes. Le type de traitement (individuel, collectif), la taille de la population exposée et non exposée en cas de traitement collectif, les contacts et modes de contacts (direct, indirect) entre animaux, la modalité d'administration (entérale, parentérale) sont autant de paramètres qui impactent l'apparition et la transmission éventuelle de bactéries résistantes dans l'élevage et l'environnement.

Aussi, au sein d'une population animale, il est important de considérer le mode d'élimination des antibiotiques administrés. Selon la molécule utilisée, l'élimination pourra avoir lieu via les lisiers ou autres effluents d'élevage, via les produits animaux destinés à la consommation humaine (lait, œufs, viande).

La fixation de temps d'attente lors de traitements antibiotiques d'un animal producteur de denrées permet d'assurer la sécurité du consommateur, d'éviter la dissémination de bactéries résistantes ou non, et d'assurer une bonne gestion des effluents d'élevage qui devrait permettre d'éviter leur dissémination dans l'environnement, l'eau, les sols.

D'autre part, les types et modalités de contact seront aussi à prendre en compte dans le transfert potentiel de bactéries résistantes entre l'animal et l'Homme. Ceci fait référence aux mesures de biosécurité de l'élevage, à l'hygiène globale des locaux, à la protection contre d'éventuels vecteurs (rats, insectes, oiseaux), ...

Enfin, au sein de la population humaine, il s'agit d'évoquer la gestion des effluents après un traitement antibiotique pour éviter la dissémination de bactéries en milieux de soins, notamment à l'hôpital selon les modalités d'utilisation (règles d'hygiène, fréquence et types de contacts entre personnel soignant et malades, procédures de stérilisation, ...). (11)

Tableau 1 : Les mécanismes identifiés aux différents niveaux d'échelle, contribuant à l'émergence, la transmission et la sélection de la résistance aux antibiotiques (D'après le Rapport de l'ANSES, 2014)

Niveau d'échelle	Description du niveau	Mode de transmission des résistances aux antibiotiques	Facteurs de sélection des résistances aux antibiotiques
Gène	Taille Mutations Fonction dans la cellule Nombre de copies	Support génétique	Fonction (résistance) Gain et coût biologique
Support génétique	Chromosome Plasmides Éléments mobiles	Reproduction Conjugaison Transformation Transduction	Gain et coût biologique pour la cellule Environnement génétique Présence d'autres gènes susceptibles d'être sélectionnés
Bactérie	Génome Phénotype exprimé	Reproduction Conjugaison Transformation Transduction	Sensibilité Vitesse de croissance de la souche en fonction de l'environnement
Microbiote	Population bactérienne au sein de différents sites sur l'hôte : intestin, peau, muqueuses, fèces, phanères, ...	Diversité, densité, proximité des souches bactériennes	Compétition au sein des niches écologiques Environnement biochimique

Hôte	Espèce animale	Etat de santé Nature des soins	Traitement individuel (nature, dose, durée) Réponse immunitaire, infection Effet de barrière
Population	Elevage Cliniques vétérinaires Communauté humaine Hôpitaux Centres de soin	Introduction d'animaux Modes d'élevage Contacts inter-population Transmission verticale	Biosécurité Hygiène Fréquence des expositions aux antibiotiques (traitements, résidus)
Inter-populations	Alimentation animale Organisation des élevages Abattoir, laiterie, centres de conditionnement, transformation Aliment Eau potable	Contacts inter-populations Partage d'environnement Commerce Transport	Biosécurité Hygiène Génétique Fréquence et durée des interrelations
Environnement	Plantes, sols, eau, faune Vie sauvage Nuisibles, insectes	Circulation de l'eau Voie de migration Vent, épandages	Facteurs physico-chimiques

7. UNE RESISTANCE ACCRUE GRACE A DES STRUCTURES SPECIFIQUES

a. BACTERIES ET BIOFILMS

Un biofilm est un agrégat structuré de micro-organismes enrobés d'une matrice complexe composée d'exopolymères et adhérant à une surface (biotique ou abiotique).

La formation d'un biofilm a lieu en réponse à des signaux extracellulaires produits par des bactéries ou directement présents dans l'environnement. (17)

Les cellules du biofilm diffèrent de leurs homologues planctoniques en plusieurs points : elles sont capables d'exprimer un phénotype qui leur est propre, et affichent une résistance accrue aux traitements antibiotiques. En effet, il a été constaté que, lorsque des micro-organismes forment des biofilms, ils deviennent moins sensibles aux agents antimicrobiens. Les concentrations d'antibiotiques nécessaires pour inhiber la croissance bactérienne y est 10 à 1000 fois plus élevée que les concentrations inhibant les mêmes souches libres. (18–20)

Plusieurs explications ont été proposées pour justifier ce phénomène.

Premièrement, la composition interne du biofilm n'est pas homogène sur toute la structure. En effet, il est important de noter la présence de gradients chimiques : les nutriments et l'oxygène sont abondants pour les cellules situées en périphérie alors que l'environnement des bactéries des couches plus profondes est pauvre en nutriments et riche en déchets métaboliques. (Figure 5)

L'émergence de résistances aux biocides peut ainsi être favorisée par le stress oxydant présent dans cet environnement complexe qu'est le biofilm, en particulier dans les couches les plus profondes.

De manière générale, la forte densité de cellules, la présence d'une matrice d'exopolymères et les conditions de vie difficiles sont autant de facteurs favorisant l'échange de matériel génétique. (21,22)

Aussi, la présence d'une matrice d'exopolymères enrobant les cellules du biofilm peut contribuer à limiter la diffusion des substances en liant les antimicrobiens. Cela fournira une résistance accrue des bactéries du biofilm contre les grosses molécules, et dans une moindre mesure, contre les plus petites (peptides antimicrobiens, défensines). Les exopolysaccharides chargés négativement semblent particulièrement efficace pour empêcher la diffusion des antibiotiques aminoglycosides chargés positivement. (20)

Un biofilm est composé de bactéries dans un large éventail d'états de croissance : on peut y retrouver des cellules en état de croissance rapide comme des cellules en absence de croissance. Cette particularité serait protectrice car la sensibilité aux antimicrobiens est directement liée à la vitesse de croissance d'une cellule : les cellules en phase stationnaire sont beaucoup plus résistantes que les cellules en division rapide. Certains antibiotiques ont même une exigence absolue pour les cellules en croissance afin d'exercer leur effet. Ce mécanisme contribue sûrement à la protection du biofilm contre la destruction par ces agents, notamment les antibiotiques, qui ciblent la synthèse macromoléculaire. (20)

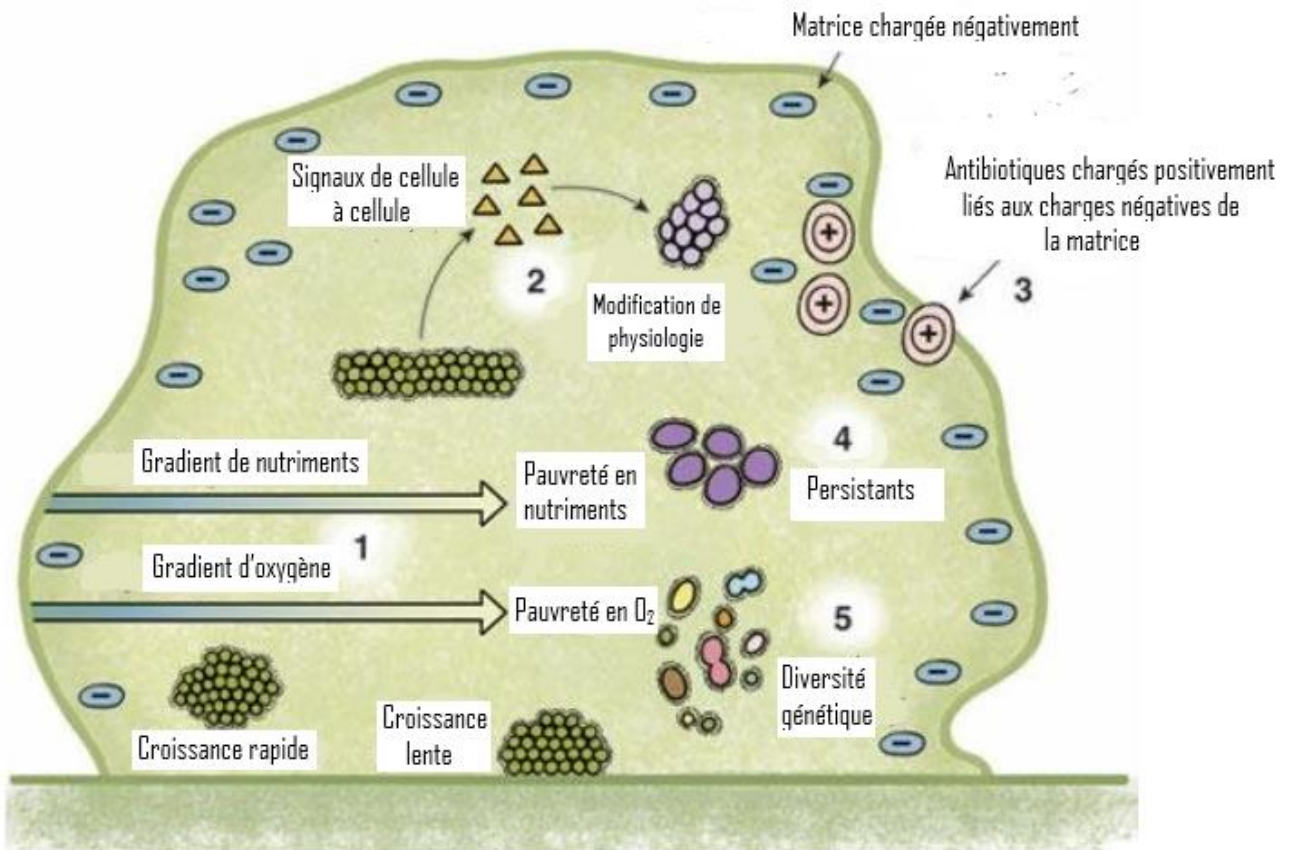


Figure 5 : Représentation schématique de la structure du biofilm, d'après Xochitl Dominguez Benetton, 2007.

L'une des hypothèses les plus récentes pour expliquer la sensibilité réduite aux antimicrobiens des biofilms fait référence aux « persistants ».

Il a été démontré dans un certain nombre d'espèces bactériennes, qu'une petite population du biofilm peut entrer dans un statut hautement protégé appelé persistant. Cet état permet une résistance spectaculaire, bien supérieure aux autres cellules du biofilm. Ces bactéries ne sont pas des mutants génétiques mais des variants phénotypiques. Ce sont des cellules que l'on suppose être différenciées dans un état inactif. Les persistants peuvent survivre même à des concentrations élevées d'antibiotiques pendant une durée prolongée. Elles représenteraient 0,1 à 10% de la population totale d'un biofilm. (19)

Une étude a montré qu'après un traitement antibiotique de 24 heures en présence d'un biofilm, toutes les bactéries vivantes de surface ont été tuées, il ne reste que des persistants et des cellules mortes. Suite à ce traitement, la population de persistants s'agrandit progressivement et permet au biofilm de se reformer. Les persistants permettent donc une meilleure protection antimicrobienne dans un biofilm par rapport à des cellules planctoniques en croissance. (19)

La formation de biofilms semble donc permettre une meilleure résistance aux antimicrobiens, principalement grâce à la population de persistants capables de s'accumuler dans les régions où la croissance cellulaire est impossible.

b. BACTERIES INTRA-PROTOZAIRES

L'amibe et le micro-organisme, une relation symbiotique

Une stratégie originale permet à des bactéries de résister à la prédation par l'intermédiaire de protozoaires qui s'en nourrissent et en particulier d'amibes libres.

Les amibes libres sont des microorganismes unicellulaires eucaryotes présentes en abondance et en diversité dans l'environnement (sol, eau, air, muqueuse nasale, ...). (22)

La découverte de la possible infection des amibes par des bactéries remonte aux années 1980, avec l'apparition de la maladie du Légionnaire. Suite à plusieurs épidémies, des recherches ont permis d'identifier la présence de *Legionella pneumophila* à l'intérieur d'amibes *Acanthamoeba* notamment dans des réseaux d'eau. Un panel varié et conséquent d'autres interactions bactéries/amibes ont par la suite été retrouvées. Environ un quart des souches d'*Acanthamoeba* retrouvées dans l'environnement ou suite à des examens cliniques hébergent aujourd'hui un endosymbionte bactérien, d'où leur importance. (23)

Champignons, algues, bactéries servent de nourriture aux amibes libres. Elles réalisent la phagocytose et les phagolysosomes permettent la digestion. Cependant, certains micro-organismes sont désormais capables de survivre après internalisation dans les amibes, de croître puis de quitter leur hôte. (22)

Différentes stratégies peuvent être adoptées par les bactéries une fois internalisées : certaines bactéries vont lyser leur hôte amibien, d'autres vont se comporter comme des endosymbiontes avec une relation hôte parasite stable et durable.

La lyse amibienne est sous la dépendance de paramètres environnementaux comme la température, mais le mécanisme en lui-même est encore inconnu. (22)

Büchner définit le terme « endosymbionte » comme une « cohabitation régulée et harmonieuse de deux partenaires non apparentés, dont l'un vit dans le corps de l'autre ». Ici, la position intra-amibienne de la bactérie entre directement dans cette définition. (22)

Différents mécanismes peuvent être mis en place chez les bactéries pour survivre à la phagocytose : *Mycobacterium tuberculosis* inhibe la production par le phagosome de molécules anti-bactériennes, *Listeria monocytogenes* a la capacité de sortir du phagosome pour se retrouver dans le cytoplasme de la cellule phagocytaire, *Legionella pneumophila* transforme le phagosome en une vésicule favorable pour sa multiplication, ... (24)

L'amibe et la résistance aux antibiotiques

Les amibes participent à adapter les bactéries à la survie dans les macrophages et à sélectionner des traits de virulence.(22) En effet, la phagocytose amibienne s'apparente en de nombreux points à la phagocytose par des macrophages dans le système immunitaire : les bactéries résistantes aux amibes sont donc potentiellement aussi résistantes aux macrophages. La phagocytose amibienne peut ainsi représenter un « entraînement » pour

les bactéries pathogènes qui deviendront ensuite plus virulentes, car les caractères développés pour cette résistance favorisent ensuite la virulence vers les macrophages humains ou animaux. (24)

Aussi, les amibes peuvent servir de « bouclier » pour les bactéries internalisées et les protéger contre les agressions extérieures telles que les antibiotiques. Elles peuvent représenter un véritable « cheval de Troie » pour les organismes humains et animaux, produisant des vésicules remplies de bactéries résistantes dans les organismes vivants. (18) Une étude a ainsi testé l'activité de trois biocides contre des bactéries du genre *Legionella pneumophila* cultivées de manière intracellulaire dans *Acanthamoeba Polyphaga*. L'activité des trois biocides (polyhexaméthylène biguanide, benzisothiazolone, 5-chloro-N-méthylisothiazolone) a été considérablement réduite contre *Legionella pneumophila* lorsque ces bactéries étaient cultivées dans les amibes. Cette étude démontre la protection que confère la croissance intra-amibienne notamment sur la sensibilité aux biocides. (25)

D'autres parts, il semble aussi que les amibes représentent un lieu privilégié pour les échanges de matériel génétique, entre les différentes bactéries internalisées, mais aussi entre les bactéries et l'amibe elle-même.

Ces échanges ont été décrits en particulier pour *Legionella pneumophila* chez qui plusieurs gènes eucaryotes ont été retrouvés.(24) En effet, un travail de recherche a permis le séquençage de plusieurs génomes, dont la souche *Legionella drancourtii* et sa comparaison avec le génome d'une bactérie apparentée : *Parachlamydia acanthamoebae*. Ces deux bactéries sont considérées comme des bactéries résistantes aux amibes. Les études phylogénétiques ont permis de mettre en évidence sept transferts horizontaux de gènes potentiels entre ces deux bactéries, dont plus de la moitié coderaient pour des transporteurs et des mécanismes de résistance qui pourraient être particulièrement importants pour la survie de bactéries en présence de composés toxiques.

De nombreuses bactéries résistantes aux amibes présentent une taille de génome anormalement grande ce qui pourrait aussi être le résultat d'échanges de gènes avec d'autres bactéries au même mode de vie. (26)

Il est intéressant de noter que, en augmentant la proximité des organismes intra-amibiens, les amibes ont donc probablement un rôle majeur pour faciliter les échanges de gènes. L'apparition de transferts horizontaux de gènes entre les agents pathogènes intra-amibiens est importante à considérer, car elle peut jouer un rôle dans la sélection de bactéries résistantes à la fois aux amibes, aux anti-microbiens mais aussi aux cellules phagocytaires telles que les macrophages. (26)

8. ANTIBIORESISTANCE ET FITNESS BACTERIENNE

a. COUT BIOLOGIQUE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance d'une bactérie à une molécule antibiotique, que ce soit par acquisition d'un gène ou par mutation, est un évènement favorable puisque cela lui permet de persister malgré la présence de l'antimicrobien dans son environnement. (27) Cependant, en impliquant une synthèse de protéines à priori non essentielles, ces modifications génétiques peuvent aussi représenter un fardeau pour la bactérie. Ce fardeau est appelé coût

biologique et se traduit par une réduction de compétitivité ou fitness. Il s'évalue en l'absence de l'antibiotique et en comparant la croissance, la survie ou encore la virulence des souches résistantes avec les souches sensibles de la même espèce. (28)

b. MUTATIONS CHROMOSOMIQUES ET ELEMENTS GENETIQUES ACCESSOIRES

Il convient de distinguer séparément les coûts de la résistance liée aux mutations chromosomiques des résistances liées à des éléments génétiques accessoires.

- Mutations chromosomiques et fitness bactérienne :

La majorité des études montrent que la résistance liée à des mutations chromosomiques engendre un coût en termes de fitness bactérienne, mais des mutants sans coût mesurable ont aussi été décrits. (29) C'est le cas de la résistance à la streptomycine chez *Salmonella typhimurium* et d'autres bactéries entériques : une substitution de la lysine par l'arginine au 42^{ème} codon du gène *rpsL* ne cause pas de coût de croissance supplémentaire. (29) Si ce type de mutation de résistance « sans frais » est répandu cliniquement, cela pourrait générer des populations stables de bactéries résistantes même en l'absence d'antibiotiques.

- Eléments génétiques accessoires et fitness bactérienne :

Un certain nombre d'études rapporte de la même manière, un coût biologique lié à l'acquisition d'un plasmide de résistance. L'association entre le plasmide non conjugatif pACYC84 (codant pour la résistance à la tétracycline et au chloramphénicol) et l'aptitude d'*Escherichia coli* en l'absence d'antibiotique montre une réduction de l'aptitude bactérienne. (30) Autre exemple, plusieurs études concernant toujours une population d'*Escherichia coli* et différents petits plasmides (RSF2124 et ses dérivés, producteurs de colicine et résistants aux médicaments) démontrent que pour chaque plasmide testé, on constate une réduction du taux de croissance de la bactérie hôte (31,32). Cependant, les variations de coût selon les différentes combinaisons plasmide-hôte ne sont pas totalement connues. De plus, la plupart des études concernant le coût biologique d'un plasmide de résistance sont réalisées in vitro ce qui peut conduire à un résultat qui diffère in vivo.

c. REVERSION ET EVOLUTION COMPENSATOIRE

Une fois la résistance bactérienne à une molécule antibiotique acquise, et lorsque la pression de sélection liée à cet antibiotique a disparu, plusieurs stratégies sont envisageables pour la bactérie :

- Lorsque l'acquisition de la résistance n'implique pas de coût biologique, les mutants résistants peuvent, même en l'absence d'antibiotiques, se maintenir dans la population microbienne. (28)
- Lorsque la résistance implique une diminution de la fitness bactérienne soit une perte de compétitivité, deux possibilités peuvent être adoptées par les mutants pour perdurer dans la population :

- La réversion :

Elle implique un retour à la sensibilité des mutants résistants grâce à une mutation ponctuelle qui est l'inverse de la mutation ayant permis l'acquisition de la résistance. Cela nécessite un changement de paires de bases exact pour rétablir la séquence d'origine. Dans le cas de gènes de résistance portés par des plasmides ou transposons, la réversion a lieu si la bactérie se débarrasse de ces éléments génétiques accessoires.

Une réversion est un évènement très rare. Une étude montre que sur 81 lignées de *Salmonella typhimurium* présentant une résistance à la streptomycine, seules quatre lignées montrent un retour à la sensibilité par réversion. (28,33)

- La compensation par l'apparition de mutations compensatoires :

Les mutations compensatoires sont des mutations de second site qui permettent de diminuer le coût biologique lié à l'acquisition du déterminant de la résistance. Lorsque ces mutations ont lieu sur le même locus que le gène de résistance, on parle de mutation intragénique, sinon c'est une mutation extragénique. (28)

Certains mécanismes de compensation par ces mutations sont maintenant connus : par exemple, chez *Salmonella typhimurium* résistants à la streptomycine évoqué ci-dessus, les mutations sur le gène *rpsL* sont compensées par une mutation de deuxième site rétablissant l'efficacité et le taux de traduction au niveau du type sauvage. (34) Les bactéries restent résistantes à la streptomycine, mais s'adaptent à la charge physique du locus *rpsL* grâce à des mutations compensatoires sur d'autres loci.

Mycobacterium tuberculosis, quant à elle, devient résistante à l'isoniazide grâce à des mutations knock-out dans le gène *katG*, provoquant une perte d'activité catalase. Une mutation promoteur dans le gène *ahpC* a par ailleurs été isolée dans la plupart des isolats cliniques résistants, provoquant une augmentation du taux d'alkyloxyperoxydase réductase (AhpC). Cette surproduction d'AhpC permet ainsi de compenser l'absence de catalase chez les mutants et de diminuer le coût de la résistance. (35)

La compensation des coûts biologiques de la résistance par des mutations compensatoires est beaucoup plus fréquente que la réversion.

La base de la stratégie actuelle de lutte contre l'antibiorésistance promeut une utilisation réduite et raisonnée des molécules antibiotiques. Ce raisonnement suppose qu'en l'absence d'antibiotiques, les mutants résistants retrouvent une sensibilité par réversion ce qui est en réalité une stratégie plutôt rare.

B. L'ANTIBIORESISTANCE, UN PHENOMENE NATUREL ACCELERE PAR L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES

1. HISTOIRE DES ANTIBIOTIQUES ET DE L'ANTIBIORESISTANCE

Le premier antibiotique fut découvert par Alexander Fleming en 1929, qu'il mentionna dans son article publié dans le British Journal of Experimental Pathology. Puis le véritable usage d'antibiotiques en médecine vétérinaire et humaine n'a débuté qu'à partir des années 1940. Initialement utilisés uniquement dans le cadre de médecine préventive et curative, les

antibiotiques ont rapidement été intégrés dans les aliments pour animaux de rente en tant que facteurs de croissance.

A partir des années 1950, le nombre de molécules antibiotiques disponibles augmente autant que leur utilisation. Dans le même temps, les premières bactéries résistantes sont découvertes. La mise en évidence de plasmides porteurs de résistance ainsi que de leurs modalités de transmission commence à alerter la communauté scientifique.

Entre les années 1970 et 1980, l'existence de supports génétiques mobiles tels que les transposons, les intégrons, facilitant les transferts de résistance chez les bactéries, attire l'attention sur de réels risques liés à la propagation de l'antibiorésistance.

Depuis les années 1990, la prise de conscience du risque s'accroît régulièrement.

A compter du 1^{er} janvier 2006, l'Union Européenne interdit l'usage d'antibiotiques en tant que facteurs de croissance chez les animaux de rente, compte tenu de leur rôle dans le développement de résistances. Ce type d'interdiction n'est cependant valable qu'en Union Européenne et certains grands pays comme les Etats Unis tolèrent encore ces pratiques. De nombreux réseaux de suivis de l'usage des antibiotiques et de l'antibiorésistance sont alors mis en place progressivement en Europe. Ces outils sont aujourd'hui essentiels pour évaluer les liens potentiels entre l'usage des molécules antimicrobiennes et l'apparition et la propagation de résistances bactériennes. (2,11)



Figure 6 : Frise chronologique : de la consommation d'antibiotiques à l'impasse thérapeutique (Santé Publique France, 2022)

En parallèle de cette prise de conscience progressive sur la nécessité du bon usage des antibiotiques, des recherches concernant l'origine de l'antibiorésistance sont entreprises. Un article de D'Costa et al. publié en 2011 dans le journal scientifique « Nature » apporte les preuves de l'origine ancestrale de l'antibiorésistance. Une analyse métagénomique de fragments d'ADN isolés de sédiments du perligosol Beringien vieux de 30 000 ans a ainsi permis d'identifier un panel très diversifié de gènes codant pour des déterminants de résistance aux antibiotiques tels que les bêta-lactamines, les tétracyclines ou encore les glycopeptides. Des études structurales poussées ont confirmé les similitudes entre ces gènes vieux de 30 000 ans et les gènes de résistance retrouvés actuellement. Les résultats de cette étude concluent de manière formelle que la résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel et antérieur à la pression sélective exercée par l'utilisation de molécules antibiotiques. (36)

2. CONTEXTE D'USAGE DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'ANIMAL

En médecine vétérinaire, la consommation d'antimicrobiens en France est suivie grâce à une mesure qui impose à chaque titulaire d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'une substance contenant des antibiotiques, de déclarer ses ventes annuelles. Il doit aussi fournir une estimation de la proportion de ventes pour chacune des espèces cibles du médicament. Ces chiffres recueillis sur une année fournissent un aperçu exhaustif de la consommation annuelle de chaque antibiotique en France. (37)

D'autres parts, les données publiées par Agreste pour les animaux de production, par la FACCO (Chambre syndicale des fabricants d'aliments pour chiens, chats, oiseaux et autres animaux familiers) pour les animaux de compagnie, par l'IFCE (Institut français du cheval et de l'équitation) pour les équidés permettent d'évaluer les biomasses d'animaux susceptibles de recevoir un traitement antibiotique et ainsi de calculer des indices d'exposition.(37)

En médecine humaine, la surveillance de la consommation en antibiotiques dans les établissements de santé est déléguée à Santé publique France et plus précisément à la mission SPARES (Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé). Chaque établissement de santé, peut, s'il le souhaite, participer à cette surveillance basée sur le volontariat. Les quantités d'antibiotiques sont exprimées en nombre de doses définies journalières pour 1 000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH).

En médecine de ville et en EHPAD (Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes), Santé publique France publie deux indicateurs à partir des données générées par la caisse nationale d'assurance maladie : la consommation d'antibiotiques exprimée en doses définies journalières (DDJ), et le nombre de prescriptions d'antibiotiques. Ces deux indicateurs permettent de suivre l'évolution de la consommation d'antibiotiques en médecine de ville en France. (38)

a. VUE GLOBALE DE L'EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE ET HUMAINE

▪ En médecine vétérinaire

Au total, en médecine vétérinaire, 415 tonnes de molécules antibiotiques ont été vendues en 2020.

Cette consommation a diminué de 2,7% par rapport à 2019 et de 54,8% par rapport à l'année 1999. (37)

Un indicateur nommé ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) a été mis en place pour estimer l'exposition animale aux antibiotiques. Il correspond en fait au rapport entre le poids vif traité et la biomasse animale en France. (37)

En 2020, les lapins, les chiens et chats, et les porcs sont les filières les plus exposées aux antibiotiques avec un ALEA respectif de 1,910, 0,659 et 0,491. (37)

C'est pour les prémélanges médicamenteux que l'exposition a connu sa plus forte diminution en 10 ans avec une baisse de 74,4%. Cette baisse a été moindre concernant les composés à administrer par voie orale (-54,2%) et les spécialités injectables (-10,7%). (37) Aujourd'hui, la voie d'administration privilégiée en médecine vétérinaire toutes filières confondues est la voie injectable (46,54% des administrations), suivie par la voie orale (41,58% des administrations). (37)

- En médecine humaine

En 2019 en France, 772 tonnes d'antibiotiques ont été vendus à destination de la santé humaine. Parmi ces ventes, 93% des antibiotiques étaient destinés à une médecine de ville et les 7% restants à une utilisation hospitalière (39).

En ville, la consommation d'antibiotiques enregistre une légère diminution depuis 2016, après s'être stabilisée sur ces dix dernières années.

La dose définie journalière correspond à la dose d'entretien moyenne par jour pour un médicament utilisé pour son indication principale chez l'adulte. (40). Entre 2009 et 2019, on note une baisse d'exposition de 7,4% avec une dose définie journalière (DDJ) qui est passée de 25,2 à 23,3 pour 1000 personnes et par jour.

En établissements de santé, entre 2012 et 2015, la consommation d'antibiotiques a augmenté de 1,9% pour ensuite décliner de 9,6% jusqu'en 2020. (41)

En 2020, 1752 établissements de santé ont participé à la surveillance. La consommation globale était alors de 286 DDJ pour 1000 journées d'hospitalisations (JH). (41)

Bien évidemment, la quantité et la nature des antibiotiques consommés dépendent du type de service d'hospitalisation : elle est ainsi deux à trois fois plus élevée en réanimation ou en service de maladies infectieuses qu'en chirurgie ou médecine par exemple. (41)

b. UTILISATION COMPARATIVE DES DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

- En médecine vétérinaire

En 2020, cinq familles d'antibiotiques représentaient 89% du tonnage d'antibiotiques vendus en filières animales. Il s'agit des tétracyclines, des sulfamides, des pénicillines, des aminoglycosides et des macrolides. (37)

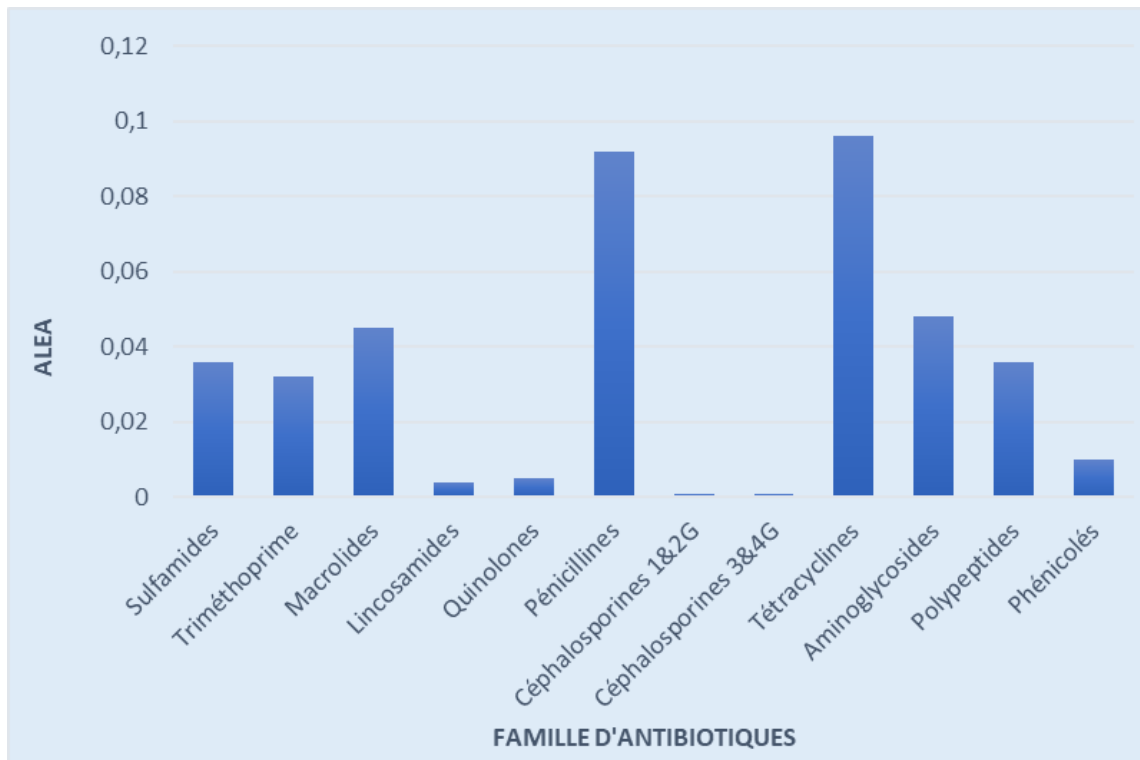


Figure 7 : Présentation de l’ALEA toutes filières animales confondues en 2020 pour chaque famille d’antibiotiques (Rapport annuel de l’anses sur la surveillance des ventes de médicaments vétérinaires, 2021)

Concernant les antibiotiques d’importance critique, ils représentent aujourd’hui 0,2% de ce tonnage. Leur utilisation a largement diminué ces dernières années suite aux différents plans d’action nationaux et internationaux. (37)

Entre 2013 et 2020, toutes filières et voies d’administration confondues, l’utilisation de fluoroquinolones et de céphalosporines a diminué respectivement de 87,3% et 94,3%.

Les bovins représentent la filière la plus consommatrice d’antibiotiques critiques (fluoroquinolones et céphalosporines de troisième et quatrième génération). (37)

Concernant la colistine, son usage a aussi diminué drastiquement ces dernières années (moins 74,6% depuis 2011). Aujourd’hui, trois espèces animales sont les principales consommatrices : les volailles, les porcs et les bovins. (37)

- En médecine humaine

- Médecine de ville

En 2020, en médecine humaine de ville, les pénicillines représentent la famille la plus utilisée avec 54,0% de la consommation totale, suivie par les tétracyclines (14,5%), les macrolides (12,8%), les quinolones (5,3%) et les autres bêta-lactamines (céphalosporines, carbapénèmes : 4,9%). (42)

C’est l’amoxicilline qui est la molécule la plus consommée.

L’assurance maladie qui suit le nombre de prescriptions d’antibiotiques en France note une diminution de plus en plus marquée concernant les molécules particulièrement génératrices

de résistances (en particulier les céphalosporines de troisième et quatrième génération et les fluoroquinolones) : moins 2,2 prescriptions pour 100 personnes par rapport à 2018. Entre 2010 et 2019, les prescriptions ont décliné pour toutes les familles d'antibiotiques sauf les pénicillines spectre large dont la consommation a augmenté de 5% par an en moyenne. La moindre utilisation de quinolones et céphalosporines semble avoir été compensée par une large augmentation d'exposition à l'amoxicilline, ce qui peut expliquer la hausse d'exposition globale aux pénicillines (42)

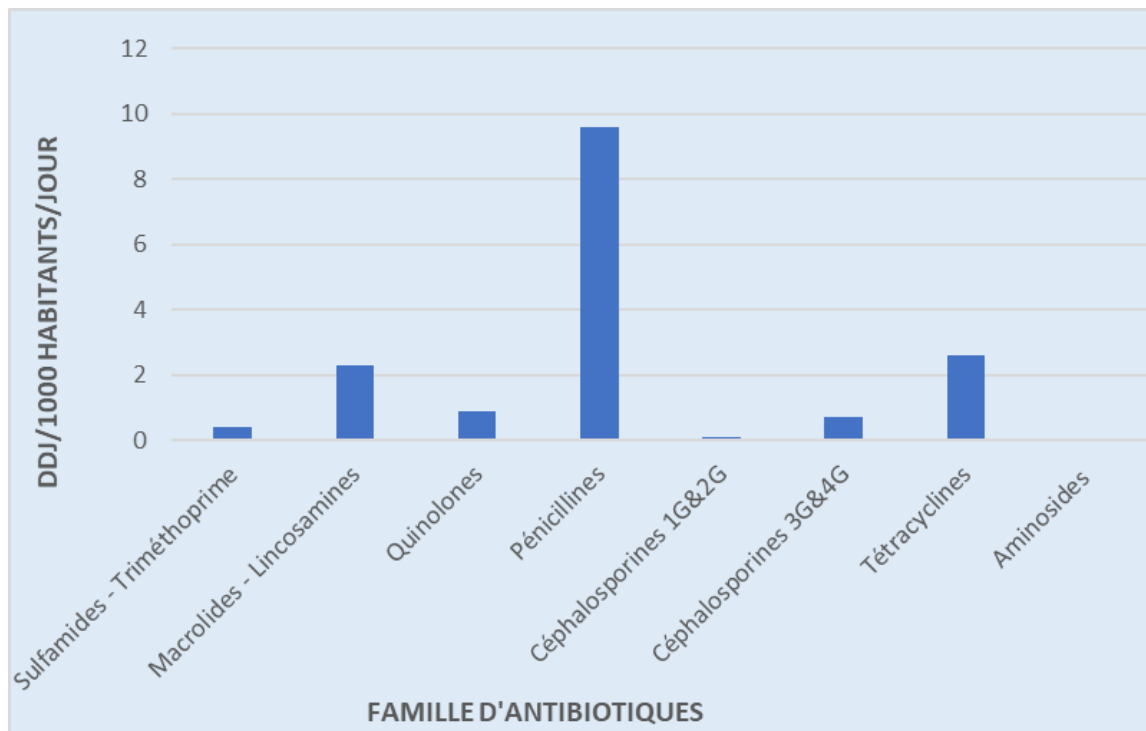


Figure 8 : Présentation de la dose définie journalière pour 1 000 habitants par jour en 2020 pour chaque famille d'antibiotiques en médecine de ville (Données de Santé Publique France, 2020).

- Etablissements de santé

Les antibiotiques les plus consommés en 2020 dans les établissements de santé sont l'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique, de la même manière qu'en médecine de ville.

Les évolutions d'exposition doivent être mises en lien avec la diffusion de programmes de recommandations, les modalités et difficultés d'approvisionnement, les évolutions épidémiologiques. (41)

Après une augmentation régulière de la consommation de C3G et C4G jusqu'en 2015, on observe une stabilisation sur ces dernières années. L'évolution est cependant différente selon la molécule antibiotique considérée. Par exemple, après la publication d'un rapport ATB-Raisin appelant à la baisse d'utilisation de la ceftriaxone, on a observé une augmentation d'utilisation de céfotaxime au détriment de la ceftriaxone. (41)

De même, une diminution de consommation des fluoroquinolones ces dernières années fait suite aux différentes campagnes de lutte contre les antibiotiques critiques. La moindre consommation d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique au profit de l'amoxicilline seule va dans le même sens. (41)

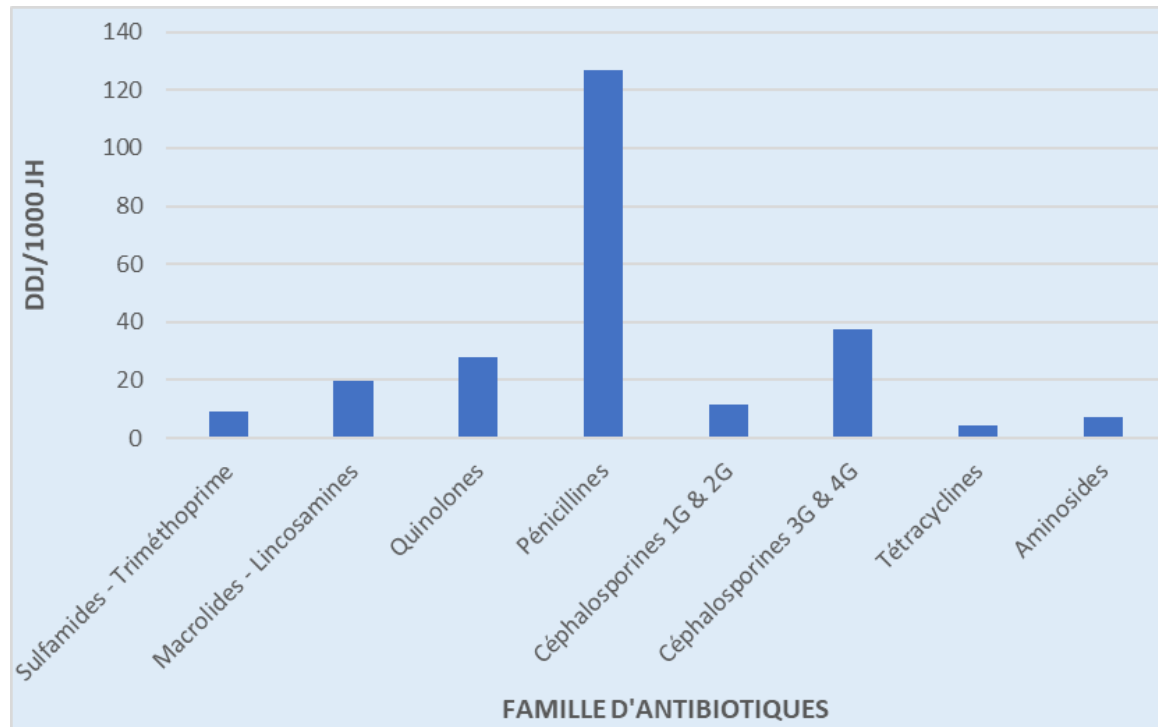


Figure 9 : Présentation de la dose définie journalière pour 1000 journées d'hospitalisation en 2020 pour chaque famille d'antibiotiques en établissements de santé (Données de la mission SPARES, 2020)

3. L'ANTIBIORESISTANCE, UN MECANISME INFLUENCE PAR PLUSIEURS FACTEURS

La question du mésusage des antibiotiques se pose depuis plusieurs années. L'usage inadapté ou excessif des antibiotiques associé à de mauvaises pratiques de prévention et de lutte contre les infections contribuent à accélérer l'apparition et la diffusion de résistances.

a. LA DUREE DU TRAITEMENT

La durée de prescription moyenne en médecine humaine en France est de 9 jours. Raccourcir la durée des traitements prescrits est actuellement une piste de réflexion pour lutter contre l'antibiorésistance.

Les traitements prolongés induisent à la fois des risques pour l'individu et pour la collectivité. A l'échelle de l'individu, un traitement de longue durée augmente le risque de développement de résistance bactérienne, d'infections à *Clostridium difficile* et de dérèglement du microbiote (en particulier, le microbiote intestinal). D'un point de vue plus

global, un long traitement augmente la pression de sélection sur la population et ainsi la probabilité de développement de bactéries (multi)résistantes.

Plusieurs travaux de recherche étudient le lien entre l'apparition de bactéries résistantes dans la flore commensale et les modalités d'utilisation d'un traitement antibiotique, notamment la durée de prescription associée à un dosage plus ou moins élevé. (11) Une étude portant sur *Streptococcus pneumoniae*, principale cause de pneumonie, de méningite ou encore d'otites aiguës chez l'enfant a été menée. L'objectif était d'établir un lien entre l'isolement de *Streptococcus pneumoniae* résistants dans la flore rhino-pharyngée, et le traitement antibiotique d'enfants avec une molécule de la famille des bêta-lactamines. Ainsi, il a été montré qu'une faible dose quotidienne associée à une longue durée de traitement par un bêta-lactame oral sont les principaux facteurs de risques de portage de *Streptococcus pneumoniae* résistant chez les enfants. Le risque d'isolement de *Streptococcus pneumoniae* résistant est considérablement augmenté lorsque le traitement excède 5 jours. (43)

Une diminution de la durée globale des traitements antibiotiques peut avoir un effet significatif sur la consommation collective d'antibiotiques. Cette consommation étant le déterminant le plus important de la résistance, une durée de traitement plus courte peut aider à lutter contre l'émergence de résistance chez les bactéries. (44)

Les mêmes constatations sont faites en médecine vétérinaire. L'objectif est toujours dans un contexte de « One Health » de limiter au maximum la sélection de résistances par l'utilisation de molécules antibiotiques. Cela passe par la réduction globale des durées d'antibiothérapies habituellement prescrites.

Dans cette optique-là, l'usage de molécules à temps de demi-vie long devrait être questionné et repensé, quant à l'impact potentiel sur l'apparition de résistances. Le temps de demi-vie pourrait constituer un facteur favorisant de la sélection de résistances.

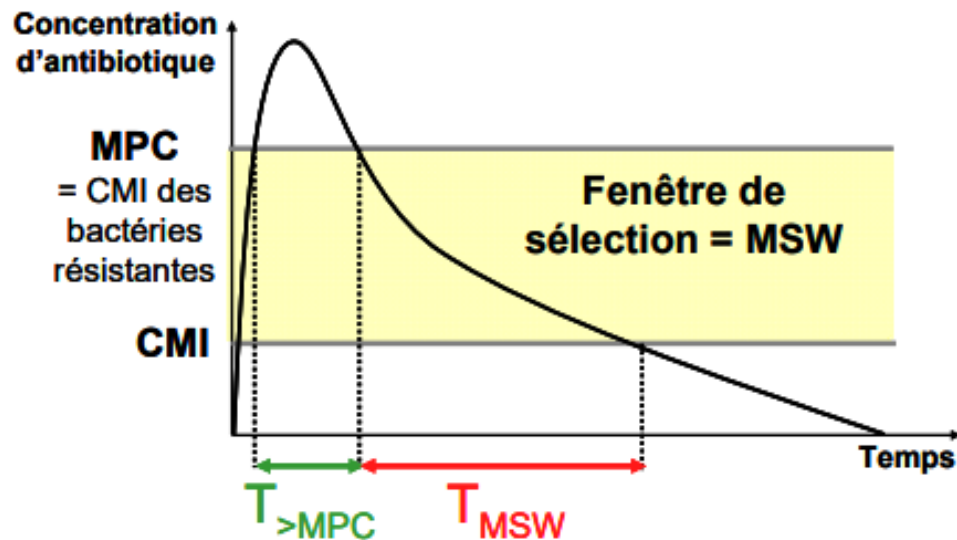
b. LA POSOLOGIE DE TRAITEMENT

Dans les années 1990, une hypothèse selon laquelle il existerait un intervalle de concentration d'antibiotiques dangereux qui favoriserait l'apparition de résistances voit le jour. Cet intervalle de concentration est appelé « fenêtre de sélection de mutants ». Cette hypothèse induit que, pour chaque couple antibiotique/bactérie, il existe une gamme de concentration d'antibiotiques précise dans laquelle l'émergence de résistances spontanées est plus courante. (45)

Cette fenêtre de sélection est délimitée par deux valeurs de concentrations d'antibiotiques :

- La valeur seuil inférieure correspond à la « concentration minimale inhibitrice » (CMI). La CMI est par définition la plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber toute croissance visible à l'œil nu de la souche bactérienne à étudier.
- La valeur plafond correspond à la « concentration prévenant les mutants » (CPM). La CPM correspond à la concentration d'antibiotiques qui permet d'inhiber la croissance de mutants résistants de premier niveau. La CPM est en fait la CMI des mutants de premier niveau. (45)

La notion de fenêtre de sélection peut s'appliquer dès lors que l'on considère une population bactérienne hétérogène avec une sous-population majoritaire sensible à un antibiotique et une sous-population mutante résistante.(11)



MPC : Concentration prévenant les mutants
CMI : Concentration minimale inhibitrice
T_{>MPC} : Temps passé au-dessus de la MPC
T_{MSW} : Temps passé à l'intérieur de la fenêtre de sélection de mutants

Figure 10 : La fenêtre de sélection de mutants (Anne-Sylvie Kesteman, 2009)

Lorsqu'une concentration d'antibiotiques se situant dans la fenêtre de sélection est imposée à une population, il y a réduction de la sous-population sauvage (puisque la concentration d'antibiotiques dépasse la CMI) mais conservation de la sous-population mutante résistante. (46)

Une étude de Firsov et al. compare l'effet de différents traitements antibiotiques à base de quinolones sur un isolat clinique de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Un modèle in vitro simulant la pharmacocinétique humaine est utilisé.

La dynamique des effets antistaphylococciques ont été étudiés avec de la moxifloxacine, de la gatifloxacine, de la lévofloxacine et de la ciprofloxacine à des concentrations égales à la CMI, entre la CMI et la CPM, ou au-dessus de la CPM.

On remarque alors que les augmentations les plus importantes de CMI ont été observées à des concentrations de quinolones comprises dans la fenêtre de sélection de mutants pendant la majeure partie du dosage. Aucune augmentation de ce type n'a été observée pour les plus petites valeurs d'ASC/CMI donc avec des C_{max} proches de la CMI. Aucun

changement de CMI n'a non plus été observé lorsque les concentrations de quinolones dépassaient la MPC pendant la majeure partie de l'intervalle posologique. Ces données soutiennent le concept selon lequel des concentrations d'antibiotiques comprises dans la fenêtre de sélection de mutants contribuent à enrichir la population en mutants résistants dans une étude in vitro simulant une pharmacocinétique humaine. (47)

En médecine vétérinaire, une étude similaire réalisée in vivo sur des lapins présentant une infection à *Staphylococcus aureus* compare l'effet sur la sélection de résistances de différentes doses de lévofloxacine administrées par voie orale. Une augmentation des CMI a été facilement mise en évidence lorsque les concentrations d'antibiotique se trouvaient dans la fenêtre de sélection de mutants. En revanche, lorsque les concentrations de lévofloxacine ont été maintenues en dessous de la CMI ou au-dessus de la MPC, aucune augmentation de la CMI n'a pu être détectée. (48)

Ces deux études réalisées en médecine humaine et en médecine vétérinaire aboutissent donc à la même conclusion : le maintien d'une concentration d'antibiotiques à l'intérieur de la fenêtre de sélection de mutants conduit inévitablement à la sélection de mutants résistants.

Le seul moyen d'éviter une amplification de mutants est d'atteindre rapidement des concentrations d'antibiotiques supérieures à la CPM. Or, pour y parvenir, les concentrations d'antibiotiques traversent inévitablement la fenêtre de sélection. Il semble alors essentiel que la durée passée dans cette fenêtre soit minimale. (11)

En règle générale, les évaluations Pk/Pd (Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) sont fondées sur des concentrations d'antibiotiques à l'état d'équilibre. Cette approche ne tient donc pas compte des événements qui ont lieu lorsque l'agent pathogène est exposé à des concentrations d'antibiotiques sous-optimales, passage inévitable avant d'atteindre l'état d'équilibre.

Plutôt que de baser les modèles de traitement en envisageant directement l'état d'équilibre, il semblerait préférable de considérer les conséquences de l'exposition sous-optimale aux premiers jours de traitement, où d'explorer les avantages obtenus suite à l'utilisation d'une dose de charge. (49)

Bien que ces principes paraissent simples, leur application ne l'est pas. Les doses nécessaires pour limiter la résistance aux médicaments sont généralement plus élevées que celle nécessaires à la guérison. Si ces principes sont appliqués, un individu devra donc accepter un risque accru d'effets indésirables d'un médicament (liés aux fortes doses) pour assurer une acquisition plus lente de la résistance au sein de la communauté. (50)

L'approche basée sur les MPC aborde le problème de la résistance avant le traitement, alors que les stratégies traditionnelles ne le font pas. (48)

c. LE TYPE DE TRAITEMENT

Traitement méthy lactique versus Traitement curatif

En médecine vétérinaire, dans le cadre d'une situation à risques, pour préserver les individus et favoriser le succès thérapeutique, plusieurs stratégies de traitement s'offrent au praticien.

- Un traitement métaphylactique est un traitement précoce dans lequel, tous les individus d'un groupe reçoivent le traitement même s'ils sont cliniquement sains car ils sont en contact étroit avec des individus malades et la probabilité d'infection est forte.

Ainsi, lorsqu'un lot entier d'animaux est exposé à un risque considéré important par le vétérinaire, évoluant sur un mode aigu et très contagieux, il peut traiter tous les animaux à titre métaphylactique. 10 à 15% du cheptel est souvent déjà touché par la maladie lorsque ce type de traitement est mis en place. La métaphylaxie combine ainsi la prévention et la thérapeutique.

- Un traitement curatif est un traitement individuel ou collectif mais concernant uniquement les animaux présentant des symptômes cliniques de la maladie. (4,11)

Plusieurs avantages et limites de ces deux stratégies doivent être évalués dans le cadre d'une analyse bénéfice/risque.

La première stratégie est contestée par l'argument selon lequel l'exposition d'individus sains à des concentrations non négligeables d'antibiotiques pourrait exercer une pression de sélection sur les bactéries, et favoriser l'émergence de résistances. Le rapport bénéfice/risque est décrit comme défavorable par de nombreux rapports.

Cependant, il est important de prendre en compte le fait que les traitements métaphylactiques sont initiés très tôt dans le développement de la maladie, de telle manière que l'inoculum bactérien ciblé est très faible.

Dans la deuxième stratégie, l'individu à traiter exprimant déjà des symptômes, la charge bactérienne ciblée par l'antibiotique est d'ores et déjà conséquente. (51)

Ainsi, la prise en compte de l'influence de la charge bactérienne sur les résultats cliniques peut être un facteur essentiel dans le choix de l'une ou de l'autre des deux approches.

Chez des souris atteintes d'infections pulmonaires à *Pasteurella multocida*, une étude compare ainsi la différence entre une administration curative précoce ou plus tardive de marbofloxacin sur la survie des individus, la sélection de résistances et l'éradication des bactéries.

Les souris reçoivent alors 1mg/kg d'antibiotique ou 40mg/kg, 10h ou 32h après infection. On remarque alors que les guérisons cliniques et microbiologiques sont plus fréquentes avec une moindre sélection de résistance chez les souris traitées tôt avec une dose d'antibiotique faible que lors de traitements tardifs à forte dose.

Cette étude confirme donc l'hypothèse selon laquelle un traitement précoce sur un inoculum bactérien de petite taille peut conduire à de meilleurs résultats cliniques et bactériologiques qu'un traitement tardif, et peut diminuer la sélection de résistances. Un

traitement comparable à de la métaphylaxie semble donc ici plus approprié qu'un traitement curatif. (51)

Considérant l'importance de la taille de l'inoculum bactérien de départ, le résultat de cette étude contribue à rééquilibrer le rapport bénéfice/risque du traitement métaphylactique par rapport au traitement curatif. La métaphylaxie pourrait permettre une utilisation d'antibiotiques à plus faible dose associés à des résultats cliniques et microbiologiques similaires à un traitement curatif, avec en plus une moindre sélection de résistance.

Les différentes voies d'administration et leurs effets sur la résistance

Plusieurs voies d'administration s'offrent au thérapeute lorsqu'il souhaite mettre en place un traitement antibiotique. Il est important de connaître les modalités de chacune pour savoir laquelle privilégier, notamment eu égard à la sélection de résistance aux antibiotiques. (52)

- Administration orale :

La voie orale est pratique pour administrer des produits à un grand effectif d'animaux, puisque les médicaments peuvent être mélangés à l'eau ou à l'alimentation. Lors d'une infection systémique, une bonne absorption d'un composé administré par voie orale peut fournir des concentrations élevées au site de l'infection. Au contraire, lors d'une infection digestive, une mauvaise absorption intestinale pourrait être avantageuse.

L'identification des composés et formulations qui optimisent l'absorption est un aspect important. Plusieurs études suggèrent que le taux d'absorption dans la lumière gastro-intestinale dépend de facteurs tels que la concentration du médicament, le pH, la charge des molécules, ...

L'une des objections majeures à l'utilisation de la voie orale est liée au fait qu'elle est susceptible d'exposer la microflore intestinale à des concentrations plus élevées d'antimicrobiens. Cette exposition est dépendante de nombreux paramètres, il est donc difficile de prévoir avec précision l'impact d'un antibiotique sur la flore digestive. Cet aspect sera évoqué plus longuement dans un paragraphe suivant.

Une étude réalisée sur des porcs analyse l'impact de trois schémas posologiques différents sur la sélection de résistances à l'ampicilline chez des entérobactéries.

Les trois schémas posologiques diffèrent par la voie d'administration : le même traitement est administré soit par voie orale à des porcs nourris, soit par voie orale à des porcs à jeun, ou bien par voie intramusculaire.

Les résultats indiquent que tous les traitements ont un impact négatif sur la microflore intestinale et conduisent dès le premier jour à une forte augmentation de la résistance à l'ampicilline dans les échantillons fécaux analysés. En revanche, c'est chez les porcs nourris que le niveau d'excrétion du gène blaTEM est le plus élevé.

L'alimentation semble diminuer l'absorption de bêta-lactamines, des concentrations élevées d'antibiotiques se retrouvent donc dans l'intestin et exercent une forte pression sur la microflore intestinale ce qui conduit à la sélection de bactéries résistantes. (53)

L'utilisation de traitements antibiotiques par voie orale peut donc conduire à la sélection de bactéries résistantes et permettre leur développement au détriment d'autres souches bactériennes dans le microbiote intestinal.

- Administration parentérale :

Cette administration est couramment utilisée dans le but de minimiser le défi de la biodisponibilité qui peut survenir à la suite d'une administration orale de médicaments. Les voies parentérales les plus fréquemment adoptées sont la voie intramusculaire et sous-cutanée. Cependant, contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'administration parentérale de médicaments ne diminue pas nécessairement les inquiétudes liées à la présence de l'antibiotique au contact de la flore intestinale. En effet, selon les modalités d'excrétion des molécules antibiotiques, un traitement administré par voie parentérale peut aussi exposer le microbiote de l'hôte à une pression sélective : certains composés peuvent par exemple se retrouver dans le tractus gastro-intestinal suite à une excrétion biliaire. Un traitement destiné à une infection non digestive peut aboutir à la sélection de résistances dans l'intestin. Les fluoroquinolones par exemple sont des molécules largement excrétées dans le tractus intestinal, elles peuvent ainsi exposer la microflore intestinale à une pression sélective et conduire à un développement d'organismes intestinaux résistants aux antibiotiques. (54)

- Autres modalités d'administration :

D'autres méthodes d'administration peuvent être utilisées pour traiter une infection. La perfusion intra-utérine d'antibiotiques permet par exemple de traiter l'endométrite bactérienne et permet la prise en charge des affections du péripartum chez les animaux de production. Aussi, la voie intra mammaire est couramment utilisée dans la prise en charge de mammites. De telles méthodes d'administration spécifiques à un organe permettent à l'antibiotique d'atteindre une concentration élevée sur le site de l'infection tout en minimisant l'impact sur le reste de l'organisme. En général, les conséquences de tels traitements sur la microflore intestinale sont moindres par rapport aux autres voies d'administration, car l'absorption systémique est faible et donc la quantité de médicaments entrant dans le tractus gastro-intestinal aussi.

La voie orale semble donc être la voie d'administration la plus à risque de sélection de résistances dans le tractus gastro-intestinal, même si d'autres modalités d'administration comme les voies intra musculaire ou sous-cutanée peuvent aussi être incriminées. Par la suite, une fois le gène de résistance sélectionné, des phénomènes de transfert horizontaux peuvent alors être observés et se produire entre souches résidantes de façon spontanée et même en l'absence d'antibiotiques, ou entre souches d'espèces différents, entre souches non autochtones, ... (4) Toutes les souches bactériennes de la flore commensale de l'Homme et de l'animal représentent de potentiels acquéreurs et diffuseurs silencieux de gènes de résistance.

La forte concentration bactérienne du tractus gastro-intestinal, la cohabitation de bactéries pathogènes et commensales dans un même environnement contribuent à favoriser les échanges de gènes.

Une comparaison de gènes de résistance aux antibiotiques entre des espèces bactériennes commensales du côlon humain et des bactéries pathogènes démontre qu'un transfert de déterminants de résistance est possible entre ces deux types de bactéries. En effet, le gène de résistance à l'érythromycine ermF a par exemple été retrouvé à la fois chez des espèces bactériennes commensales et pathogènes, avec un degré de similitude supérieur à 99%. Ces observations évoquent une origine commune de ces gènes de résistance et donc une transmission par transfert horizontal entre bactéries.(55)

De tels échanges semblent fréquent et concernent principalement des plasmides ou des transposons.

Les antibiotiques sont ainsi capables de perturber l'équilibre fragile établi dans le tractus gastro-intestinal. La flore y résidant étant un potentiel réservoir de gènes de résistance, une utilisation prudente des molécules antibiotiques pourrait permettre de prévenir la dissémination de ces gènes. (4)

d. CONSEQUENCES DE L'ARRÊT DE L'EXPOSITION A UN ANTIBIOTIQUE

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, l'arrêt de l'utilisation d'un antibiotique ne s'accompagne pas toujours d'une diminution instantanée de la résistance bactérienne. De nombreuses études se contredisent à ce sujet, et il semble difficile de prédire l'évolution de la résistance suite à l'arrêt de l'utilisation d'un antibiotique donné.

Différentes recherches vont dans le sens d'une réduction de la résistance après arrêt d'utilisation de l'antibiotique en question.

L'avoparcine a été utilisée comme promoteur de croissance chez les animaux destinés à l'alimentation jusqu'en avril 1997 dans la plupart des pays européens. A partir de cette date-là, son utilisation a été interdite par l'union européenne en raison d'une résistance croissante des entérocoques à la vancomycine (l'avoparcine et la vancomycine présentant une résistance croisée). Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) peuvent être retrouvés dans les aliments crus d'origine animale, en particulier le poulet. Des échantillons de volaille crue ont donc été analysés dans deux enquêtes distinctes : avant interdiction de l'avoparcine en mars 1997 ainsi que 18 mois plus tard.

Le pourcentage d'échantillons contenant des ERV est alors passée de 14,6% en 1997 à 8% en 1998. Ces résultats suggèrent donc une réduction modérée de la contamination par les VRE des produits de volaille plusieurs mois après l'interdiction de l'avoparcine. (56)

De la même manière, une nette diminution de la résistance aux macrolides, aux lincosamides et à la tétracycline chez des entérocoques de porcs a été notée après interdiction de promoteurs de croissance antimicrobiens. (57)

Une autre étude est parvenue à relier la consommation de macrolides et de bêta-lactamines chez l'Homme dans différentes régions mondiales aux résistances qui y étaient observées.

Une association significative a été observée entre le taux de résistance à l'érythromycine et la consommation de macrolides, ce qui va dans le sens d'une réduction de la résistance lors d'une diminution d'utilisation d'antibiotiques.(58)

Ces différentes études de cas permettent de penser qu'une réduction de l'utilisation d'antibiotiques conduit à une réduction de la résistance bactérienne. Or, ce lien de cause à effet n'est pas toujours évident.

Il existe une association claire entre la forte consommation d'antimicrobiens au sein d'une population et la présence de bactéries résistantes, mais des travaux de recherche démontrent qu'une réduction de l'utilisation d'antimicrobiens n'inverse pas forcément ce processus.

Une étude analysant l'effet d'une restriction nationale de sulfamides au Royaume Uni sur la résistance des souches d'*Escherichia coli* montre que 9 ans après cette interdiction, la fréquence de résistances reste élevée. (59) Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène :

- Le délai entre l'arrêt de l'utilisation d'un antibiotique et le déclin de la résistance est dépendant de la bactérie et de l'antibiotique concerné. La diminution de la résistance ne s'est peut-être pas encore produite et le délai de l'expérience est peut-être trop court pour obtenir des résultats significatifs.
- Les mutations compensatoires peuvent diminuer le coût biologique lié à l'acquisition d'un caractère de résistance, permettant aux souches résistantes de rester compétitives même en l'absence d'antibiotique
- L'utilisation toujours autorisée de l'antibiotique en question dans une autre espèce peut sélectionner des caractères de résistance. Des transmissions bactériennes entre espèces concourent alors à maintenir un bassin de résistance.
- Les gènes de résistance aux sulfamides peuvent être étroitement liés à d'autres déterminants de la résistance et ainsi être maintenus dans une population grâce à des phénomènes de co-résistance.

Chacun de ses facteurs ne s'excluent pas mutuellement, plusieurs facteurs peuvent être impliqués. (59)

Certains travaux de recherche s'intéressent aux effets de l'interdiction d'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance sur la résistance. Les résultats de ces études peuvent être biaisés par une utilisation thérapeutique toujours en vigueur de l'antibiotique en question malgré son interdiction en tant que facteur de croissance, ce qui contribue à pérenniser la population résistante. Chez le porc par exemple, l'arrêt de la tylosine comme additif ne s'est pas accompagné d'une diminution de la résistance des entérocoques car ces molécules continuent à être utilisées lors de traitements curatifs. A la suite de l'interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance, le nombre d'entérites chez le porc a explosé nécessitant la mise en place de plus de traitements curatifs à l'engraissement ce qui favorise la sélection et le maintien de résistances. L'effet de l'interdiction de la tylosine comme facteur de croissance n'est donc pas évaluable dans ce cas-ci. (4)

Il n'est donc pas toujours évident de prédire l'évolution de la résistance après la fin de l'utilisation d'un antibiotique. De nombreux facteurs (co-sélection, mutations compensatoires favorisant la résistance, augmentation de la consommation d'autres antibiotiques compensatoires, ...) influencent l'évolution de la résistance. (4)

PARTIE 2 : L'ANTIBIORESISTANCE DANS LE CONCEPT ONE HEALTH : INTERACTION HOMME-ANIMAL-ENVIRONNEMENT

A. ETAT DES LIEUX DE L'ANTIBIORESISTANCE CHEZ L'HOMME

1. LES PRINCIPALES RESISTANCES RETROUVEES CHEZ L'HOMME

a. MOYENS DE SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'HOMME

La surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques est assurée par deux missions différentes au niveau national :

- La mission PRIMO :

Elle assure la surveillance de l'antibiorésistance en ville et dans le secteur médico-social. Les bactéries suivies sont principalement *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ainsi que *Klebsiella pneumoniae* et le complexe *Enterobacter cloacae*. Les antibiogrammes recueillis proviennent de laboratoires de biologie médicale (LBM) de ville ou d'unités d'EHPAD ayant volontairement adhéré à cette mission de surveillance.

- La mission SPARES :

Déjà évoquée dans la partie précédente, cette mission nationale est l'équivalent de la mission PRIMO mais concerne en particulier les établissements de santé. Elle permet un suivi de la consommation des antibiotiques ainsi que des résistances bactériennes sur 1752 établissements en 2020.

b. ACTUALITE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

En établissements de santé en 2020, tous prélèvements confondus, les deux tiers des bactéries isolées étaient des souches d'entérobactéries, 12% étaient des souches de *Staphylococcus aureus* et 9% des souches d'*Enterococcus faecalis*. (Tableau 2) (41)

Tableau 2 : Répartition des espèces bactériennes analysées en 2020 en établissements de santé, d'après les résultats de 2020 de la mission SPARES, rapport paru en 2022

Espèce bactérienne		Nombre de souches	Pourcentage (%)
Total des entérobactéries		396932	64,3
	<i>Escherichia coli</i>	229926	39,9
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49094	8,5
	<i>Enterobacter cloacae complex</i>	26986	4,7
	Autres entérobactéries	90926	15,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		47958	8,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1402	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i>		67965	11,8
<i>Enterococcus faecalis</i>		50640	8,8
<i>Enterococcus faecium</i>		10702	1,9
Total		575599	100

En médecine de ville et EHPAD, 95,2% des antibiogrammes analysés concernaient des entérobactéries et 4,8% des *Staphylococcus aureus*. (60)

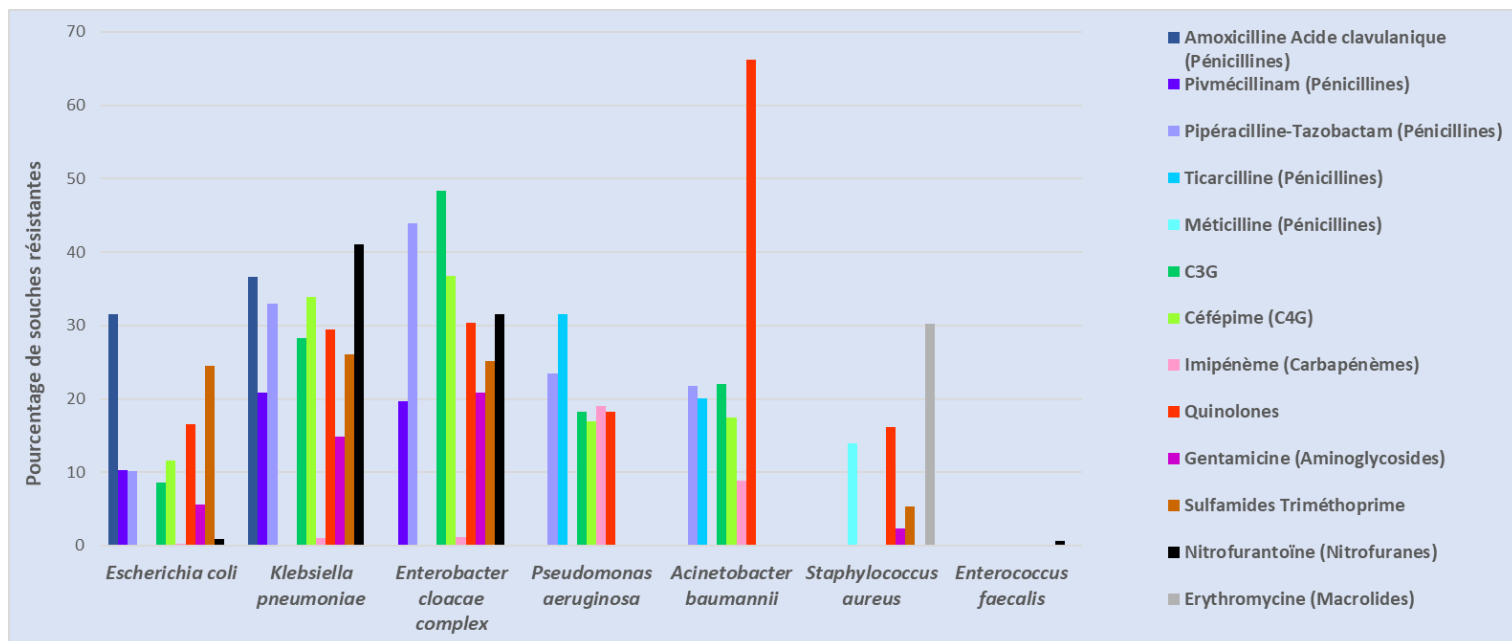


Figure 11 : Fréquences des résistances aux principales molécules antibiotiques des souches isolées en milieu hospitalier en 2020, d'après les résultats de 2020 de la mission SPARES (rapport paru en 2022)

La fréquence maximale de résistance aux quinolones (molécules particulièrement génératrices de résistance) a été identifiée chez *Acinetobacter baumannii*. Dans cette espèce bactérienne, plus de 6 souches sur 10 sont résistantes aux quinolones. (Figure 11)
Les entérobactéries présentent une résistance moindre : entre 18,4 et 32% de souches sont résistantes aux quinolones selon l'espèce considérée. Les quinolones représentent la troisième famille de molécules la plus utilisée en milieu hospitalier.

Quasiment un tiers des souches d'*Escherichia Coli* isolées d'établissements de santé en 2020 sont résistantes à l'association amoxicilline acide clavulanique, molécules les plus utilisées actuellement en médecine humaine. (41)

Concernant *Staphylococcus aureus*, 14% des souches se révèlent être résistantes à la méticilline. (41)

La fréquence d'infections à SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) est en constante diminution depuis l'année 2003 en établissements de santé français. En 2020, l'incidence d'infections à SARM était de 0,17 pour 1 000 journées d'hospitalisation. (61)

2. QUELLES SONT LES PATHOLOGIES LES PLUS GENERATRICES DE RESISTANCES ?

Selon les données de la mission PRIMO, en médecine de ville et EHPAD, 95% des antibiogrammes sont réalisés sur des prélèvements urinaires.

Un total de quatre espèces bactériennes différentes sont analysées dans le cadre de cette mission de surveillance : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, le complexe *Enterobacter cloacae* et *Staphylococcus aureus*.

95% des prélèvements analysés donnaient lieu à l'isolement de souches d'entérobactéries et 5% à *Staphylococcus aureus*. (60)

Alors que les entérobactéries sont principalement issues de prélèvements urinaires, *Staphylococcus* provient majoritairement d'infections de la peau et des tissus mous. (60)

En médecine hospitalière, les prélèvements sont plus diversifiés. Au total 575 599 antibiogrammes ont été réalisés en 2020. Les entérobactéries sont largement représentées avec près de deux tiers des souches analysées.(41) (Figure 12)

Les prélèvements urinaires et les hémocultures sont les deux matrices dans lesquelles *Escherichia coli* est la plus fréquemment isolée. Ce sont les matrices les plus favorables à la présence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases : deux tiers des souches d'EBLSE ont été isolées de prélèvements urinaires et si l'on considère les dispositifs intravasculaires, une entérobactérie sur six produit une bêta lactamase. (41)

A l'exception des prélèvements urinaires, *Staphylococcus aureus* était retrouvé dans environ 20% des cas. (41)

Les prélèvements de pus et les prélèvements urinaires sont les matrices dans lesquelles sont isolés la majorité des SARM. Dans les prélèvements urinaires, plus de 28,3% des *Staphylococcus aureus* isolés sont des SARM. Concernant les souches de *Staphylococcus aureus* isolées d'une hémoculture, 12,4% étaient résistantes à la méticilline. (41)

Plus d'un quart des prélèvements respiratoires non protégés (c'est-à-dire possiblement contaminés par la flore de l'oropharynx lors du passage des voies aériennes supérieures) mettait en évidence une souche de *Pseudomonas aeruginosa*. (41)

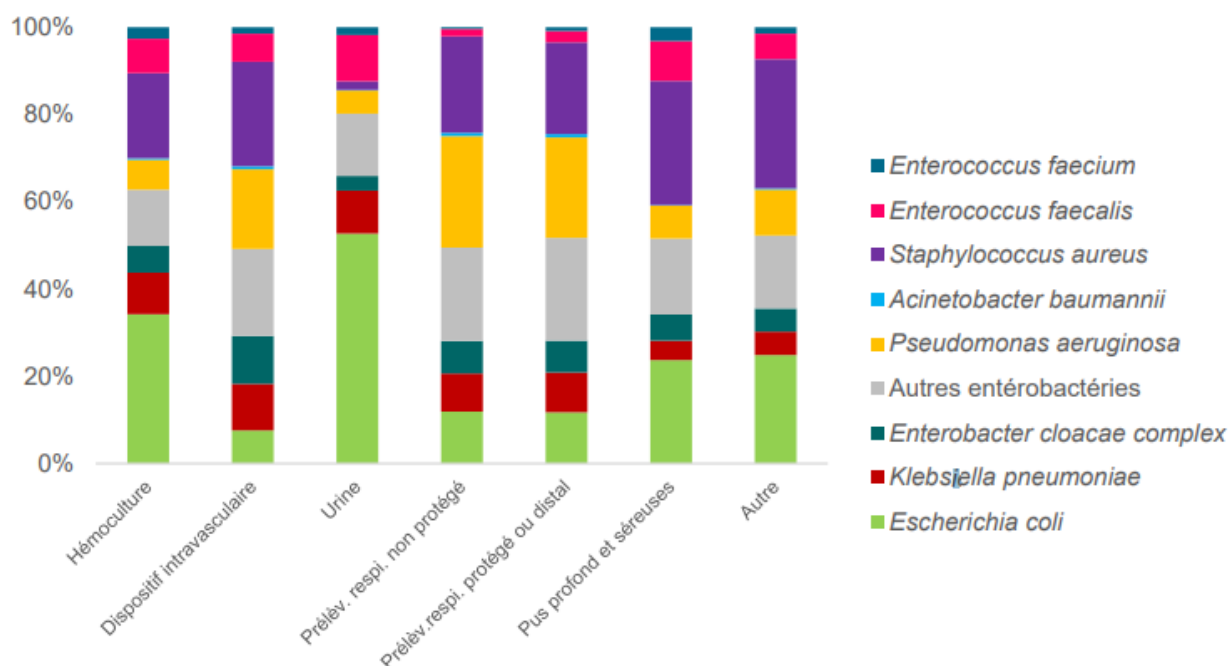


Figure 12 : Répartition des espèces bactériennes analysées en 2020 en établissements de santé selon le type de prélèvement, résultats de 2020 de la mission SPARES (rapport paru en 2022).

3. RESISTANCES ET SECTEUR D'ACTIVITE CLINIQUE

La fréquence d'*Escherichia coli* productrices de BLSE (béta-lactamase à spectre étendu) est la plus importante chez les patients hospitalisés en moyens ou longs séjours où elle avoisine les 20%. Elle est de 12,6% en EHPAD. En réanimation, une souche sur 10 produit une BLSE. Concernant *Klebsiella pneumoniae*, plus de 30% des souches isolées chez les patients en soins de suite et de réadaptation ou en soins de longue durée produisent une BLSE. De la même manière, la production de BLSE par les souches du complexe *Enterobacter cloacae* est plus fréquente en hospitalisation de longs séjours. Pour finir, près de la moitié des souches isolées de *Staphylococcus aureus* en EHPAD et en hospitalisation de longue durée étaient des SARM. (41,60)

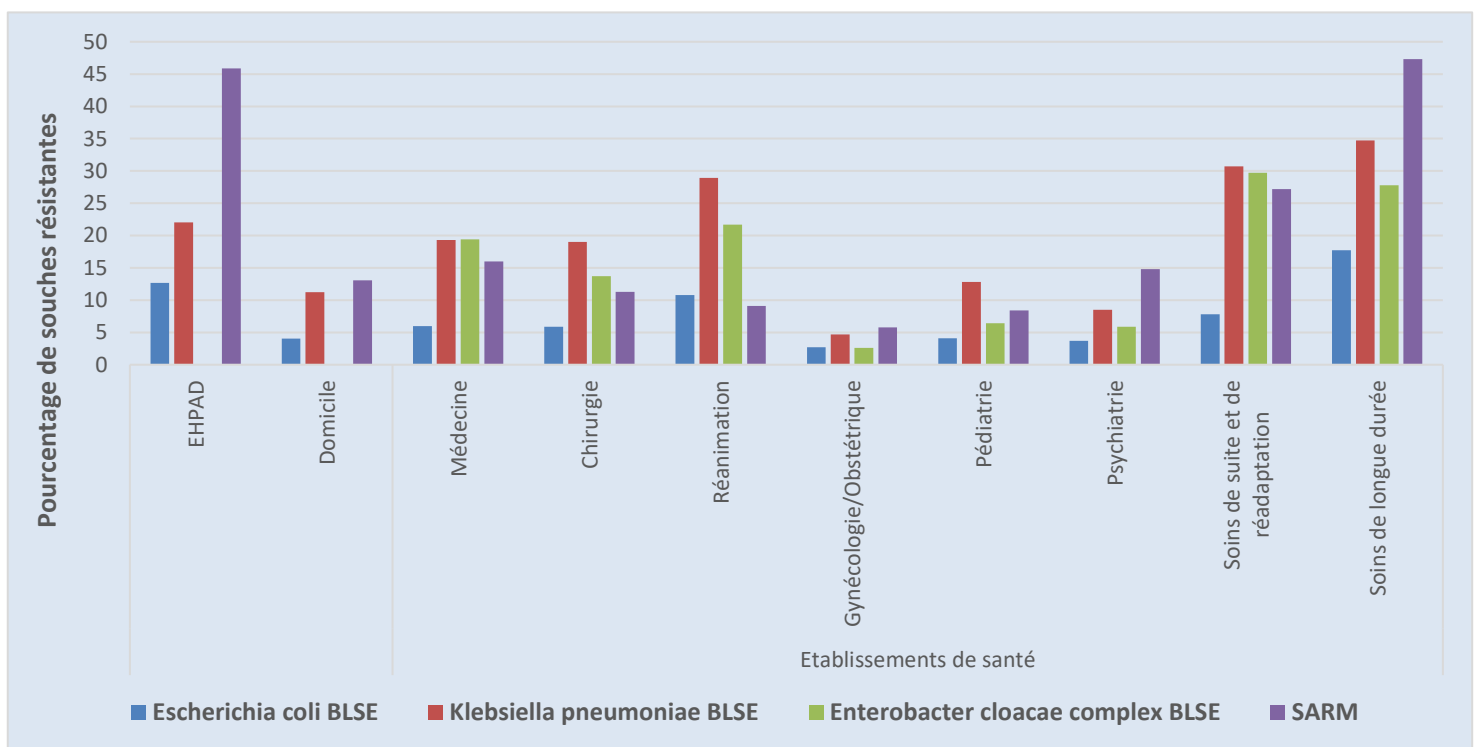


Figure 13 : Comparaison de quelques résistances entre les patients en EHPAD, les patients à leur domicile ou en établissements de santé, d'après les résultats 2020 des missions PRIMO et SPARES (rapports parus

4. EVOLUTION GLOBALE DE L'ANTIBIORESISTANCE SUR PLUSIEURS ANNEES

Lors de ces dix dernières années, les niveaux de résistance aux antibiotiques particulièrement générateurs de résistance ont évolué.

Chez *Escherichia coli*, en ville comme en EHPAD, on observe une baisse des résistances depuis plusieurs années.

En ville, en 2020, la résistance aux céphalosporines de troisième génération était de 3,3%. Elle a connu une baisse de 1% depuis 2015. La résistance aux fluoroquinolones est passée de 12,5% en 2015 à 11,8% en 2020.

Chez les résidents d'EHPAD, le taux de résistance aux céphalosporines en 2020 était plus élevé qu'en ville. La résistance aux fluoroquinolones était également supérieure en EHPAD qu'en ville mais tendait à diminuer en passant de 26,0% en 2015 à 16,9% en 2020. (62)

En établissements de santé, chez *Escherichia coli*, la résistance aux céphalosporines de troisième génération est stable autour de 9,5% depuis 2016. La production de BLSE est le mécanisme de résistance aux C3G (céphalosporines de troisième génération) le plus fréquent. La fréquence de souches d'entérobactéries productrices de BLSE n'a cessé d'augmenter entre 2008 et 2016. Alors que depuis 2016 une décroissance semblait s'amorcer, l'incidence de BLSE connaît une nouvelle hausse en 2020 avec 58 cas pour 100 000 journées d'hospitalisations contre 53 cas en 2019. (62)

Les efforts de maîtrise de la propagation des résistances sont donc à poursuivre.

Concernant les SARM, leur fréquence a diminué continuellement entre 2012 et 2020 indifféremment dans tous les secteurs. (62)

Une des hypothèses permettant d'expliquer la différence d'évolution entre la fréquence d'entérobactéries productrices de BLSE et les SARM pourrait être liée au fait que la diffusion des EBLSE dans l'environnement est plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir du tube digestif, réservoir beaucoup plus important que celui des SARM (peau et muqueuses). (63) La transmission essentiellement manuportée du SARM et la promotion des gestes d'hygiène depuis le début des années 2000 peut expliquer en partie la diminution de sa fréquence, même si d'autres facteurs sont à prendre en compte tels que l'évolution de la pression de sélection par les antibiotiques. (64)

5. CONSEQUENCES SANITAIRES

L'antibiorésistance est un grave problème de santé publique, dont l'importance s'intensifie depuis le début des années 2000. Si ce phénomène se développe encore davantage, il pourrait compromettre même les plus grandes avancées de la médecine humaine.

Les capacités à soigner les infections, même les plus communes et bénignes, que ce soit en médecine hospitalière ou de ville pourraient être remises en question. Les risques liés aux interventions chirurgicales pourraient aussi être largement majorés si l'utilisation d'antibiotiques n'est plus possible. De nombreuses interventions deviendraient alors irréalisables car le risque infectieux serait trop important. (61,65)

On rencontre aujourd'hui des bactéries résistantes dans la quasi-totalité des infections courantes.

Environ 125 000 patients humains par an sont atteints d'infections causées par une de ces bactéries résistantes et on répertorie plus de 5 500 décès par an liés à cette cause en France. Au niveau mondial, ce chiffre s'élève à près de 1,3 millions de personnes par an en 2019. (65)

Si l'antibiorésistance continue de prendre de l'ampleur, les conséquences pourraient être multiples : (65)

- Des affections plus difficiles voire impossibles à guérir, ainsi que de nombreuses complications possibles.
- Le recours à des molécules plus puissantes et plus chères pour parvenir à une guérison, avec par conséquent plus d'effets indésirables.
- Des risques largement majorés lors d'interventions chirurgicales pour lesquelles une couverture antibiotique est nécessaire
- De nombreux décès causés par des infections bactériennes jusque-là simples à soigner.

Jim O'Neil, secrétaire d'état britannique, prévoit dans son rapport de 2016 que si rien n'est fait, l'antibiorésistance pourrait causer jusqu'à 10 millions de morts par an à l'horizon 2050. Elle constituerait alors la première cause de mortalité humaine devant les cancers, le diabète et les accidents de la route. Son coût pourrait atteindre 100 000 milliards de dollars d'ici 2050.

Le PIB mondial annuel pourrait décliner drastiquement, et le nombre de personnes supplémentaires vivant sous le seuil de pauvreté pourrait exploser. (1)

B. ETAT DES LIEUX DE L'ANTIBIORESISTANCE CHEZ L'ANIMAL

1. LES PRINCIPALES RESISTANCES RETROUVEES CHEZ L'ANIMAL

a. MOYENS DE SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ANIMAL

Le Résapath, qui sera évoqué plus longuement dans la partie III de ce travail, est le principal réseau de surveillance de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Les résultats d'antibiogrammes réalisés chaque année par les laboratoires vétérinaires adhérents sont collectés et permettent une analyse épidémiologique de l'antibiorésistance dans chacune des filières animales. Ce système de surveillance coordonné par l'ANSES comptait 71 laboratoires adhérents en 2020 répartis sur tout le territoire métropolitain. (66)

b. ACTUALITE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Toutes filières animales confondues, la principale espèce bactérienne isolée dans le cadre du diagnostic bactériologique est *Escherichia coli* (à hauteur de 78% des souches analysées chez la volaille, et de 85% chez les jeunes bovins), *Streptococcus spp*, ainsi que les Staphylocoques à coagulase positives et négatives.

Chez les jeunes ruminants, la présence de souches résistantes de *Mannheimia spp* et de *Pasteurella spp* sont fréquemment rapportées. Elles représentent respectivement 24% et 6% des souches analysées chez les jeunes caprins et sont majoritairement associées à des pathologies respiratoires.

Proteus spp représente 10% des souches isolées chez le chien et est principalement à l'origine d'otites ou d'infections urinaires.

Les espèces bactériennes présentées sur la figure ci-dessous (Figure 13) correspondent donc aux bactéries les plus fréquemment isolées d'antibiogrammes en médecine vétérinaire. En 2020, 51 736 antibiogrammes ont été collectés.

Le plus haut degré de résistance a été observé chez *Staphylococcus aureus* avec une résistance moyenne de 66% aux sulfamides toutes filières confondues.

Plus de 52% des souches d'*Escherichia coli* ainsi que 46% des souches de *Streptococcus* isolées en 2020 sont résistantes aux tétracyclines. Cette famille d'antibiotiques fait partie des plus utilisées en médecine vétérinaire comme mentionné en partie I.

Concernant les pénicillines, deuxième famille d'antibiotiques la plus employée en médecine vétérinaire, les taux de résistance les plus importants concernent *Escherichia coli* ainsi que les Staphylocoques à coagulase positive chez qui ils avoisinent les 30%.

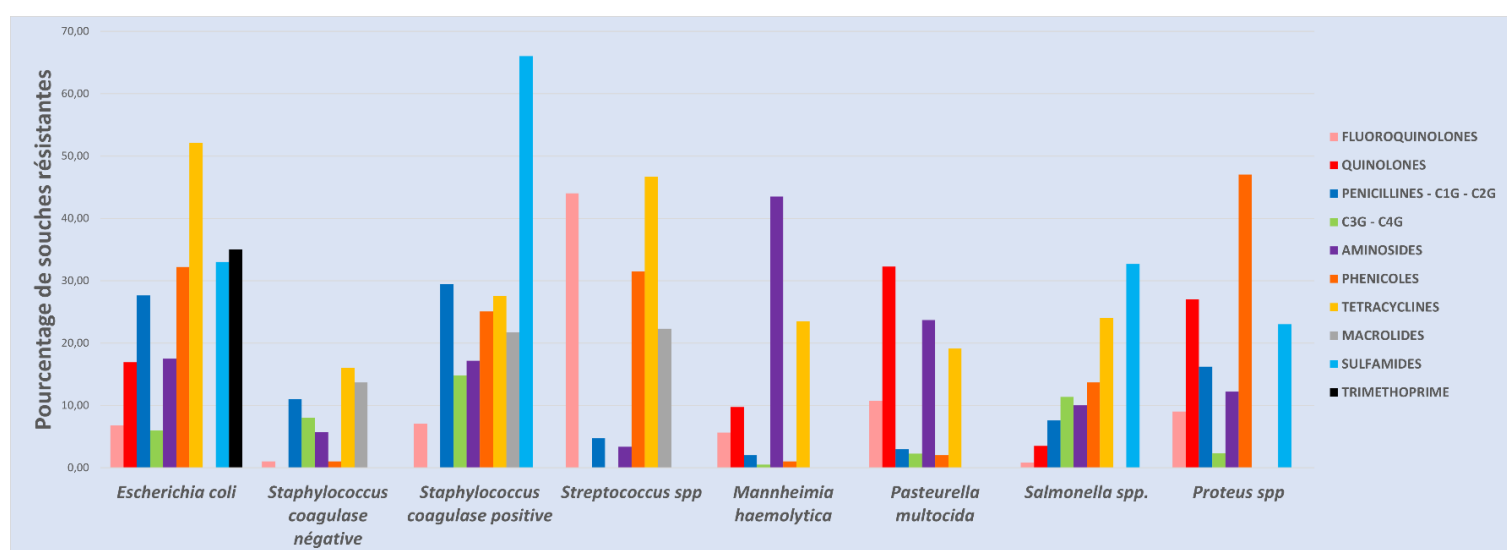


Figure 14 : Pourcentage de résistance aux principales familles d'antibiotiques des espèces bactériennes isolées d'antibiogrammes en médecine vétérinaire toutes filières confondues, d'après les données du Résapath 2020

Focus sur les céphalosporines de dernières générations et fluoroquinolones

Les céphalosporines de troisième et quatrième génération ainsi que les fluoroquinolones sont des molécules d'importance critique en médecine vétérinaire. Leur prescription est encadrée par la loi. Les résistances constatées envers ces familles de molécules constituent un véritable indicateur des conséquences des politiques publiques. (66)

En médecine vétérinaire, trois molécules de la famille des C3G et C4G (céphalosporines de troisième et quatrième générations) sont utilisées : il s'agit du ceftiofur, de la cefquinome et de la céfovécine. Concernant les fluoroquinolones, les principales molécules employées sont l'enrofloxacin et la marbofloxacin. L'évolution des résistances est analysée chaque année par le Résapath chez l'espèce *Escherichia coli*, bactérie la plus concernée à ce jour. (66)

Les résultats de 2020 sont très encourageants. Les fréquences de résistances envers les molécules critiques continuent globalement leur décroissance au fur et à mesure des années toutes filières confondues. Par exemple chez les bovins, la fréquence de résistance des souches d'*Escherichia coli* à la marbofloxacin et à l'enrofloxacin est passée respectivement de 17,2% et 19,9% en 2016 à 8,4% et 9,5% en 2020. Ces résultats sont à mettre en lien avec les différents plans nationaux de lutte contre l'antibiorésistance dont l'objectif principal était de diminuer la consommation d'antibiotiques avec une attention particulière portée sur les antibiotiques d'importance critique. L'évolution des résistances envers les antibiotiques critiques sera évoquée plus en détails dans une prochaine partie. (66)

2. QUELLES SONT LES PATHOLOGIES LES PLUS GENERATRICES DE RESISTANCES ?

De manière globale et toutes filières confondues, la majorité des antibiogrammes sont réalisés sur des prélèvements issus de pathologies digestives (7560 antibiogrammes) et de pathologies urinaires et rénales (6281 antibiogrammes). (Figure 14) (66)

Chez les ruminants, la grande majorité des antibiogrammes sont effectués à partir de prélèvements issus de mammites (à hauteur de 94% chez les bovins adultes par exemple ou de 73% chez les caprins adultes). De nombreux prélèvements proviennent aussi de pathologies digestives (80% chez les jeunes bovins souvent sujets aux diarrhées) ou respiratoires. Il est intéressant de noter que l'essentiel de la résistance est rapporté chez les souches d'origine digestives. Les germes issus de mammites restent globalement sensibles. (66)

Concernant les carnivores domestiques, la plupart des résistances sont identifiées sur des prélèvements issus d'otite (33% chez le chien), de pathologies urinaires ou rénales (42% chez le chat) ou de troubles cutanés. (66)

Chez les équidés, 43% des prélèvements analysés proviennent de pathologies de la reproduction, 20% de troubles respiratoires. (66)

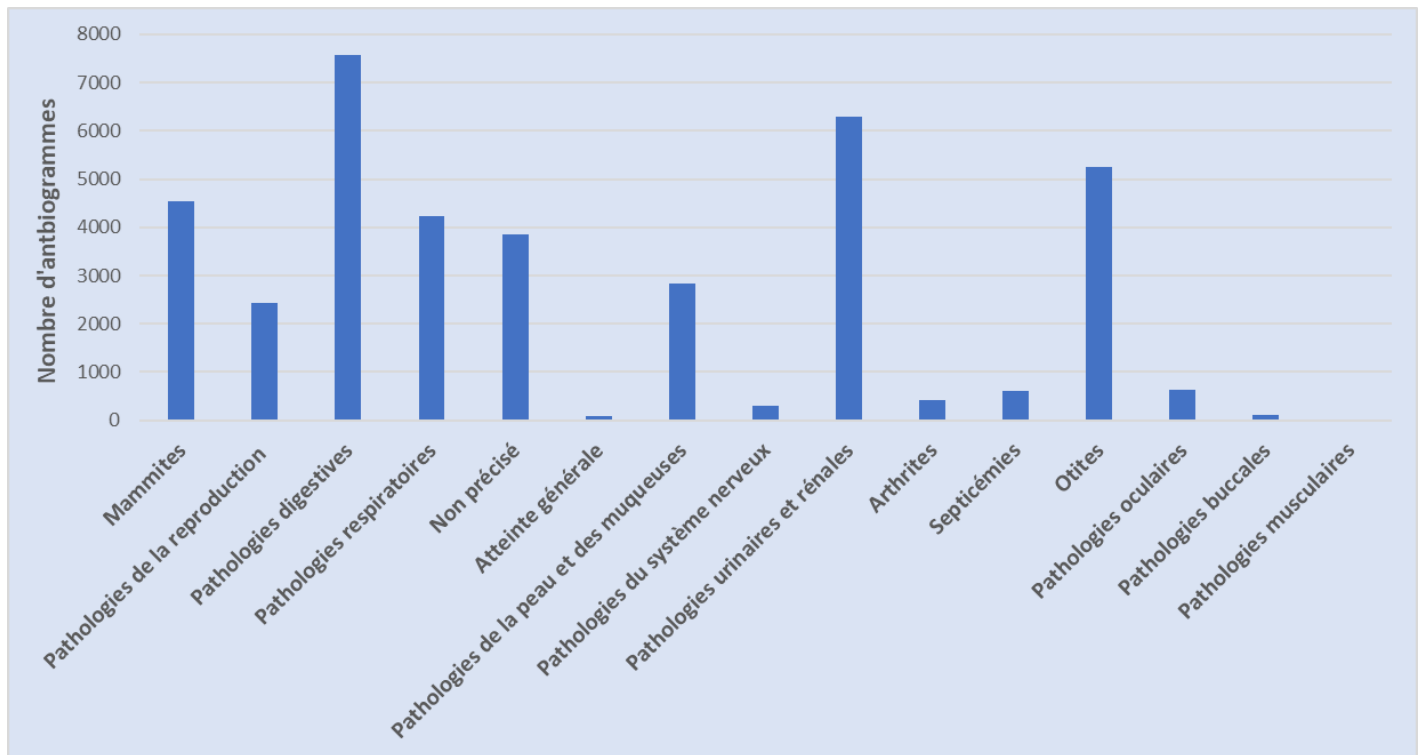


Figure 15 : Nombre d'antibiogrammes réalisés par pathologie en 2020 toutes filières confondues, d'après les données du Résapth 2020

3. RESISTANCES ET FILIERES ANIMALES

La comparaison des résistances aux antibiotiques entre filières animales est réalisée sur les souches d'*Escherichia coli* isolées d'antibiogrammes en 2020, espèce bactérienne la plus fréquemment identifiée toutes espèces animales confondues.

La quasi-totalité des souches d'*Escherichia coli* présente une résistance importante aux molécules de la famille des tétracyclines, toutes filières confondues. Le pourcentage de résistances atteint 79% chez le lapin et 62% chez le porc. Cette famille d'antibiotiques est la famille la plus utilisée en médecine vétérinaire, avec un ALEA global de 0,096 (cf. partie I). Un potentiel lien entre l'utilisation d'un antibiotique et la fréquence de résistances associées peut être envisagé. (66)

Chez les ruminants, trois familles d'antibiotiques semblent particulièrement génératrices de résistances en 2020 : les tétracyclines, les pénicillines ainsi que les aminosides. Ces familles de molécules correspondent exactement aux trois classes d'antibiotiques les plus utilisées dans cette espèce.

La résistance à l'amoxicilline atteint respectivement 56% et 49% chez les caprins et les ovins. La résistance à la streptomycine est comprise entre 47% et 58% chez les ovins, bovins et caprins. Un fort taux de résistance aux sulfamides est à noter chez les bovins.

En revanche, la résistance aux antibiotiques critiques reste très faible chez toutes ces espèces. Chez les ovins, aucune souche d'*Escherichia Coli* résistante aux céphalosporines de troisième et quatrième génération n'a été isolée en 2020 et le taux de résistance aux fluoroquinolones était compris entre 0 et 4%. (66)

Chez les carnivores domestiques aussi, les taux de résistances aux antibiotiques critiques sont très faibles. Ils sont compris entre 2 et 7% pour les céphalosporines de dernières générations et les fluoroquinolones.

La fréquence de résistance d'*Escherichia coli* aux phénicolés avoisine les 30% chez le chien et le chat.

En 2020, un point de vigilance est à noter concernant la résistance à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline acide clavulanique, molécules pour lesquelles on observe une augmentation des taux de résistance depuis l'année dernière. Une hausse de leur utilisation chez les carnivores domestiques a par ailleurs été constatée depuis 2016. (66)

Chez les équidés, le même point de vigilance est souligné avec une légère augmentation de la résistance à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline-acide clavulanique depuis 2018. Les résistances respectives d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline-acide clavulanique sont passées de 39,6% et 29,2% en 2018 à 48,1% et 37% en 2020. Les molécules particulièrement génératrices de résistance dans cette espèce restent l'amoxicilline, les tétracyclines et la streptomycine. (66)

Pour terminer, les principales résistances d'*Escherichia coli* observées chez les volailles et les porcins sont dirigées contre les tétracyclines avec un taux de résistance de 62% chez les porcins et de 28 à 54% selon l'espèce animale chez les volailles. Ces molécules font partie des antibiotiques les plus utilisés dans ces deux espèces. Les résistances aux antibiotiques critiques sont toujours très faibles. (66)

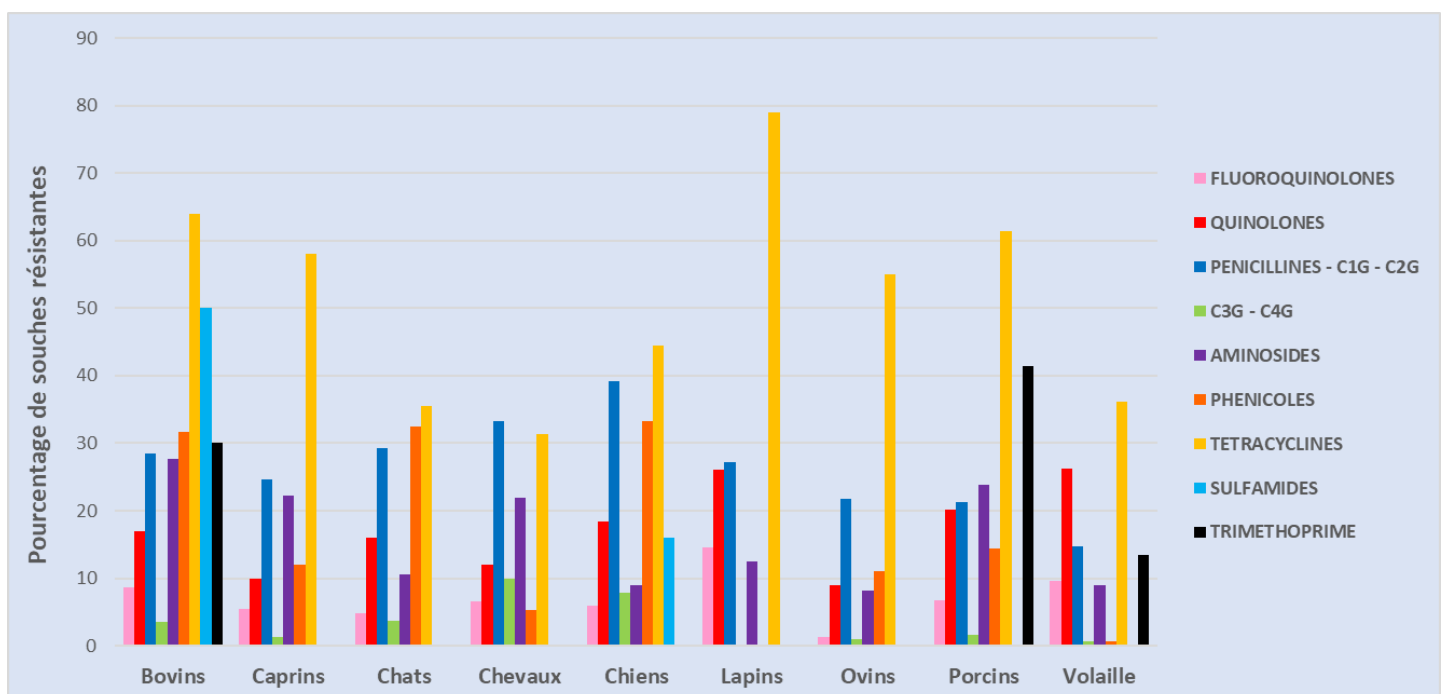


Figure 16 : Comparaison du pourcentage de résistances aux principales familles d'antibiotiques par filière animale chez *Escherichia coli*, d'après les données du Résapath 2020

4. EVOLUTION GLOBALE DE L'ANTIBIORESISTANCE SUR PLUSIEURS ANNEES

Concernant les résistances envers les antibiotiques critiques, les résultats de l'année 2020 sont très encourageants et vont dans le sens de la décroissance amorcée il y a déjà de nombreuses années. Ces tendances reflètent les efforts de la profession vétérinaire pour maîtriser l'usage de ces molécules et l'impact des différents plans EcoAntibio mis en place depuis 2012. Certaines filières animales comme les porcs ou les volailles présentent un niveau de résistance très bas depuis plusieurs années. Concernant les bovins, une baisse spectaculaire des taux de résistance a été observée ces dernières années. Pour être plus précis dans l'analyse, il conviendrait aussi de distinguer les classes d'âge à l'intérieur même d'une filière. Chez les bovins par exemple, l'essentiel des résistances aux antibiotiques critiques sont retrouvées chez les animaux de jeune âge. (66)

Bien que les tétracyclines soient très utilisées en médecine vétérinaire et particulièrement génératrices de résistances toutes filières animales confondues, une véritable décroissance a aussi été observée ces dix dernières années, principalement dans la filière avicole et dans une moindre mesure, dans les filières porcines et bovines (moins 59% en dix ans chez les dindes par exemple). (66)

Une hausse du taux de résistance à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline-acide clavulanique particulièrement marquée depuis l'année 2018 chez les carnivores domestiques et les chevaux est à noter. Cependant, il s'agit principalement d'une augmentation du taux de souches intermédiaires et non de souches résistantes ce qui nécessite une interprétation prudente. (66)

Pour finir, une augmentation de la proportion de souches sensibles à la colistine chez la plupart des espèces animales met en évidence une évolution plutôt rassurante concernant la diffusion de souches d'*Escherichia coli* résistantes à cette molécule. (66) Cette évolution est à mettre en lien avec la diminution drastique d'utilisation de la colistine en médecine vétérinaire toutes filières confondues (moins 74,6% en 10 ans).

5. CONSEQUENCES SANITAIRES

L'antibiorésistance constitue un enjeu majeur de la santé animale. De la même manière que pour l'Homme, l'utilisation massive des antibiotiques et le développement de résistances pourraient, à l'avenir, diminuer l'efficacité de certains traitements chez l'animal. En l'absence de développement de nouvelles molécules efficaces sur les bactéries résistantes aux antibiotiques déjà utilisés, le pronostic des maladies infectieuses pourrait s'assombrir. Le risque d'impasse thérapeutique pourrait devenir non négligeable tant chez l'animal de ferme que chez l'animal de compagnie. (67)

Aussi, la santé animale représente une vraie garantie de la qualité et de la quantité des denrées alimentaires d'origine animale produites. Le développement de bactéries résistantes chez l'animal pourrait menacer la sécurité sanitaire et alimentaire des aliments. (6)

La perte de contrôle les maladies infectieuses animales pourrait nuire aux fonctionnements de filières entières ainsi qu'aux échanges commerciaux entre pays. (6)

Pour les éleveurs, l'antibiorésistance se pose comme un vrai problème. (6) Dans le contexte actuel d'accroissement de la demande mondiale en protéines animales destinées à la consommation, ils se doivent d'optimiser leur production tout en limitant l'utilisation d'antibiotiques. (6)

L'antibiorésistance représente une menace grave tant pour la santé animale que pour la santé humaine en particulier eu égard au risque de transmission de bactéries résistantes entre espèces.

C. ANTIBIORESISTANCE ET ENVIRONNEMENT

1. DEFINITION DES DIFFERENTS RESERVOIRS DE L'ENVIRONNEMENT

Différents compartiments de l'environnement peuvent être considérés comme sources et réservoirs de la contamination par les résidus d'antibiotiques et les déterminants de résistance.

Dans ce travail, nous considérerons trois entités différentes : (68)

- Les milieux aquatiques composés des eaux de surface, des eaux souterraines et littorales.
- Les milieux terrestres regroupant essentiellement les sols et la flore.
- La faune sauvage

Les principales sources d'émission d'antibiotiques et de déterminants de résistance sont les déjections humaines et animales, en particulier celles des individus ayant reçu un traitement antibiotique. (68)

Ainsi, dans cette partie, notre attention portera particulièrement sur :

- Les eaux usées brutes et traitées issues des stations de traitement des eaux usées (STEU).

Les STEU ont pour but de limiter la contamination des eaux collectées par le biais de réseaux d'assainissement. Ces réseaux réunissent toutes les eaux issues d'activités humaines (qui sont alors qualifiées d'eaux usées brutes) et permettent leur rejet dans les eaux de surface après assainissement dans la station d'épuration. (68)

- Les produits résiduaires organiques (PRO) :

Le terme de PRO désigne à la fois les effluents d'élevage (fumiers, lisiers, ...) et les boues issues des stations d'épurations après traitement des eaux usées. Ils sont généralement épandus sur des parcelles agricoles dans un contexte de fertilisation des sols après avoir reçu ou non un traitement spécifique. (68)

2. RESIDUS D'ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCES BACTERIENNES DANS L'ENVIRONNEMENT

a. EN MILIEU AQUATIQUE

Milieu aquatique et résidus d'antibiotiques

Les conclusions d'une étude de l'ANSES (Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) publiée en Novembre 2020 démontrent que

les rejets de stations d'épuration sont les milieux aquatiques les plus riches en molécules antibiotiques. La quasi-totalité des eaux usées issues de STEU analysées contiennent une quantité non négligeable d'antibiotiques. Leur concentration et leur diversité augmente lorsque les stations d'épurations reçoivent des eaux usées issues d'établissements de santé. En moyenne, les eaux usées traitées de STEU présentent une concentration d'antibiotiques de 300 ng.L⁻¹. Les concentrations maximales ont été mesurée pour la ciprofloxacine, le sulfaméthoxazole et l'érythromycine. (68)

La concentration globale en résidus d'antibiotiques des eaux de surface est donc influencée par les rejets de stations d'épuration. Leur concentration en antibiotiques décroissent progressivement avec l'éloignement aux STEU. Les phénomènes de ruissellement de surfaces contaminées lors d'épisodes de pluies intenses et les variations de débits des cours d'eau peuvent modifier les concentrations en antibiotiques des eaux de surface principalement par dilution. Le triméthoprime, le sulfaméthoxazole et l'érythromycine sont les molécules les plus fréquemment isolées. (68)

Dans les sédiments et les périphytons, les concentrations en antibiotiques n'excèdent pas 100ng.gMS⁻¹. (68)

Dans les eaux souterraines, très peu d'antibiotiques ont pu être quantifiés à l'exception du sulfaméthoxazole. Cependant, leur persistance est augmentée en raison d'une cinétique de dégradation très lente dans ces eaux profondes. (68)

On remarque que les antibiotiques les plus couramment retrouvés dans l'environnement ne sont pas le reflet des molécules les plus utilisées. Par exemple, alors que les bêta-lactamines représentent la famille la plus utilisée en médecine humaine, ces molécules ne sont que rarement quantifiés dans l'environnement. Cette constatation peut s'expliquer par une cinétique de dégradation rapide de ces molécules, ou bien des difficultés analytiques. (68)

Milieu aquatique et bactéries résistantes

La quasi-totalité des bactéries résistantes retrouvées en milieux aquatiques ont une origine anthropique.

Les rejets de stations d'épuration, le ruissellement depuis les champs ayant reçu un épandage de PRO ou encore le débordement des collectes d'eaux usées lors de précipitations intenses conditionnent les concentrations de bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA) et de gènes de résistance aux antibiotiques (GRA) retrouvées en milieux aquatiques.

Une corrélation positive entre la concentration en bactéries résistantes et l'anthropisation a été démontrée dans les hydrosystèmes karstiques. Les variations de contamination dans l'espace reflètent directement la densité humaine et le degré d'urbanisation. (68)

Dans les eaux usées brutes globales, la fréquence de bactéries présentant des intégrons de résistance a été mesurée à hauteur de 10 à 35%. La majorité de ces intégrons codaient pour une résistance aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, des tétracyclines, des macrolides, des sulfamides et des aminosides. (68)

Les eaux usées brutes hospitalières ne représentent qu'une faible proportion des eaux usées brutes totales mais présentent dix fois plus de bactéries hébergeant des déterminants de résistance que les eaux usées brutes domestiques. Les gènes de résistance aux antibiotiques reflètent la consommation hospitalière d'antibiotiques. (68) Une étude Allemande a ainsi détecté le gène de résistance à la méticilline (*mecA*) uniquement dans des eaux usées brutes issues d'hôpitaux. Cette observation est en lien avec la présence largement dominante de SARM dans les hôpitaux responsables d'infections nosocomiales. (69)

b. EN MILIEU TERRESTRE

Milieu terrestre et résidus d'antibiotiques

Les principales sources d'antibiotiques en milieu terrestre sont les produits d'épandage.

Dans les boues issues de STEU, les quinolones et fluoroquinolones sont les antibiotiques les plus fréquemment retrouvés et les plus concentrés avec une médiane entre 2600 et 3000 ng.gMS⁻¹ selon la molécule considérée. Les boues sont les milieux terrestres les plus riches en antibiotiques. (68)

Concernant les effluents d'élevages solides et liquides, les quinolones sont retrouvées avec une concentration supérieure à 1000 ng.gMS⁻¹. Les molécules de la famille des tétracyclines et des sulfamides sont aussi retrouvées en concentration non négligeable. (68)

Les teneurs en antibiotiques dans les effluents d'élevage dépendent de nombreux paramètres parmi lesquels la nature des traitements, leurs voies d'administration, le métabolisme des animaux mais aussi le délai entre l'administration et l'échantillonnage. Les quantifications en antibiotiques des PRO sont donc très variables et difficilement comparables entre elles. (68)

Dans les sols amendés, les concentrations répertoriées sont moindres et ne dépassent jamais la valeur de 2,1 ng.gMS⁻¹. Les molécules détectées sont largement dépendantes du type de PRO et de la périodicité des amendements du sol analysé. (68)

Milieu terrestre et bactéries résistantes

Peu d'études décrivent l'état de la contamination des sols par les bactéries et gènes de résistance. La quasi-totalité des projets de recherche a uniquement pour but d'évaluer l'impact de certaines pratiques agricoles sur l'environnement.

Les travaux disponibles décrivent une présence généralisée de bactéries et gènes de résistance dans les sols agricoles et forestiers analysés. Le sol peut donc bien être considéré comme un véritable réservoir environnemental de déterminants de résistance. (68)

Des souches d'*Escherichia coli* porteuses du gène blaCTX-M-1 codant une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ont été retrouvées sur des sols agricoles fertilisés avec du fumier issu de trois fermes. Ces isolats présentaient le même génotype que ceux retrouvés chez les animaux de ces exploitations. Ils témoignent donc de la possible survie à long terme de cette bactérie résistante après épandage de fumiers de bovins. (68)

Il est intéressant de noter que la persistance de gènes de résistance n'est pas uniquement liée à la survie des bactéries provenant de la source de contamination, mais aussi de l'enrichissement de bactéries commensales du sol grâce à l'apport de PRO. (68)

c. CHEZ LA FAUNE SAUVAGE

Résidus d'antibiotiques retrouvés chez la faune sauvage

Il existe de nombreuses voies d'échange de résidus d'antibiotiques entre l'Homme, les animaux domestiques et la faune sauvage. Les individus de la faune sauvage peuvent résider dans des milieux riches en antibiotiques (eaux, sols) et se contaminer par ingestion de végétaux, par l'intermédiaire de l'eau de boisson ou même par simple contact. Ils deviennent ensuite de véritables vecteurs de dissémination des supports d'antibiorésistance. (68)

Peu de données concernant la contamination de la faune sauvage par les antibiotiques sont disponibles. (68)

Seules des données concernant le biote aquatique ont été publiées. Ces données étaient principalement destinées à analyser la contamination du milieu aquatique par les antibiotiques. Ces données ne sont que peu informatives. (68)

Faune sauvage et résistances bactériennes

Des études récentes démontrent que de nombreuses espèces appartenant à la faune sauvage sont porteuses de bactéries résistantes aux antibiotiques. (70)

Escherichia coli est la cause la plus fréquente d'infections des voies urinaires et du sang dans le monde. La résistance la plus fréquemment retrouvée dans cette espèce bactérienne est la résistance aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes via la production d'enzymes BLSE. Ces souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE sont désormais habituellement rencontrées dans la faune sauvage surtout chez les mammifères et les oiseaux. (70)

De la même manière des bactéries du genre *Salmonella* porteuses de résistance à cinq antibiotiques ont été retrouvées chez de nombreux mammifères et oiseaux. (70)

Il semblerait que les espèces dont les habitats sont les plus étroitement liés aux activités anthropiques soient plus susceptibles d'être contaminées par des déterminants de résistance. (70)

Un travail de recherche concernant la présence de souches d'*E. coli* productrices de BLSE dans la faune sauvage illustre cet aspect. (71) Les paramètres qui se révèlent être importants concernant la présence de résistance chez *Escherichia coli* dans la faune sauvage sont entre autres l'état de préservation naturelle ainsi que la présence, la densité et l'activité humaine. En effet, la mesure de taux de détection d'*Escherichia coli* productrices de BLSE dans différentes zones géographiques variait de 0,5% chez les oiseaux des îles éloignées des Açores et des principales activités humaines dans l'océan Atlantique, à 32% chez les oiseaux de la péninsule ibérique. (71)

L'impact de l'activité humaine semble donc considérable en ce qui concerne la diffusion d'antibiorésistance à la faune sauvage.

Dans cette même optique, de nombreux travaux réalisés sur l'occurrence des bactéries résistantes dans la faune sauvage démontrent l'influence du régime alimentaire des espèces considérées. (68)

Chez les poissons par exemple, le régime alimentaire semble fortement influencer la prévalence du portage de déterminants de résistance, en particulier chez les poissons omnivores dont l'alimentation de base est constituée de périphytons eux-mêmes contaminés par des rejets de STEU. (68) Chez les animaux sauvages terrestres, la fréquence du portage de BRA est largement supérieure chez les animaux omnivores ou carnivores par rapport aux herbivores. (68)

3. DEVENIR DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

Une fois émis dans l'environnement, le devenir des résidus d'antibiotiques est déterminé par différents mécanismes. (68)

Selon leurs propriétés physico-chimiques, certaines molécules peuvent être adsorbées à la surface des composants du milieu. Des processus de dégradation ou de transformation via des mécanismes abiotiques (photolyse, hydrolyse, ...) ou biotiques par l'action de micro-organismes peuvent conduire à la formation de molécules secondaires. Ces processus dépendent à la fois des paramètres du milieu et des molécules considérées, ce qui explique que certaines molécules comme les bêta-lactamines pourtant très utilisées en médecine humaine sont peu retrouvées dans l'environnement. Aussi, de nombreux produits de dégradation sont à ce jour encore inconnus. Les composés précurseurs échappent ainsi à toute évaluation. (68)

4. NOTION DE MULTICONTAMINATION ENVIRONNEMENTALE

Différentes études font état d'un lien entre la présence d'éléments traces métalliques, de biocides et de déterminants de résistance dans l'environnement. (68,72,73)

Les éléments traces métalliques sont des métaux présents en infime quantité dans le sol, l'eau et l'air. Les pratiques humaines concourent à renforcer leur présence. De la même manière, les biocides sont des éléments facilement retrouvés dans l'environnement car très utilisés dans de nombreux secteurs d'activités humains.

Une exposition des bactéries environnementales aux biocides ou éléments traces métalliques pourrait favoriser l'apparition de résistances. Pour expliquer cela, différents travaux de recherche évoquent des mécanismes de co-résistance ou de résistance croisée. (68,73)

D. DES FLUX DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES PERMANENTS ENTRE L'HOMME, L'ANIMAL ET L'ENVIRONNEMENT

1. INTERACTIONS HOMME/ANIMAL ET ECHANGES DE DETERMINANTS DE RESISTANCE

Bien que les données microbiologiques actuelles semblent affirmer l'existence de lignées bactériennes spécifiques à l'Homme ou aux animaux, des clones communs ont été décrits chez différentes espèces sans lien évident entre elles. (74) De nombreuses études relatent la

présence de déterminants de résistance identiques chez des individus d'espèces différentes, ce qui peut laisser supposer de potentiels transferts de matériels génétiques. (74–76) C'est la comparaison de différentes séquences de gènes obtenues « au fil de l'eau » depuis quelques années qui permet de proposer des hypothèses sur d'éventuels passages d'antibiorésistances entre l'Homme et l'animal. (74)

a. DES ECHANGES DE DETERMINANTS DE RESISTANCE PAR CONTACT

Diffusion de la résistance de l'animal à l'Homme par contact

- Chez les animaux d'élevage

Les modes de transmission d'une bactérie, résistante ou sensible, de l'animal à l'Homme incluent entre autres, le contact direct. Si l'on envisage l'ensemble d'une population, il apparaît alors que les sujets les plus à risque de contamination sont les personnes dont le métier implique la proximité avec les animaux. (77) Dans ce contexte, de nombreuses études alliant phylogénie et épidémiologie sont disponibles aujourd'hui, démontrant le passage de bactéries antibiorésistantes de l'animal à l'Homme.

Des enquêtes hospitalières ont étudié la probabilité de portage de bactéries résistantes chez des humains hospitalisés. Le contact avec le bétail semble être la source principale de contamination chez l'Homme. (77)

Dans ce contexte-ci, et par leur proximité quotidienne avec les animaux, les éleveurs semblent donc faire partie des personnes les plus à risque de contamination par des bactéries résistantes. Une étude publiée en 2014 compare le taux de portage de *Staphylococcus aureus* CC398 (clone de SARM associé au bétail) chez des agriculteurs ainsi que chez des personnes témoin. Il se révèle être de 44,6% chez les éleveurs contre 24,1% chez les personnes témoins. (77)

Le cas du SARM CC398 humain d'origine porcine a d'ailleurs été révélé suite à des infections à Staphylocoques graves chez des éleveurs de porcs néerlandais en 2006. Aux Pays-Bas, une prévalence très faible des infections à SARM dans les établissements hospitaliers à ce moment-là, a permis de repérer rapidement une augmentation du taux global de ces infections. Des enquêtes réalisées a posteriori ont montré que la majorité des patients étaient en réalité des éleveurs de porcs. Un passage de SARM CC398 du porc à l'Homme est donc très fortement suspecté. (74)

Par la suite, d'autres bactéries telles que *Escherichia coli* porteuses du déterminant de résistance blaCTX-M1 ont aussi pu être isolées chez 56 porcs, trois membres du personnel agricole (n'ayant pas reçu d'antimicrobiens au cours des six derniers mois), et deux échantillons de fumier provenant de deux élevages porcins danois utilisant couramment le ceftiofur de manière prophylactique. Les souches humaines, environnementales et animales hébergeaient des plasmides quasi-indiscernables. Ceci laisse supposer une transmission entre porcs et travailleurs agricoles de souches d'*Escherichia coli* porteuses de résistance aux céphalosporines. (78)

Aussi, une étude portant sur une cohorte de 137 vétérinaires (profession en contact quotidien avec l'animal) travaillant principalement avec des porcs et des veaux a révélé une prévalence moyenne de portage de SARM de 44%, contre 24,1% chez les témoins. Au total,

88 vétérinaires de cette étude ont été porteurs de SARM au moins une fois dans leur vie. (77)

Au Canada, le personnel en contact avec un poulain infecté par le clone USA 500 de *Staphylococcus aureus* a présenté des lésions cutanées causées par cette souche. (79) Lors d'une épidémie d'infections à SARM chez des chevaux en 2008 dans un hôpital d'enseignement vétérinaire, 17 isolats équins ont été mis en évidence. 16 membres du personnel ayant été en contact étroit avec les chevaux se sont révélés positifs pour le SARM. 53% des échantillons environnementaux étaient aussi contaminés y compris des échantillons provenant des chambres des étudiants et membres du personnel. Le personnel semble donc aussi jouer un rôle dans la transmission. (77)

Pour finir, les employés d'abattoir semblent aussi concernés par ce risque accru de transmission de bactéries résistantes par contact avec l'animal. Selon une enquête néerlandaise, les employés d'abattoir de porcs travaillant dans la zone de stabulation, d'échaudage ou d'épilage semblent plus à risque de portage de *Staphylococcus aureus* résistants que le reste de la population. (79)

Toutes ces études illustrent la multiplicité d'exemple révélant de potentiels transferts de déterminants de résistance depuis l'animal jusqu'à l'Homme par contact. *Escherichia coli*, *Salmonella* et *Staphylococcus aureus* sont les bactéries les plus citées dans les études relatant de tels transferts. Les personnes dont le métier nécessite la proximité d'animaux semblent plus à risque de contamination.

- Chez les animaux domestiques

De la même manière que chez le bétail, les plasmides de résistance retrouvés chez les animaux de compagnie affichent des similitudes avec ceux retrouvés chez l'Homme.

Ces dernières années, l'émergence d'un nouveau groupe de bêta-lactamases à spectre étendu de type CTX-M chez *Escherichia coli* a attiré l'attention de la communauté scientifique, remplaçant ainsi les bêta lactamases les plus communes de type TEM ou SHV. (80) En 2010, une étude Allemande s'intéressant aux isolats d'*Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de troisième génération récoltés chez des animaux de compagnie atteints d'infections diverses a mis en évidence le portage d'une enzyme BLSE de type CTX-M-15 dont les similitudes avec les souches humaines s'élèvent à 87%.

Les animaux de compagnie semblent donc posséder des enzymes apparentées à celles retrouvées dans l'espèce humaine ce qui peut laisser présager des échanges entre espèces. (80)

Une enquête concernant les facteurs de risque de colonisation par les BLSE a d'ailleurs montré que le contact avec les animaux de compagnie augmentait de près de 7 fois les risques de portage chez l'Homme. (81)

Les similitudes phylogénétiques ainsi que l'augmentation du risque de contamination par le contact sont des indices forts de la transmission de déterminants de résistance de l'animal à l'Homme.

Ainsi, un contact entre les animaux de compagnie et leurs propriétaires crée des conditions favorables à la transmission de résistances.

Les propriétaires d'animaux de compagnie sont plus souvent colonisés par des SARM que la population générale. (79)

Déjà en 1988, la première épidémie humaine de SARM d'origine féline a été rapportée. En effet, suite à une épidémie d'infections à SARM dans un établissement pour personnes âgées, de nombreuses investigations ont été menées avec entre autres une inspection du personnel ainsi que de l'environnement. Il s'est finalement révélé que le réservoir de bactéries résistantes était le chat, porteur sain, qui résidait dans l'établissement. Les chats peuvent en effet être colonisés par des SARM, notamment sur les pattes, la tête, le menton, l'aine. (79,82) Dès la fin des années 1980, des preuves de transfert entre espèces avaient donc déjà été mises en évidence.

Dans ce contexte où le contact semble un élément déterminant dans la transmission du SARM, il semble intéressant de se pencher sur les taux de portage des vétérinaires canins. Les estimations concernant la fréquence de SARM dans la population générale tendent à être inférieures à 2%. Or le personnel vétérinaire pour animaux de compagnie de deux hôpitaux du Royaume Uni révèle des taux de portage compris entre 18% et 27%. (83) Aux Etats-Unis, un échantillonnage transversal du personnel vétérinaire a dévoilé un taux de 4,4%. (83) Ainsi, dans toutes les études, le portage de SARM retrouvé chez les vétérinaires surpasse largement celui de la population générale, ce qui confirme bien l'hypothèse avancée.

Diffusion de la résistance de l'Homme à l'animal par contact

- Chez les animaux d'élevage

Les exemples inverses de transmission de résistances de l'Homme à l'animal d'élevage sont plus rares. L'étude la plus évidente concerne *Staphylococcus aureus*.

Entre 2007 et 2008, 139 isolats de *Staphylococcus aureus* provenant de mammite bovine de toute la France ont été récoltés et envoyés dans 15 laboratoires vétérinaires Français. Un des isolats présentait une résistance à la pénicilline, à la céfoxitine, à la kanamycine et à la tobramycine. Etant donné que les SARM sont très rarement impliqués en mammite bovine, l'isolat a été soumis à de nouveaux tests de caractérisation. Il s'est révélé appartenir au clone Géraldine, responsable d'épidémies humaines en France en 2007. Ainsi, la présence de ce clone d'origine humaine dans un cas de mammite bovine est en faveur d'une transmission de l'Homme à la vache. L'enquête épidémiologique réalisée a posteriori a révélé que l'éleveur était immunodéprimé et avait réalisé de nombreux séjours à l'hôpital, ce qui est en faveur d'une transmission Homme-animal. (11,74,84)

Bien que quelques cas de transfert de SARM et d'autres bactéries résistantes de l'Homme à l'animal aient été documentés, les voies de transmission ne sont pas encore complètement connues et les preuves sont rares. Cette étude Française est un argument supplémentaire en faveur d'une possible transmission de bactéries résistantes de l'Homme à l'animal. (84)

- Chez les animaux domestiques

Différents rapports démontrent que les clones de SARM circulant chez nos carnivores domestiques (chats et chiens) sont semblables aux souches identifiées chez l'Homme et appartiennent principalement aux clones hospitaliers. (85) Au Royaume-Uni, les clones représentés actuellement dans les épidémies humaines sont EMRSA-15 et EMRSA-16 (EMRSA désignant des souches épidémiques de SARM généralement résistantes aux fluoroquinolones et aux macrolides). La majorité des isolats identifiés dans l'espèce canine et féline appartiennent justement à ces lignées. (83) Dans d'autres pays, la majorité des isolats canins et félins sont génétiquement identiques aux lignées hospitalières locales et présentent la même multirésistance. (83)

La transmission de SARM s'est donc probablement produite depuis l'Homme jusqu'aux animaux de compagnie.

Une étude cas-témoin réalisée sur 182 animaux atteints d'infection à SARM a révélé que le principal facteur de risque de portage chez l'animal était le contact avec des humains porteurs de ces bactéries. D'autres causes citées sont l'administration de traitements antibiotiques répétés, une intervention chirurgicale ainsi qu'une hospitalisation préalable en clinique ou hôpital vétérinaire. (83)

Un travail de recherche concernant le portage de SARM dans la population féline distingue deux types de populations : les chats de compagnie vivant en intérieur, ainsi que les chats sauvages. La prévalence de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline était respectivement de 10,21% et 1,4% chez les chats domestiques et sauvages. Les chats de compagnie étaient donc significativement plus susceptibles d'héberger des déterminants de résistance que les chats sauvages. Ceci pourrait être lié à des traitements antérieurs d'animaux de compagnie ou d'humains, à des visites antérieures en clinique vétérinaire, ou bien simplement aux contacts répétés avec les propriétaires. (86)

Ainsi, le contact humain étroit exerce une influence sur la prévalence de *Staphylococcus aureus* chez le chat. On peut donc supposer que le transfert de SARM a eu lieu de l'Homme au chat.

Un tel exemple de transfert de Staphylocoque résistant entre l'Homme et le chien a été mis en évidence suite à une chirurgie orthopédique de l'animal. Ainsi, de façon étonnante, un clone de type USA3000 a été isolé chez un chien atteint de complications post-chirurgicales suite à une intervention sur un membre. Ce clone est endémique dans les hôpitaux humains aux Etats-Unis mais plutôt rare en France. Une enquête épidémiologique pour déterminer sa source a alors révélé que le vétérinaire en charge du chien accueillait au même moment un membre de sa famille en convalescence après une péritonite et une hospitalisation de longue durée près de New-York. Le vétérinaire lui-même ainsi que les propriétaires de l'animal n'avaient pas effectué de voyages récents. L'hypothèse d'une transmission de bactéries résistante originaire des Etats Unis de la sœur du vétérinaire au vétérinaire, puis secondairement au chien au moment de la chirurgie est fortement possible. (74,87)

De nombreux arguments sont donc en faveur d'une transmission de déterminants de résistance non seulement de l'Homme aux carnivores domestiques, mais aussi dans le sens

contraire. Les animaux de compagnie se révèlent ainsi jouer à la fois le rôle de victimes et de réservoirs de résistance. (74)

b. DES ECHANGES DE DETERMINANTS DE RESISTANCE VIA L'ALIMENTATION

- Transferts de plasmides de résistance aux antibiotiques dans le microbiote intestinal humain

En plus de la résistance aux antibiotiques largement décrite chez les bactéries responsables de zoonoses, de nombreux agents commensaux également résistants sont présents dans l'environnement et la chaîne de production alimentaire. Leur caractère commensal rend ces bactéries inoffensives, cependant, elles peuvent servir de vecteur de déterminants de résistance. Diverses études indiquent d'ailleurs un possible transfert de résistance entre le bétail et l'Homme par l'intermédiaire de denrées alimentaires. (88)

Le système gastro-intestinal humain est considéré comme l'un des écosystèmes les plus riches en agents microbiens, et pourrait être un site critique pour le transfert génétique. On redoute que des bactéries porteuses de résistance dans les aliments puissent transmettre leurs déterminants de résistance au microbiote intestinal de l'Homme. (88)

Un travail de recherche étudie le transfert de plasmide de résistance aux antibiotiques entre une souche d'*Escherichia coli* provenant d'un poulet de chair, et un modèle intestinal dynamique in vitro, le M-SHIME (Mucosal Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem). Ce modèle imite l'ensemble du tractus gastro-intestinal humain, de l'estomac au côlon. La population microbienne présente une nature et une fonction très proche d'un système digestif humain.

Ce système d'imitation de l'intestin humain a été alimenté avec un milieu nutritionnel contenant 10^9 *Escherichia coli* hébergeant un plasmide de résistance nommé p5876.

L'émergence d'un microbiote intestinal résistant a été suivie au fil du temps. (88)

Le transfert du plasmide de résistance p5876 a été rapidement observé : après 2 heures dans le côlon simulé, des coliformes indigènes résistants ont pu être détectés dans la lumière et la muqueuse intestinale. La taille du repas et le site de prélèvement n'ont eu aucun impact sur la fréquence de bactéries résistantes récoltées. (88)

Cette étude réalisée in vitro dans un simulateur d'intestin démontre ainsi qu'une souche résistante d'*Escherichia coli* est susceptible de transférer rapidement ses gènes de résistance au microbiote intestinal humain, même en l'absence de pression sélective (aucun antibiotique n'a été utilisé ici). L'Homme peut être exposé à des bactéries de ce type en particulier via des aliments insuffisamment cuits. La transmission de plasmides porteurs de résistance de l'alimentation au microbiote intestinal est un processus alarmant qui nécessite une attention particulière. (88)

- Des exemples de contamination humaines par des bactéries résistantes via la chaîne alimentaire

Certains aliments bruts ou transformés peuvent constituer un risque de contamination humaine d'origine bactérienne s'ils sont crus ou pas assez cuits lors de la consommation. De nombreuses bactéries peuvent être impliquées, telles que *Listeria monocytogenes*,

Escherichia coli, *Campylobacter*, *Salmonella*, ... Si la bactérie impliquée possède des déterminants de résistance, elle est alors susceptible de les diffuser lors de la transmission à l'Homme. (74)

Salmonella est l'une des principales causes de maladies d'origine alimentaire. Une étude Américaine datant de 2001 caractérise des souches de Salmonelles isolées d'échantillons de viande hachée de poulet, bœuf, porc et dinde. Sur 200 échantillons de viande, 20% contenaient des salmonelles, et 80% de ces isolats étaient résistants à au moins un antibiotique, avec notamment 16% résistants à la ceftriaxone, molécule de choix pour le traitement contre la salmonellose chez l'enfant.

Les souches résistantes de *Salmonella* sont régulièrement présentes dans les viandes vendues au détail. (89)

De la même manière, le SARM est fréquemment retrouvé dans des produits à base de viande. Une récente enquête a statué sur une prévalence de 11% de SARM dans un échantillonnage comprenant 1 300 produits carnés. (77) Les pourcentages les plus forts ont été retrouvés dans les produits à base de dinde (31%), de poulet (27%), et de veau (17%). (77) Les aliments d'origine animale destinés à la consommation sont souvent contaminés par des LA-SARM (livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) suggérant une conservation des SARM depuis l'animal vivant jusqu'à la carcasse. Des CA-SARM (community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) et HA-SARM (healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) peuvent aussi être détectés, ce qui laisse penser que l'Homme peut lui-même être la source de la contamination des denrées, au moment de l'abattage ou de la transformation. Aux Etats Unis, 18,3% des SARM détectés parmi un panel d'échantillons de viande appartenaient à deux clones (USA 300 et USA 100) largement répandus en milieu communautaire et hospitalier. (79)

Par ailleurs, différentes études évoquent un moyen d'acquisition de déterminants de résistance plutôt inattendu chez les bactéries. En effet, les traitements de décontamination et de conservation appliqués habituellement sur les pièces de viande destinées à la consommation sembleraient favoriser le développement de résistances. (90)

Dans une étude, un traitement de 15 minutes par une solution d'acide citrique et ascorbique (acides couramment employés en industrie des viandes et volailles) est appliqué à des pièces de volailles. Cinq jours après ce bain, il ressort sans ambiguïté une moindre sensibilité aux antibiotiques de la part des bactéries. Les fréquences d'*Escherichia coli* résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique et au triméthoprime-sulfamide sont augmentées. Cependant, dans cette étude expérimentale, la flore de surface retrouvée sur les cuisses de volaille ne correspond pas exactement à la flore d'altération habituelle et normalement présente sur les viandes de volaille : les conditions de conservation ne reflètent pas parfaitement les conditions réelles. Il est donc difficile de généraliser ce résultat plutôt inquiétant. (90)

En revanche, une deuxième étude concernant cette fois-ci des souches de *Salmonella enteritidis* confirme cette observation. (90) Une faible augmentation de la CMI à la tétracycline est notable suite à un traitement au chlore. L'utilisation de traitements conservateurs semblent donc être responsables de sélection de mutants à moindre sensibilité, et de plus, ce phénomène de résistance semble être stable dans le temps.

Ainsi, après contact avec certains produits de décontamination/conservation, on observe une potentielle diminution de la sensibilité aux antibiotiques voire une résistance. Ce phénomène est inquiétant car les déterminants de résistance sont susceptibles de se transmettre à l'Homme via la chaîne alimentaire. (90)

Aussi, de très nombreux exemples de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) sont disponibles, avec pour certaines, l'implication de bactéries résistantes.

Une étude uniquement moléculaire néerlandaise démontre qu'une prévalence de 79,8% de gènes codant une BLSE est observée dans un large échantillon de viande de poulet. Ces gènes ont également été retrouvés dans des isolats d'hémoculture humaine avec un très fort degré de similitude. Ces résultats suggèrent la transmission d'*Escherichia coli* producteur de BLSE de la volaille à l'Homme, par l'intermédiaire de la chaîne alimentaire. (91)

Un autre rapport épidémiologique cette fois-ci concernant des isolats de *Salmonella newport* multirésistants démontre la transmission à l'Homme via l'alimentation. En 2003, 14 cas d'infections à *Salmonella* sont signalés sur une période de trois semaines en France. Les souches isolées étaient résistantes à de nombreux antibiotiques (ampicilline, streptomycine, ampicilline, streptomycine, sulfaméthoxazole, tétracycline, chloramphénicol, céphalosporines large spectre). La consommation de viande de cheval était la seule exposition commune à tous les cas. Elle avait été achetée dans 12 points de vente différents fournis par un seul et même grossiste. Lors du contrôle chez celui-ci aucun échantillon de la viande en question n'a pu être récupéré, aucun test microbiologique n'a pu être réalisé. L'épidémiologie a permis d'incriminer la consommation de viande de cheval. Cependant, aucune étude microbiologique n'a été réalisée, donc la source de contamination n'a pas pu être clairement mise en évidence. Néanmoins, *Salmonella newport* a déjà été isolé à plusieurs reprises chez des équidés et dans la viande de cheval, ce qui appuie l'hypothèse envisagée. (92)

c. FOCUS SUR LE SARM CC398 ASSOCIE AU BETAIL : EXEMPLE DE L'ADAPTATION GENETIQUE D'UN CLONE HUMAIN A UNE NOUVELLE ESPECE ANIMALE

Le staphylocoque doré ou *Staphylococcus aureus* est une bactérie commensale pouvant devenir un pathogène opportuniste de l'Homme et de l'animal. (93)

Les molécules de choix utilisées pour le traitement des infections à Staphylocoques sont les bêta-lactamines. Le développement de mécanismes de résistance a évolué au cours du temps.

Dès le début des années 1950, l'utilisation de pénicillines G contre les Staphylocoques a favorisé l'apparition de résistances par production de pénicillinases plasmidiques dans les hôpitaux puis dans la communauté. Ceci a motivé l'introduction de la méticilline et de ses dérivés. Dès les années 1960 apparaissent alors les premiers SARM, autrement-dit les staphylocoques résistants à la méticilline, qui se propagent de manière endémique d'abord dans les hôpitaux du Royaume Uni puis dans le monde entier. Ces premiers clones de SARM multirésistants sont appelés HA-SARM (SARM d'origine hospitalière). (93)

Dans les années 1990, de nouveaux clones nommés CA-SARM (SARM d'origine communautaire) émergent dans la communauté sans aucun lien avec les HA-SARM déjà connus. Ces clones diffusent de manière indépendante dans différentes régions du monde : on distingue par exemple le clone ST80 en Europe ou USA300 aux Etats-Unis. (93) On

observe concomitamment l'apparition de souches de sensibilité intermédiaire (VISA) puis résistantes (VRSA) à la vancomycine.

Enfin, les années 2000 ont vu l'émergence d'un nouveau clone nommé LA-SARM (SARM associé au bétail) dont le complexe clonal dominant est le CC398. (93) (Figure 17)

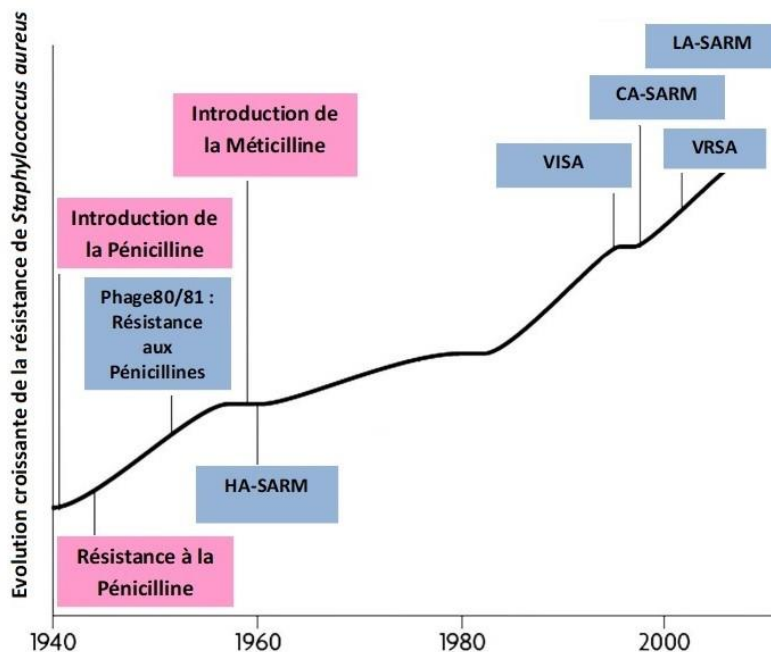


Figure 17 : Evolution de la résistance chez *Staphylococcus aureus*, d'après Nature Reviews, 2009

On distingue donc trois ensembles différents de SARM : (94)

- Les HA-SARM (healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) qui correspondent aux SARM d'origine hospitalière.
- Les CA-SARM (community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) qui correspondent aux SARM retrouvés dans la communauté sans historique d'hospitalisation.
- Les LA-SARM (livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), SARM d'origine animale, comprenant le complexe clonal CC398 associé au bétail.

La présence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méricilline CC398 chez le bétail et sa transmission aux humains suivie de son introduction dans les hôpitaux a inquiété les systèmes de santé humains, en particulier dans les régions à forte densité d'élevage. (95)

Dans l'évolution, deux changements d'hôte ont été opérés pour le complexe clonal CC398 : de l'Homme aux porcs et autres animaux d'élevage par contact, puis de retour à l'hôte humain principalement via la chaîne alimentaire. (95)

Ces différentes adaptations sont permises et facilitées par des modifications de l'équipement enzymatique et des facteurs de virulence de la bactérie. (95)

Des études ont effectivement démontré que l'adaptation de *Staphylococcus aureus* CC398 à l'hôte dépend du gain ou de la perte d'éléments génétiques mobiles. (95)

Selon différents travaux de recherche, le complexe CC398 serait apparu initialement chez l'Homme en tant que SASM (*Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline). Ces souches ancestrales hébergeaient alors le complexe d'évasion immunitaire. Ce complexe est en fait un groupe de gènes qui code pour des éléments immunomodulateurs spécifiques de l'Homme. Ce groupe est porté par le bactériophage phi3. Ce complexe d'évasion immunitaire est capable de modérer la réponse immunitaire de l'Homme en inhibant le phénomène de phagocytose et la mort bactérienne. (95)

Lors du passage du SASM 398 de l'Homme au bétail, il a été démontré que la lignée s'est adaptée en perdant le bactériophage phi3. (95)

En même temps, la colonisation du bétail s'est accompagnée de l'acquisition d'une cassette staphylococcique appelée mecA, portant le gène de résistance aux antibiotiques bêta-lactamines, et de l'acquisition de la résistance à la tétracycline. (95)

Ainsi, la grande majorité des *Staphylococcus aureus* retrouvés dans le bétail est dépourvue du complexe d'évasion immunitaire mais possède les déterminants de la résistance aux bêta-lactamines.

La perte du bactériophage phi3 et l'acquisition de gènes de résistance semblent accompagner le passage de l'Homme au bétail. (95)

Fait intéressant, les isolats de SARM CC398 retrouvés chez les humains ayant eu un contact direct avec le bétail contaminé ne présentent pas de complexe d'évasion immunitaire, mais possèdent les déterminants de résistance aux bêta-lactamines et tétracycline. La réadaptation humaine (ré acquisition du prophage phi3 et perte de mec(A) et tet(M)) n'est donc pas obligatoire pour une recontamination humaine depuis le bétail. (77)

La possession du complexe d'évasion immunitaire n'est évidemment pas une condition préalable à la capacité du LA-MRSA à provoquer des infections invasives chez l'Homme. De nombreux mécanismes différents permettent à *Staphylococcus aureus* d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. (96)

Cet exemple concernant l'évolution du complexe clonal CC398 du SARM démontre que l'infestation d'une nouvelle espèce peut s'accompagner de modifications génétiques. Dans ce cas-ci, les gènes concernés étaient portés par des plasmides et ont permis une résistance aux antibiotiques et une perte d'un bactériophage à action immunitaire.

2. INTERACTIONS HOMME/ANIMAL ET ENVIRONNEMENT ET ECHANGES DE DETERMINANTS DE RESISTANCE

a. CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT PAR L'HOMME

Les milieux environnementaux aquatiques et terrestres sont directement reliés et partagent les mêmes contaminants antibiotiques. De nombreuses activités humaines concourent à enrichir l'environnement en substances et favorisent ainsi la pression de sélection exercée par la présence de molécules antibiotiques au contact de bactéries environnementales, ou bien par la dispersion de bactéries humaines antibiorésistantes dans l'environnement.

- Contamination via le rejet d'eaux usées traitées :

Les eaux usées sont considérées comme la source majeure de contamination environnementale par les résidus d'antibiotiques, les bactéries et déterminants de résistance. Leur niveau de contamination dépend principalement de leur origine. Les eaux usées domestiques peuvent être contaminées par des résidus d'antibiotiques excrétés sous forme active ou sous forme de métabolites par des personnes ayant reçu une antibiothérapie. Elles peuvent contenir des bactéries résistantes issues des populations humaines, mais aussi des co-sélecteurs d'antibiorésistance tels que les biocides ou les éléments traces mobiles. (68)

Les eaux usées d'activités de soins correspondent aux eaux usées issues d'établissements de santé (hôpitaux) et d'hébergements pour personnes âgées (EHPAD). La forte utilisation de molécules antibiotiques dans les soins aux personnes au sein de ces établissements implique une importante concentration en résidus d'antibiotiques et en bactéries résistantes dans les eaux rejetées.

En France, ce sont les stations d'épuration des eaux usées (STEU) qui ont pour rôle de collecter les eaux usées domestiques et industrielles, puis de les purifier, avant de les rejeter dans le milieu naturel. Bien que ces stations soient conçues pour limiter au maximum l'apport de polluants et de matière organique dans le milieu, de nombreux micropolluants parviennent à passer la barrière de la STEU et à se retrouver tels quels en milieu naturel. (68) Malgré les innovations majeures récentes, l'élimination des antibiotiques est loin d'être totale suite au passage dans une station d'épuration. On considère généralement qu'en moyenne, seuls 48 à 77% des antibiotiques totaux sont éliminés lors de traitements en STEU. Concernant les BRA (bactéries résistantes aux antibiotiques), l'analyse des études publiées portant sur les souches d'*Escherichia coli* et d'entérocoques, montre que les traitements des STEU permettraient de réduire de 1,5 à 3 log les concentrations bactériennes selon l'espèce considérée et de 2 à 3 log la fréquence de gènes de résistance. (68)

Les processus de traitements en stations d'épuration ne permettent pas une élimination préférentielle des bactéries résistantes par rapport aux bactéries sensibles. Ainsi, malgré le passage en STEU, des bactéries et des gènes de résistance sont donc susceptibles d'être libérés dans le milieu naturel et de contaminer l'environnement. (68)

L'impact de l'administration d'un traitement antibiotique à un individu en médecine de ville ou en établissement de santé peut donc avoir une résonance qui ne se limite pas seulement à la personne traitée, mais qui peut retentir dans tout l'environnement et y exercer des pressions de sélection importantes.

- Contamination via l'épandage de boues de STEU :

Les boues issues de STEU représentent le principal déchet du traitement des eaux usées. Elles sont principalement composées d'eau, de débris de bactéries et de matière organique. Ces boues sont habituellement utilisées comme épandage des sols agricoles afin de fertiliser ou d'amender la terre. Plus de 70% des boues produites en France sont ensuite épandues. Cependant, comme évoqué ci-dessus, des micropolluants peuvent avoir échappé au traitement par la station d'épuration et s'y être accumulés comme des métaux, des désinfectants ou encore des résidus antibiotiques. (68)

Règlementairement parlant, un plan d'épandage permet de fixer les règles de déversement de ces boues issues de STEU. Des limites de concentrations sont définies notamment pour les métaux lourds, les polychlorobiphényles, les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Cependant, aucun seuil limite n'a été fixé concernant les résidus de molécules antibiotiques pourtant bien présents dans ces amendements. (68)

- Rejet d'usines productrices d'antibiotiques :

En France, la quasi-totalité des antibiotiques utilisés est importée de pays étrangers. Ainsi, peu d'études Françaises portent sur la contamination environnementale liée à ces usines de production.

Cependant, en Chine, une étude démontre une plus forte prévalence de la résistance bactérienne en aval des usines de production qu'en amont. La fréquence de bactéries porteuses d'intégrons de type IntI1 (éléments génétiques susceptibles d'héberger des gènes de résistance insérés sous forme de cassettes) est largement supérieure dans les effluents aval de l'usine que dans le cours d'eau amont (97% dans les effluents aval contre 3% en amont). (68)

L'industrie de l'antibiotique semble donc avoir une large part de responsabilités dans la contamination environnementale et dans la sélection de résistances.

- Impact des eaux rejetées de piscicultures d'eau douce :

Aucune étude n'a, à ce jour, publié des données concernant la contamination des eaux en sortie de pisciculture par les molécules antibiotiques en France.

Cependant, une enquête réalisée sur un panel de 100 piscicultures en France démontre que des antibiotiques ont été utilisés dans 59% des élevages sondés, et que 5% ont utilisé à la fois des antibiotiques en tant que tels, et des aliments médicamenteux. Les molécules les plus utilisées sont le florfénicol (83%), les sulfamides (29%), la fluméquine (18%), et l'oxytétracycline (12%).

Ces pratiques laissent ainsi supposer que la concentration en résidus antibiotiques dans les eaux de sortie de pisciculture n'est pas nulle. (68)

Pour information, cinq antibiotiques ont aujourd'hui une autorisation de mise sur le marché dans cette filière : l'oxytétracycline, le florfénicol, l'association triméthoprime-sulfamides, la fluméquine et l'acide oxolinique. (68)

La plupart des élevages rejettent directement leurs eaux usées infestées par des résidus d'antibiotiques et des matières organiques contaminées dans les cours d'eaux environnants. Plusieurs rapports montrent que ces pratiques favorisent l'antibiorésistance et sa dissémination sur plusieurs kilomètres aux alentours, voir beaucoup plus selon les courants et les conditions. (70)

Les activités humaines génératrices d'une pression de sélection environnementale sont nombreuses. La quasi-totalité des composants de l'environnement hébergent désormais des résidus d'antibiotiques ou des bactéries résistantes.

Les milieux terrestres et aquatiques sont en lien constant : une source de contamination du milieu aquatique pourra contaminer le milieu terrestre par infiltration d'eau par exemple. A

l'inverse, l'épandage de substances contaminées sur des cultures polluera à la fois les sols et les milieux aquatiques via des phénomènes de ruissellement.

b. CONTAMINATION DE L'HOMME PAR L'ENVIRONNEMENT

Comme évoqué ci-dessus, les antibiotiques utilisés en médecine humaine et animale contribuent à favoriser leur présence dans l'environnement, et donc la diffusion de déterminants de résistance que les bactéries peuvent s'échanger.

Alors que l'utilisation d'antibiotiques est le facteur initial de l'apparition de bactéries résistantes dans l'environnement, une fois contaminé, l'environnement peut servir de réservoir et même amplifier leur propagation.

Suite à cela, l'Homme peut être recontaminé en retour par les bactéries résistantes par de multiples voies : l'alimentation (végétaux souillés par épandage de produits contaminés, eau de boisson polluée par des déterminants de résistance, ...), le simple contact avec la faune sauvage, avec l'environnement, ...

Les flux de résistances sont donc bidirectionnels entre l'Homme et l'environnement et les moyens de propagation sont multiples.

c. CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT PAR L'ANIMAL

- Déjections animales et effluents d'élevage :

De la même manière que les humains, les animaux hébergent une immense diversité de bactéries qui composent leur flore commensale, en particulier leur flore digestive. Lors d'émission de fèces, ces bactéries sont disséminées dans le milieu environnant.

Lorsqu'un animal reçoit un traitement antibiotique, les molécules sont excrétées dans le tube digestif sous forme de métabolites, de conjugués, ou sous forme inchangée, via les urines ou les matières fécales. Une pression de sélection y est alors exercée et, au contact de la flore digestive commensale, des bactéries résistantes peuvent émerger ou être sélectionnées au détriment des bactéries sensibles. (68)

Ainsi, les animaux ayant reçu une antibiothérapie émettent plus de déterminants de résistance dans leur milieu. Les déjections plus communément appelées effluents d'élevage constituent donc la principale source environnementale d'antibiotiques, de BRA ou de GRA d'origine animale. (68)

Plusieurs facteurs modulent l'excrétion de tels contaminants comme le métabolisme propre à chaque individu, la voie d'administration, la durée de traitement, ... (68)

Une étude menée sur des unités d'engraissement de porcs en Allemagne a recherché des souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE/AmpC (céphalosporinase) dans divers substrats dont le lisier de porcs. Ces souches ont été identifiées en proportion non négligeable dans le lisier de six des sept fermes étudiées. Bien que les résultats varient d'un prélèvement à l'autre, cette étude démontre qu'une fertilisation des sols à l'aide de lisiers de porcs peut participer à la dissémination de bactéries porteuses de caractères de résistance, et donc que les PRO issus d'élevage peuvent être sources de résistance dans l'environnement. (97)

De la même manière que pour les stations d'épuration des eaux usées, lorsque des traitements sont appliqués aux effluents d'élevage, ils ne permettent pas d'éradiquer complètement les résistances bactériennes.

La persistance de déterminants et bactéries porteurs de résistance dépend largement de l'espèce bactérienne et du gène considéré, mais aussi de la stratégie de traitement des effluents. Par exemple, le compostage permet une réduction de 4 à 6 log des bactéries résistantes aux antibiotiques. Le stockage en fosse et la méthanisation mésophile ont un plus faible impact. (68)

Après épandage d'effluents contaminés, des déterminants de résistance se retrouvent donc dans le sol, et par la suite, les eaux de surface et leur composition peuvent aussi être impactées. Le ruissellement est le principal phénomène par lequel des molécules antibiotiques peuvent être entraînées depuis les épandages. Les périodes d'épandage constituent donc des moments favorables à la contamination des eaux de surface par les antibiotiques. La durée entre l'épandage et les premiers épisodes de pluie influence la concentration d'antibiotiques mobilisés dans les ruissellements. (68)

Certaines publications évoquent les bénéfices d'un travail superficiel des sols juste après l'amendement avec des effluents contaminés par la présence de molécules antibiotiques. Cette pratique permettrait de réduire l'infiltration des sols par ces composés anti-infectieux et leur mouvement par ruissellement. (68)

Globalement, un intervalle supérieur à deux semaines entre l'amendement par des PRO contaminés et les premières pluies serait conseillé afin de réduire le transport d'antibiotiques par ruissellement. (68)

- Eaux usées d'abattoirs :

Les eaux usées brutes issues d'abattoir sont composées des liquides utilisés au moment de l'abattage, de la préparation des animaux, des opérations de nettoyage des locaux et de la stabulation des animaux, mais aussi des eaux usées utilisées par le personnel de l'établissement, ...

Les bactéries retrouvées dans les eaux usées d'abattoirs sont en grande majorité issues de la flore digestive des animaux abattus. (68)

Plusieurs études démontrent que les eaux usées d'abattoirs contiennent de fortes proportions de bactéries résistantes et que les systèmes de traitement ne sont pas suffisants pour les éliminer complètement. Ces eaux usées qui seront ensuite envoyées en stations d'épurations urbaines puis en milieu naturel sont donc sources de résistance pour l'environnement. (98)

d. CONTAMINATION DE L'ANIMAL PAR L'ENVIRONNEMENT

De la même manière que pour chacun des réservoirs de l'environnement, les échanges ne sont pas unidirectionnels et l'environnement peut lui aussi être source de déterminants de résistance pour l'animal.

De nombreuses voies d'échange existent entre l'environnement et l'animal.

Par exemple, suite à l'épandage de boues de STEU ou d'effluents d'élevages contenant des bactéries résistantes, les pâtures peuvent être contaminées. L'animal, en s'alimentant, en s'abreuvant ou simplement en étant au contact du milieu peut contracter des résistances.

L'environnement est un lieu de vie partagé entre les animaux domestiques et sauvages. Un contact avec un animal sauvage, ses urines, ses fèces peut conduire à un échange de déterminants de résistance.

e. RÔLE DE LA FAUNE SAUVAGE DANS LA DIFFUSION DE LA RESISTANCE

De nombreux indices permettent de penser qu'il existe des transferts de bactéries sensibles et résistantes entre l'Homme ou l'animal et la faune sauvage, principalement via l'environnement.

L'analyse de données phylogénétiques des souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE a permis de montrer que les types d'enzymes retrouvées dans la faune sauvage reflètent exactement celles retrouvées le plus couramment en médecine humaine et vétérinaire. Ces observations conduisent à supposer que la faune sauvage subit les conséquences des bactéries résistantes retrouvées en cliniques et en élevage. Différentes autres études démontrent des analogies dans les profils de résistance globaux des isolats issus d'animaux sauvages et de cliniques vétérinaires ou humaines comme illustré en figure 17, ce qui soutient cette hypothèse. (71)

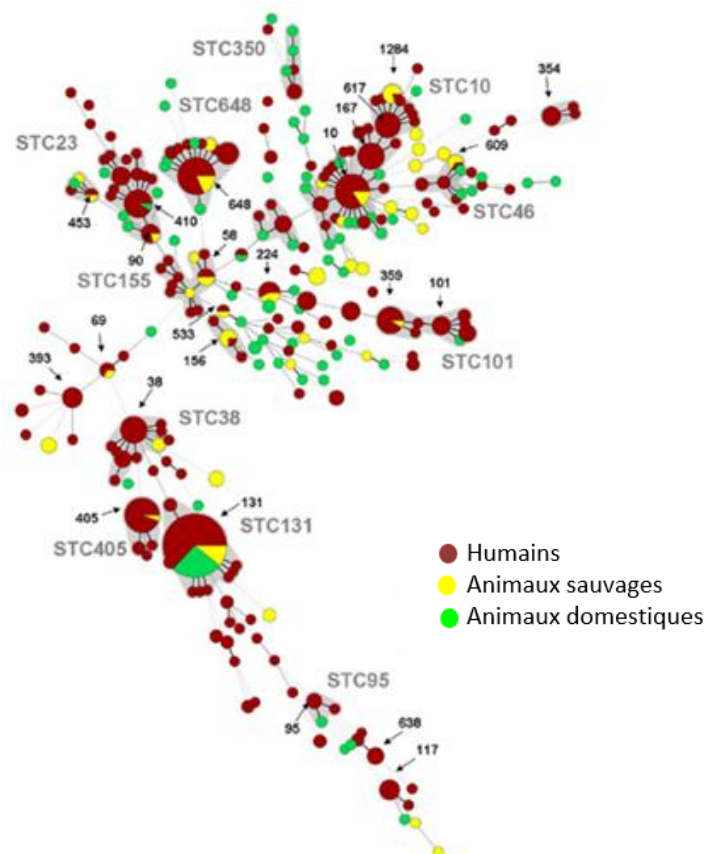


Figure 18 : Arbre représentant les différents types de BLSE retrouvées chez l'Homme, les animaux domestiques et sauvages (Guenther et al, 2011).

Cet arbre couvrant de poids minimum représente les sous-types de BLSE humains, domestiques et fauniques selon les données issues de l'étude de séquence multilocus. Chaque point de couleur illustre un sous-type et sa taille est proportionnelle au nombre d'isolats retrouvés appartenant à ce sous-type. (71)

Il est alors évident que la faune sauvage, les animaux domestiques et l'Homme partagent des sous-types en commun. Ceci appuie l'hypothèse d'une transmission de souches multirésistantes entre espèces. (71)

Cependant, il semble plus compliqué de déterminer le sens du transfert entre espèces. Un réseau complexe de voies de transmission de bactéries résistantes existe : contact direct, contamination du sol ou de l'eau via les fèces d'individus porteurs de résistance, ... (70)

Les travaux actuels concernant les échanges de déterminants de résistance entre l'Homme et la faune sauvage d'une part, et entre l'animal domestique et la faune sauvage d'autre part, soulignent trois principales voies de transmission possibles.

- Une transmission par contact : la faune sauvage entre en contact avec des excréments, des tissus d'animaux domestiques ou d'humains porteurs de bactéries résistantes.
- Une transmission via l'eau contaminée
- Une transmission par l'intermédiaire du sol contaminé

Une transmission de résistance par contact :

Les contacts directs ou indirects entre l'animal sauvage et l'Homme sont fréquents. Différentes espèces sauvages vivent ou se nourrissent à proximité de zones anthropisées. Diverses populations de rongeurs sont en relation avec des déjections humaines via des systèmes d'égout, la pratique de la chasse crée des contacts entre le gibier et l'Homme, ... (70)

En tant que vétérinaire, les humains peuvent être amenés à piéger ou soigner des espèces sauvages ce qui favorise, encore une fois le contact. De nombreuses zoonoses utilisent ce moyen de transmission pour se propager à l'Homme (brucellose, tularémie, ...). Si des maladies bactériennes sont capables de se propager entre l'animal sauvage et l'Homme, la transmission de bactéries porteuses de résistance entre l'Homme et les animaux de la faune sauvage semble cohérent et logique. (70)

De la même manière, la faune sauvage est susceptible d'entrer en contact avec les matières fécales d'animaux domestiques ou d'animaux d'élevage. Si ces déjections sont porteuses de déterminants de résistance, alors l'animal sauvage peut se contaminer par simple contact. (70)

L'animal sauvage peut aussi se nourrir de viande contaminée par des déterminants de résistance et provenant d'animaux domestiques par l'intermédiaire de cadavres d'animaux morts. (70)

Le contact direct entre les individus de la faune sauvage et les tissus ou matières fécales provenant de l'Homme ou de l'animal domestique constitue donc une voie privilégiée de dissémination de la résistance aux antibiotiques.

Une transmission de résistance via l'eau colonisée par des bactéries résistantes :

Comme nous l'avons largement évoqué dans la partie précédente de cette thèse, l'eau semble être un vecteur majeur de déterminants de résistance.

Le rejet d'eaux usées traitées contenant des résidus d'antibiotiques et des bactéries résistantes en milieu naturel constitue la voie principale de contamination de la faune sauvage par l'Homme. Des bactéries multi-résistantes ont été détectées dans l'eau usée traitée, l'eau de rivière mais aussi l'eau de mer. (99) Via cette contamination, toute la faune sauvage des milieux environnants vivante ou s'abreuvant dans les fleuves ou rivières est impactée et susceptible d'être à son tour contaminée. (70)

De la même manière, les effluents d'élevage contenant des résidus d'antibiotiques et des bactéries résistantes peuvent contaminer l'environnement aquatique par des phénomènes de ruissellement ou d'infiltration suite à leur épandage sur les sols. Ils peuvent ensuite être transmis à la faune sauvage vivant en milieu aquatique ou s'y abreuvant. (99)

Un travail de recherche illustre la transmission de résistance à la faune sauvage suite à la contamination de rivières par les activités humaines (eaux usées traitées) et par les effluents d'élevages. (100)

Cette étude cas-témoin réalisée dans le parc national Kruger en Afrique du Sud analyse le portage de souches d'*Escherichia coli* résistantes dans deux populations d'impalas : la première dont le point d'abreuvement est une rivière contaminée par des *Escherichia coli* résistantes à la tétracycline, l'autre s'abreuvant dans une rivière saine.

En raison des maladies tropicales d'Afrique du Sud, les tétracyclines représentent la classe d'antimicrobien la plus fréquemment utilisée. Il a été constaté que les rivières contaminées recevaient des eaux usées agricoles et urbaines traitées ainsi que les ruissellements des activités humaines, agricoles, forestières.

Les populations d'animaux sauvages telles que les impalas vivant dans les grands parcs naturels sont des sujets idéals pour l'étude de la dissémination de la résistance aux antimicrobiens car ces animaux n'ont jamais reçu de traitements antibiotiques et n'ont pas de contact direct ou d'accès à des excréments d'animaux domestiques ou d'humains. Les résultats ont confirmé que les impalas s'abreuvant dans des rivières contaminées ont un niveau significativement plus important de portage d'*Escherichia coli* résistantes à la tétracycline dans leurs intestins que les impalas non exposés. (100)

L'eau de surface peut donc véritablement représenter une source de diffusion de la résistance aux antimicrobiens aux populations animales sauvages et naïves. (100)

Une transmission de résistance via le sol contaminé par des bactéries résistantes :

De nombreuses voies de contamination du sol existent et en font un véritable réservoir de déterminants de résistance.

En effet, les activités humaines comme par exemple l'épandage de boues de STEU riches en résidus antibiotiques et bactéries résistantes comme vu dans la partie précédente concourent à contaminer le sol. Le vent peut permettre le transport de microparticules du sol potentiellement contaminées par des résidus d'antibiotiques ou des bactéries résistantes. (70) Mais il est encore difficile de quantifier l'importance de cette voie de transport potentielle. (99)

De la même manière, le dépôt direct sur le sol de matières fécales d'animaux ayant reçu un traitement antibiotique ou encore l'épandage d'effluents d'élevage contaminé représente une voie de dispersion et de sélection de bactéries résistantes dans les sols.

Quelle que soit la nature et la source de contamination des sols, les espèces sauvages sont aisément exposées via leur milieu de vie et leur régime alimentaire. (70) Les animaux sauvages venant s'alimenter dans des champs exposés peuvent se contaminer facilement et participer par la suite à la dispersion de la résistance.

Ainsi, il est important de noter que différents traits écologiques peuvent influencer le portage de bactéries résistantes dans la faune sauvage : (99)

- Le mode d'utilisation des ressources du milieu, en particulier le régime alimentaire, les zones d'abreuvement, ...
- Les éventuels déplacements et l'exploration de nouveaux habitats

Les grands prédateurs présentent un risque de portage de bactéries résistantes plus élevé que les autres espèces animales sauvages. De la même manière, les espèces ayant un régime alimentaire omnivore ou carnivore sont plus susceptibles de présenter des bactéries multirésistantes. Ces espèces peuvent se nourrir de déchets près d'habitations, ou à proximité d'élevages et peuvent constituer des ponts entre la faune sauvage, l'Homme et l'animal domestique. Chez les oiseaux par exemple, les individus porteurs de résistance sont principalement rencontrés chez les rapaces et les espèces généralistes telles que les goélands. (99)

Aussi, les espèces qui se déplacent et explorent de nouveaux milieux au cours de leur vie pourraient être impliquées dans la dispersion de bactéries résistantes. Les grands prédateurs par exemple, en plus de leur risque élevé de portage de résistance, possèdent souvent un domaine vital très étendu. Ils pourraient ainsi jouer un rôle clé dans la dynamique des bactéries résistantes.

D'autres facteurs tels que la fécondité ou l'espérance de vie pourraient jouer un rôle important dans la diffusion de la résistance aux antibiotiques mais très peu d'études prennent en compte ces paramètres qui restent à explorer. (99)

3. BILAN

Les voies de diffusion de la résistance sont nombreuses et multidirectionnelles. L'Homme et l'animal sont en constantes interactions au sein d'un même environnement. Cet environnement partagé favorise les échanges de bactéries et leurs déterminants de résistance.

L'approche « une seule santé » ou « one health » prend ici tout son sens, puisqu'elle prend en compte l'interconnexion entre la santé humaine, la santé animale et le bon état des différents écosystèmes composant l'environnement (figure 18). La problématique de l'antibiorésistance est multisectionnelle. La lutte contre le phénomène de l'antibiorésistance nécessite une approche globale qui considère à la fois l'Homme, les animaux et l'environnement.



Figure 19 : Bilan des flux favorisant la résistance entre l'Homme, l'animal et l'environnement dans une optique « One Health » (Santé Publique France, 2019)

4. QUELQUES PERSPECTIVES D'AVENIR

Aujourd'hui, les conditions climatiques et environnementales permettent encore aux milieux de diluer et dissiper les contaminations, pourtant conséquentes, en résidus antibiotiques et déterminants de résistance. (68)

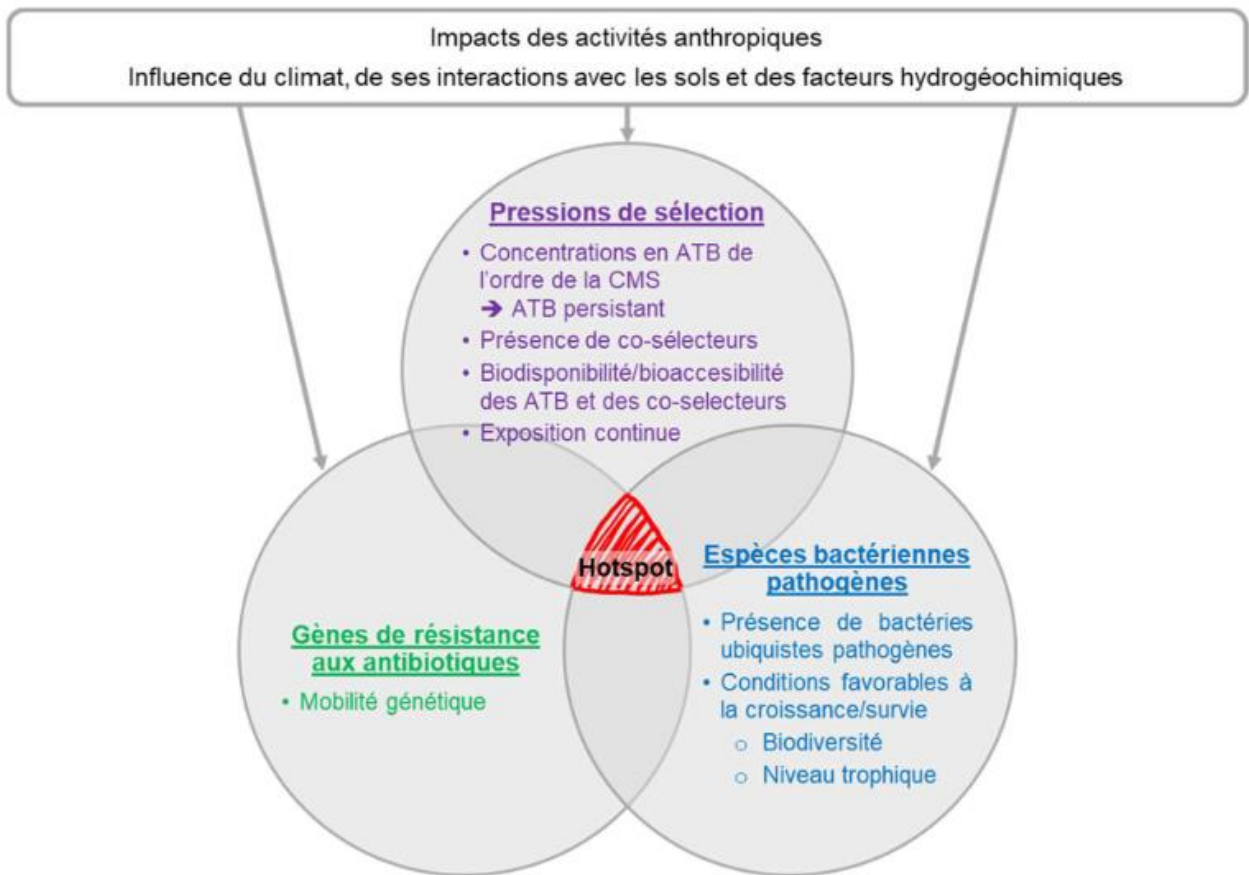
Cependant, les évolutions et prédictions futures laissent présager une intensification de la contamination environnementale globale, avec des conséquences graves sur les systèmes de santé.

- Le réchauffement climatique annoncé devrait multiplier la fréquence de survenue des précipitations extrêmes. Les cours d'eau devraient être modifiés, notamment via l'augmentation de leur température. Les périodes de sécheresse devraient être allongées. Les capacités de dilution des contaminations par le milieu pourraient diminuer et ainsi mettre en danger les possibilités d'adaptation environnementales. (68)

Les épisodes de précipitations massives pourraient favoriser les accidents liés aux ruptures de canalisations, aux débordements de STEU, principales sources de déterminants de résistance environnementale.

- De nouvelles pratiques pourraient voir le jour dans un futur proche pour faire face au manque d'eau : réutilisation des eaux usées, recharge artificielle des nappes, ... Ces nouveaux usages pourraient augmenter la pression exercée par l'Homme sur l'environnement et encore une fois, dépasser les possibilités de résilience environnementales. (68)

- Le développement d'usines pharmaceutiques en France pourrait conduire à un rejet massif d'eaux usées issues de ces industries. En effet, le développement de l'industrie du médicament au niveau national est envisagé par le gouvernement dans un futur proche. La fabrication actuelle est surtout localisée dans les pays asiatiques. Le gouvernement devra, le cas échéant, prévoir et établir les conditions de rejet des eaux usées issues de ces infrastructures pour éviter une pollution massive de l'environnement. (68)



***CMS** : Concentration minimale sélective : Plus faible concentration conférant un avantage compétitif à une souche résistante vis-à-vis d'une souche sensible dans des conditions spécifiques.

Figure 20 : Conditions environnementales favorables au transfert de gènes de résistance aux antibiotiques vers des espèces bactériennes pathogènes, ANSES, 2020

PARTIE 3 : QUELLES SOLUTIONS DE LUTTE ?

Depuis plusieurs dizaines d'années, le monde entier doit faire face à une toute nouvelle menace : le développement et l'accroissement global des phénomènes de résistances aux agents antimicrobiens. De nombreux traitements actuels voient leur efficacité menacée par l'émergence et la diffusion de ces nouveaux phénomènes de résistance qui ne connaît pas de frontières et concerne tous les pays : l'antibiorésistance est un problème universel. La lutte doit passer par une approche globale et coordonnée tant au niveau local qu'international. Le concept « One Health : une seule santé » résume pleinement l'angle d'approche qu'il convient de mettre en œuvre pour lutter contre ce fléau considéré comme la priorité de santé actuelle. (101)

A. SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET DES PHENOMENES D'ANTIBIORESISTANCE

Différentes structures et dispositifs de surveillance permettent de suivre l'évolution des résistances bactériennes et de veiller à la bonne utilisation des antibiotiques : (2)

- La récolte de données concernant les consommations d'agents antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire, dans les établissements de santé et en ville, et leur comparaison avec les années précédentes.
- La récolte de données concernant la prévalence des résistances chez différentes espèces bactériennes, dans différents contextes infectieux, la surveillance de leur évolution au fil du temps et de l'émergence de nouveaux mécanismes qui pourraient représenter un danger de santé publique.

La récolte et l'analyse de données peut se faire à différents niveaux (pays, région, ...) sur des sujets sains ou malades dans le cadre de la recherche ou d'un diagnostic. (2) Elles peuvent provenir de différentes populations d'études (population humaine de ville, population humaine hospitalisée, animaux d'élevage, abattoir, alimentation animale, ...). Les approches sont donc multiples pour permettre de caractériser au mieux cette menace mondiale grandissante. (4)

1. NIVEAU INTERNATIONAL ET EUROPEEN

a. MEDECINE HUMAINE

Au niveau mondial, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) fait de l'antibiorésistance l'une de ses priorités. Cette organisation a dirigé de nombreuses initiatives permettant une meilleure connaissance et un meilleur suivi des résistances bactériennes.

Le réseau GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) par exemple est une initiative de l'OMS mise en place en 2015 permettant une surveillance mondiale de la résistance aux antimicrobiens. L'objectif est de permettre une récolte de données internationale, une analyse puis une communication rationalisée et standardisée concernant l'antibiorésistance au niveau mondial. Le regroupement de ces données devrait permettre de mieux identifier les agents pathogènes menaçant pour lesquels l'implémentation d'une stratégie de lutte est indispensable. (102)

La France participe à cette initiative via le réseau EARS-Net (cf. paragraphe suivant) à travers la transmission d'informations sur le territoire national. (102)

En 2018, 68 états ont participé. Le chemin est encore long pour que de plus en plus de pays produisent et fournissent un ensemble d'informations fiables et représentatives. (103)

(Figure 21)

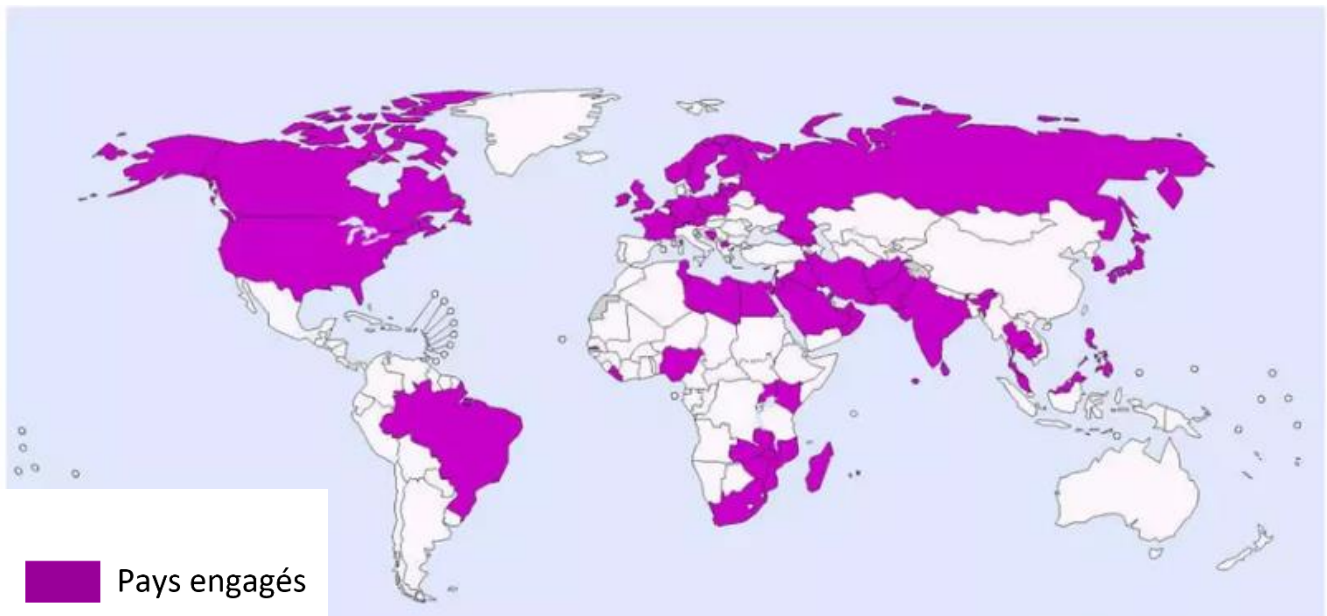


Figure 21 : Carte des pays impliqués dans le projet GLASS mis en place par l’OMS (BPI France, 2018)

Outre l’OMS, l’ONU a également développé un groupe de coordination inter-institutions (IACG) sur l’antibiorésistance qui a vu le jour en 2017 et dont l’objectif est de prévenir l’apparition d’une ère post-antibiotique. (1)

Cette institution devrait aussi permettre une meilleure coordination entre les différentes organisations internationales et ainsi, garantir une action mondiale efficace pour lutter contre cette menace grandissante. (104)

Au niveau Européen, la France contribue à la fois à la surveillance de la consommation d’antibiotiques et de l’antibiorésistance.

- Réseau EARS-Net :

Le réseau EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) est un réseau coordonné par le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). Il surveille la résistance aux antibiotiques de sept bactéries depuis 2012. (102) Il concerne les 27 pays membres de l’union européenne, ainsi que l’Islande et la Norvège. (105,106) En France, les données fournies sont recueillies par Santé Publique France, le Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) et l’Observatoire National de la Résistance aux Antibiotiques (ONERBA). Les données sont transmises en pourcentages de résistance au sein d’une espèce donnée ainsi qu’en pourcentage de sensibilité diminuée. (107)

- Réseau ESAC-Net :

Le réseau ESAC-Net (European Antimicrobial Consumption Surveillance Network), quant à lui, permet le suivi de la consommation d'anti-infectieux en Europe depuis le début des années 2000. (102) Les données collectées dans les pays de l'union européenne fournissent cette fois-ci un aperçu de la consommation d'antibiotiques en Europe, tant dans la communauté qu'en milieu hospitalier. (105)

Ces chiffres constituent une base d'information aux pays de l'union européenne pour suivre les progrès réalisés vers une utilisation raisonnable de ces molécules.

Les données fournies par la France proviennent d'informations concernant les ventes et les remboursements de médicaments. (105)

b. MEDECINE VETERINAIRE

Au niveau européen, le projet ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) permet le recueil de données indiquant l'utilisation de molécules antibiotiques chez les animaux de l'ensemble de l'union européenne. (108)

Mis en place par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) en 2009, il a pour objectif principal d'harmoniser les données des pays de l'union européenne concernant l'exposition aux antibiotiques et de les comparer. Le nombre de pays adhérents à ce projet est passé de 9 en 2010 à 31 actuellement. (108)

L'ESVAC publie un rapport annuel dans lequel sont présentées les données de consommation par pays. Les principaux changements et tendances au fil du temps sont mis en évidence et analysés. Ce rapport sert de base aux scientifiques pour mener à bien les politiques d'utilisation responsable des antibiotiques. (108)

En France, le suivi de l'exposition est réalisé via les déclarations des titulaires d'AMM (autorisations de mise sur le marché). Tous les antibiotiques vétérinaires vendus sont recensés par l'intermédiaire d'une déclaration annuelle de vente des laboratoires pharmaceutiques qui les commercialisent. (37)

Alors que par le passé, il n'était pas possible grâce aux données fournies de distinguer l'exposition aux antibiotiques par espèce animale, un nouveau règlement européen est entré en vigueur dès 2022. Il prévoit de rendre obligatoire la transmission de données d'exposition par espèce et par catégorie d'animaux. La mise en place de cette nouvelle réglementation devrait se faire de manière progressive. En 2023, les données spécifiques d'espèces seront obligatoires pour les bovins, les porcs, les poulets et les dindes. Puis, en 2026, toutes les autres espèces productrices de denrées seront concernées, ainsi que les chevaux. Enfin, en 2029, ce sera au tour des chats, des chiens et animaux à fourrure. (37,109)

Concernant la résistance aux antimicrobiens, l'EFSA (European Food Safety Authority) coordonne une surveillance active de la résistance chez les principales bactéries responsables de zoonoses : *Salmonella*, *Campylobacter*, et *Escherichia coli*. Dans l'ensemble des pays de l'union européenne, cette institution analyse les données de zoonose, de résistance aux antimicrobiens et de TIAC (toxi-infections alimentaires collectives). (110)

Un rapport annuel est publié, en collaboration avec l'ECDC (Centre Européen de prévention et de contrôle des maladies). (110)

Cependant, mise à part l'inspection réalisée par l'EFSA sur les agents zoonotiques potentiellement retrouvés dans les denrées alimentaires, les systèmes de surveillance de résistance aux antibiotiques en médecine vétérinaire manquent à l'échelle européenne. (111)

De nombreux pays disposent déjà de systèmes de veille à la résistance au niveau national. Cependant, ces systèmes sont propres à chaque état et ne surveillent donc pas toujours les mêmes espèces animales et bactériennes et n'utilisent pas les mêmes tests de sensibilité ce qui peut conduire à des interprétations différentes et difficilement comparables. (111) Afin d'encourager une utilisation prudente et responsable des antimicrobiens en médecine vétérinaire, et d'harmoniser les données au niveau européen dans le cadre de la stratégie « One Health », il serait intéressant de mettre en place un réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en médecine vétérinaire (EARS-Vet). EARS-Vet permettrait ainsi de peindre la situation globale concernant les résistances aux antimicrobiens à l'échelle de l'Europe, de détecter plus facilement les résistances émergentes et d'identifier plus rapidement les menaces potentielles. Ce réseau pourrait être utile aux scientifiques et décideurs politiques afin de concevoir des actions plus ciblées et coordonnées. (111)

2. NIVEAU NATIONAL

a. MEDECINE HUMAINE

Aujourd'hui, différents moyens sont mis en œuvre à l'échelle de la France afin de surveiller la consommation d'antibiotiques ainsi que l'émergence et la diffusion de phénomènes de résistance en médecine humaine.

L'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) est une association Française créée en 1901 permettant la centralisation d'informations concernant l'évolution des résistances bactériennes en France. Les données recueillies sont mises à disposition des autorités de santé et des scientifiques. De nouvelles études sont développées chaque année afin d'obtenir de nouvelles informations. Des actions de formation et d'informations sont menées via l'organisation de conférences. (112)

D'autres parts, le centre national de référence des pneumocoques (CNRP) sub-divisé en observatoires régionaux de pneumocoques (ORP) permet la surveillance des souches de *Streptococcus pneumoniae*. Près de 400 laboratoires d'analyse médicale publics et privés répartis dans toute la France réalisent une surveillance de l'antibiorésistance et de l'évolution des sérogroupes.

Les données sont largement diffusées et utilisées par les scientifiques et alimentent le réseau EARS-Net au niveau européen.

Ses principales missions se résument en une surveillance épidémiologique des pneumocoques isolés d'infections sévères, une étude d'antibiorésistance ainsi qu'une évaluation de l'impact du vaccin infantile contre les pneumocoques. (113)

Enfin, cinq missions nationales déléguées aux Centres d'Appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIas) sont aussi pilotées par Santé Publique France. (114) La mission PRIMO et la mission SPARES sont les principaux projets en lien avec la lutte contre l'antibiorésistance que nous allons développer ici.

- La mission PRIMO (Surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins en secteur de ville et établissements médico-sociaux) s'articule en différents axes de travail : la surveillance de l'antibiorésistance, la prévention de sa diffusion, ainsi que des infections associées aux soins. (115) Un large réseau de laboratoires de biologie médicale participe volontairement à la surveillance, ainsi que de nombreux établissements de santé : en 2020, la mission regroupait 1311 laboratoires et 273 unités d'EHPAD. Les données sont récoltées en continu suite aux analyses de prélèvements issus de patients de ville. Cette mission permet une description fine des résistances retrouvées en ville, principal lieu de consommation d'antimicrobiens. En 2020, les résultats publiés se basaient sur plus de 580 000 antibiogrammes. (114,116)
- La mission SPARES (Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé) permet une mesure à la fois de la consommation en antimicrobiens et de la résistance bactérienne en établissements de santé. (115) Les principaux enjeux sont la surveillance de consommation en antimicrobiens et de la résistance bactérienne via l'utilisation d'outils adaptés, l'alerte lors de situations atypiques, la communication de données, la production d'indicateurs nationaux et régionaux. (117)

b. MEDECINE VETERINAIRE

Depuis près de 20 ans, l'ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) collecte les données de vente d'antibiotiques de manière annuelle auprès des titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Tous les antibiotiques vendus en France sont recensés dans le cadre de ce suivi. Les laboratoires fournissent quant à eux une estimation de la répartition des ventes par espèce.

Avant 2003, la distinction des ventes était faite uniquement entre les espèces destinées à la consommation et les animaux de compagnie selon les informations de l'AMM. Depuis 2009, la prise en compte de la répartition d'espèce pour chaque présentation vendue, des doses et durées de traitement du RCP (résumé des caractéristiques du produit) permettent d'obtenir l'indicateur ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) qui constitue un indicateur objectif de l'exposition aux antibiotiques. Il permet d'effectuer des comparaisons de ventes d'antimicrobiens entre plusieurs périodes ou même entre différents pays. (118)

En 20 ans, de nombreuses évolutions ont été apportées à ce système de collection de données. Cependant, d'autres améliorations pourraient être envisagées. Par exemple, aujourd'hui les données fournies ne distinguent pas certaines catégories ou stades physiologiques : les veaux de boucherie ne sont pas distinguables des bovins adultes, la catégorie volailles regroupe à la fois les dindes, les poules pondeuses, les poulets de chair, ... (118) Il serait intéressant dans le futur de pouvoir étudier chaque catégorie animale indépendamment, pour obtenir des analyses plus fines en matière d'exposition aux antibiotiques et dans le cadre d'une utilisation raisonnée.

Outre la collection des données de vente, l'ANMV est aussi en charge de l'autorisation de mise sur le marché de molécules antibiotiques. Pour cela, elle doit évaluer la qualité et les propriétés des médicaments, et garantir la sécurité pour l'animal, le consommateur ainsi que l'environnement. (114)

Concernant les résistances bactériennes, en France, c'est l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) qui est en charge de leur suivi. Cette instance est à la tête de trois principaux réseaux : (39)

- Le réseau Résapath : réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales
- Le réseau Salmonella
- Les plans de surveillance annuels implémentés par le DGAL (Direction Générale de l'Alimentation)

Le Résapath

En 1982, année de sa création, le Résapath connu à l'époque sous le nom Résabo réalisait le suivi des résistances bactériennes uniquement chez les bovins. C'est en 2001 que le suivi s'est étendu aux volailles et aux porcs, pour ensuite concerner toutes les filières animales à partir de 2007. (6)

Depuis sa création, le nombre de laboratoires adhérents a sans cesse augmenté, pour atteindre 71 en 2020. (6)

Ce système de surveillance peut être considéré comme un dispositif passif, puisqu'il est basé sur la communication volontaire de résultats d'antibiogrammes par les professionnels sur le terrain. En effet, le Résapath recueille tous les résultats d'antibiogramme réalisés dans ses laboratoires adhérents pour créer une base de données. En 2020, plus de 50 000 antibiogrammes ont été recensés. L'objectif principal est le suivi d'antibiorésistance en France en médecine vétérinaire. Son fonctionnement est proche des réseaux de surveillance affiliés à la médecine humaine : les bactéries étudiées sont celles isolées de situations pathologiques. (6)

Le Résapath est l'unique réseau vétérinaire membre de l'ONERBA, organisation qui regroupe divers systèmes de surveillance humains ce qui lui permet un ancrage dans le cadre de l'approche « One Health » ou une seule santé, liant l'animal à l'Homme. (119)

Le Réseau Salmonella

Créé en 1997, le réseau Salmonella réalise le suivi des souches de Salmonelles d'origine non humaine. Ce réseau réunit plus de 150 laboratoires vétérinaires répartis sur l'ensemble du territoire Français. Il recueille les isolats de *Salmonella* provenant de ses différents adhérents, effectue des sérotypages et des typages moléculaires ainsi que des antibiogrammes. Les souches collectées peuvent provenir de prélèvements réalisés directement sur l'animal ou dans son environnement proche, de prélèvements d'abattoirs, d'ateliers de transformation, ... (120)

La caractérisation des sérotypes permet d'en évaluer les évolutions temporelles. La réalisation d'antibiogrammes permet d'identifier des phénotypes menaçant du point de vue de la santé publique. (120)

Les plans de surveillance de la DGAL

Chaque année, la direction générale de l'alimentation met en place des plans de surveillance et de contrôle sur le territoire Français. L'objectif principal est de surveiller l'éventuelle contamination de denrées alimentaires d'origine animale, des productions animales ou végétales. (121)

En 2020, 16 plans de surveillance ou de contrôle ont été implémentés : parmi eux, on retrouve une étude concernant la présence de résidus antibiotiques chez les poissons d'élevage, ou encore la présence de dioxines dans les aliments pour animaux, ... (121)

Cette première partie répertorie ainsi les multiples moyens de surveillance et de suivi de l'utilisation d'antimicrobiens et de la diffusion d'antibiorésistance de l'échelle locale à internationale.

Cependant, face à l'augmentation et la diffusion des phénomènes de résistance, il est apparu indispensable d'appliquer des mesures de lutte efficaces à grande échelle.

Différentes actions sont possibles pour enrayer ce phénomène : (1)

- Les mesures de santé publique ont pour objectif de permettre une réduction de la consommation de molécules antibiotiques, et ainsi d'espérer limiter la diffusion et l'apparition de nouvelles résistances
- La recherche de nouvelles solutions alternatives aux antibiotiques sont aujourd'hui nécessaires pour espérer combattre les infections associées à des bactéries multirésistantes insensibles à la plupart des antibiotiques.

B. USAGE PRUDENT DES ANTIBIOTIQUES

1. A L'ECHELLE INTERNATIONALE

En Mai 2015, l'OMS décide d'établir un état des lieux concernant l'antibiorésistance dans le monde qui se révèle inquiétant. En conséquence, un plan d'action global est mis en place. (101)

Il s'articule en cinq principaux axes : (104,122)

- Améliorer la connaissance et la compréhension du problème posé par l'antibiorésistance via une stratégie de communication et des formations efficaces
- Renforcer la surveillance et la recherche
- Diminuer l'incidence des infections grâce à des mesures d'hygiène et de prévention
- Favoriser l'usage responsable des antimicrobiens
- Encourager les investissements durables contre l'antibiorésistance

Ce plan affirme l'importance d'une approche globale « One Health » en favorisant la coordination de différents acteurs affiliés à la fois à la médecine humaine et vétérinaire, à l'agriculture et à l'environnement. L'objectif global est que l'on dispose de moyens de traitements efficaces et accessibles contre les maladies infectieuses le plus longtemps possible. (122)

Par l'intermédiaire de ce plan, chaque état s'engage à combattre l'antibiorésistance grâce à l'élaboration et à la mise en œuvre d'un plan national multisectoriel. (104)

En Mai 2016 est diffusé le rapport de Jim O'Neill, secrétaire d'Etat au commerce du Royaume-Uni. Ce rapport résonne dans le monde entier de par ses prédictions alarmantes et

préoccupantes. Il fait, entres autres, état de dizaines de millions de morts à l'horizon 2050 si rien n'est fait. (101)

L'antibiorésistance fait l'objet de déclarations au sommet du G7 en Juin 2015, puis en Octobre 2015 lors du sommet des ministres à Berlin (101) En Mai 2016, lors du G7 toujours, une lutte collective est promise par les états membres dans une perspective One Health, une seule santé. (101)

Le 17 Juin 2016, le Conseil Européen met en place un réseau « One Health Network » dans le but de coordonner les mesures en termes de santé humaine et animale dans chaque Etat Membre. De nombreuses recommandations sont émises dont le fait de favoriser le recours à la vaccination dans le cadre de la lutte contre les maladies infectieuses, mais aussi d'encourager le recours aux tests diagnostiques. (101)

Les 4 et 5 Septembre 2016, le G20 s'engage pour soutenir le travail de l'OMS, la FAO (Food and Agriculture Organisation) et l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale). (101)

Le 21 Septembre 2016, l'ONU met en place un groupe de coordination ad-hoc. (101) C'est la quatrième fois qu'une problématique de santé publique est abordée par l'ONU (après le VIH, les maladies non transmissibles et le virus Ebola). Chaque pays a réaffirmé son engagement à respecter le plan d'action national élaboré suite aux recommandations de l'OMS en Mai 2015. Les dirigeants présents ont soutenu le besoin de mettre en place des systèmes de surveillance et de lutte solides au niveau mondial, et de renforcer la coopération internationale. Ils se sont par ailleurs engagés à fortifier la réglementation concernant l'usage d'antimicrobiens, et à encourager le développement d'alternatives aux antibiotiques. (123)

Le 12 décembre 2019, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) et son groupe de travail l'AMEG (groupe d'experts sur les conseils antimicrobiens) éditent une nouvelle catégorisation des molécules antibiotiques, selon leurs conséquences et leurs dangers en matière de santé publique. Cette nouvelle classification intervient comme un outil d'aide à la prescription en médecine vétérinaire. Elle constitue un complément au décret de l'arrêté de mars 2016 établissant la liste des antibiotiques critiques, mais ne la remplace pas. Les vétérinaires sont invités à consulter la classification de l'AMEG lors du choix des antibiotiques utilisés chez leurs patients. (124)

L'AMEG distingue donc 4 catégories d'antibiotiques : (124)

- Catégorie A : « A éviter ». Il s'agit de molécules interdites en médecine vétérinaire dans l'union européenne. Leur utilisation chez les animaux de compagnie n'est possible que dans des circonstances exceptionnelles (principe de la cascade), et elles sont interdites chez les animaux destinés à la consommation ou producteurs de denrées. (124,125)
- Catégorie B : « A restreindre ». Cette catégorie comprend essentiellement les céphalosporines de troisièmes et quatrièmes générations, les quinolones et polymyxines. Ce sont des antibiotiques dont l'utilisation est possible uniquement lorsqu'il n'existe aucune autre alternative dans les catégories C et D. (124,125)
- Catégorie C : « Attention ». Molécules utilisables en seconde intention si aucune alternative dans la catégorie D n'existe. Il s'agit des aminoglycosides (à l'exception de

la spectinomycine), des aminopénicillines associés à un inhibiteur des bêta-lactamases, des céphalosporines de premières et deuxièmes générations, des phénicolés, des lincosamides, des pleuromutilines, des macrolides, de la rifaximine. (124,125)

- Catégorie D : « Prudence ». Ce sont les molécules utilisables en première intention, toujours de manière responsable et parcimonieuse. (124,125)

En 2021, l'antibiorésistance est une nouvelle fois au centre des rassemblements du G7 et du G20. (101)

Le lundi 7 Mars 2022, une grande conférence interministérielle autour de l'approche « Une seule santé » se déroule à Paris. Les directeurs de la santé et des services vétérinaires de 26 états membres se sont rassemblés lors de cette réunion. Elle a été l'occasion d'échanges, notamment autour des besoins non couverts en santé publique toujours dans la perspective « One Health ». Une liste de propositions a été établie, en accord avec les recommandations de l'action conjointe européenne sur la résistance aux antimicrobiens et les infections associées aux soins (EU-JAMRAI) (126) (action pilotée par la France réunis 44 états en Europe et visant à coordonner les politiques de lutte dans chacun des pays. (127)

2. A L'ECHELLE NATIONALE

a. MEDECINE HUMAINE

A la fin des années 1990 en France, la proportion d'antibiorésistance chez certaines espèces bactériennes a fortement augmenté. Parallèlement à cela, la consommation en antimicrobiens atteint des niveaux records : la France est le premier consommateur de molécules antibiotiques en Europe, avec en moyenne près de 100 millions de prescriptions par an, dont 80% en médecine de ville. La nécessité de mise en œuvre de mesures de freinage se fait ressentir, mais les tous premiers programmes de lutte ne verront le jour qu'en 2001. (128)

En 2001 donc, le premier plan national est lancé, faisant de la résistance aux antibiotiques une priorité. Ce plan a pour objectif de maîtriser et rationaliser le recours aux molécules antibiotiques en médecine humaine. Il entre en action pour une période de cinq ans et s'articule autour de sept axes d'action distincts (129).

L'objectif principal est de conscientiser le public concernant la nécessité d'une utilisation raisonnée des antibiotiques. La campagne portée par le slogan « Les antibiotiques, c'est pas automatique » est lancée. Selon les chiffres publiés, cette campagne aurait été à l'origine d'une diminution de 16% de la consommation d'antibiotiques, ce qui équivaut à 6,4 millions de traitements inappropriés en moins. (129)

Des outils d'aide pour les professionnels sont mis en place. Parmi eux, les tests diagnostiques d'angines sont développés : ils permettent d'identifier les situations nécessitant un traitement antibiotique ou non et de limiter les prescriptions. (129)

La surveillance conjointe de la consommation et de la résistance aux antibiotiques est renforcée.

A l'issue de cette période, les actions menées ont permis de réduire considérablement le recours aux antibiotiques. Cependant, de nombreuses actions initialement prévues n'ont pas pu être mises en œuvre sur le terrain, n'ont pas obtenu les résultats escomptés ou méritent d'être poursuivies. Un deuxième plan pluriannuel sur la période 2007-2010 est donc mis en place et reprend globalement les objectifs du premier. (128)

Le bilan des actions menées jusqu'en 2010 est finalement contrasté. Des points positifs en matière d'antibiorésistance sont à souligner, chez les pneumocoques par exemple ou on observe une diminution de 26% de la résistance aux macrolides, ou encore chez le staphylocoque doré où la résistance à la méticilline est passée de 33 à 23% entre 2001 et 2009. (106) Cependant, de nouvelles résistances bactériennes continuent d'émerger en ville comme à l'hôpital. (128) Bien que la consommation en antibiotiques ait largement diminué en 10 ans, la France fait toujours partie des plus gros consommateurs d'Europe. De plus, on observe une légère ré-augmentation des prescriptions sur les deux dernières années du plan. (106) Le ministre de la Santé demande alors la mise en œuvre d'un troisième plan national pluriannuel en relais aux deux premiers.

Le troisième plan mis en place en 2011 s'intitule « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques ». Il mise sur une utilisation plus juste et appropriée des antibiotiques, pour faire face aux prescriptions injustifiées et réduire la pression de sélection et le développement de résistances. Ses principaux objectifs sont : (106)

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

Cela se traduit par la mise en place de campagnes de sensibilisation du public dans la continuité de celles des précédents plans.

La lutte contre l'antibiorésistance est envisagée au-delà de la médecine humaine et l'un des objectifs de ce plan est de diminuer la pression de sélection issue du domaine vétérinaire. (106)

Un objectif chiffré de réduction des prescriptions de spécialités contenant des antibiotiques a été fixé à 25%. (106)

En termes de recherche, l'enjeu est de remédier à la diminution du nombre d'antibiotiques efficaces disponibles. Ce plan vise à encourager les scientifiques et laboratoires à investir dans la découverte de nouvelles molécules ou de méthodes alternatives aux antibiotiques. (106)

Enfin, ce plan d'alerte missionne l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) de réaliser une liste de molécules antibiotiques générant une forte pression de sélection. Cette liste devra être mise à jour régulièrement. Jouant un rôle crucial dans le développement de résistances, ces molécules devront être préservées au maximum. (106)

Deux catégories sont ainsi distinguées (Figure 21) : (130)

- Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistance :

Toutes les molécules antibiotiques sont génératrices de résistance dans une certaine mesure car elles exercent inéluctablement une pression de sélection. Cependant, certains antimicrobiens sont plus à risques et exercent un impact plus important sur les flores commensales. Une attention particulière doit donc être portée sur les molécules de cette catégorie, génératrices de résistance.

- Les antibiotiques de dernier recours :

Ce sont des molécules d'utilisation hospitalière préférentiellement. Ils s'adressent à des pathologies graves, dues à des bactéries multi-résistantes, dans lesquelles aucune autre alternative ne peut être envisagée. Ils ne sont pas à prescrire en première intention.

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

Figure 22 : Liste des antibiotiques catégorisés par l'ANSM (ANSM, 2016)

Alors que le bilan des deux premiers plans était mitigé, le troisième s'est soldé par un échec. La consommation globale d'antibiotiques en ville a augmenté de 3% entre 2005 et 2015, annulant la baisse conséquente observée lors du premier plan de lutte. (131)

L'objectif fixé d'une réduction de 25% de la consommation d'antibiotiques en cinq ans, déjà peu ambitieux aux vues du niveau d'exposition de départ de la France, a dû être reporté. Cet échec contraste avec la baisse remarquable du niveau de consommation d'antimicrobiens en médecine vétérinaire sur la même période, qui s'est élevé à 36%. (131)

En 2016, la France se situe toujours dans le trio de tête des pays les plus consommateurs d'antimicrobiens d'Europe. Les Pays-Bas, pays le moins consommateur d'Europe, enregistre une exposition aux antibiotiques trois fois moindre que la France, sans qu'aucune explication épidémiologique ne puisse le justifier. Si la consommation Française était similaire à celle des Pays-Bas, l'assurance maladie pourrait faire une économie de 400 millions d'euros. (131) Plusieurs constats sont faits : (131)

- La prescription d'antibiotiques n'est pas toujours justifiée. Par exemple, seulement 40% des médecins de ville déclarent utiliser les tests d'orientation diagnostics « angine » permettant de distinguer les affections virales des affections bactériennes. De la même manière il semblerait que seulement deux tiers des traitements antibiotiques mis en place lors d'infections urinaires en EHPAD soient justifiés. (131)
- Les prescriptions de molécules antibiotiques sont trop approximatives. Lorsque les antibiotiques sont nécessaires pour lutter contre une infection, il apparaît que le choix de la molécule n'est pas toujours pertinent. Les antibiogrammes permettant de traiter avec une molécule de choix ne sont pas assez utilisés, de la même manière

que les logiciels d'aide à la prescription. Aussi, de nombreuses prescriptions n'ont pas une durée d'action optimale : elles sont soit trop courtes pour montrer une quelconque efficacité, soit inutilement longues. D'autres parts, l'infectiologie n'occupe pas une place suffisante dans l'enseignement des étudiants en médecine. (131)

- Le mode de dispensation amplifie le mésusage. Alors que la dispensation à l'unité des antibiotiques est appliquée dans de nombreux pays, en France, la dispensation en boîte semble inadaptée. Selon une expérience, un mode de distribution à l'unité permettrait une économie de 10% de la consommation totale, et diminuerait l'automédication qui favorise aussi le développement de résistances car souvent mal effectuée. (131)

Par conséquent, et suite au plan d'action global mis en place par l'OMS, une feuille de route gouvernementale est instaurée en 2016. Elle se subdivise en 40 objectifs phares répartis en 13 axes. (132)

Sont ainsi à l'ordre du jour :

- La communication auprès des professionnels de santé ainsi que du public
- La formation des professionnels de santé concernant l'usage responsable des antibiotiques à la fois en médecine humaine et vétérinaire
- La recherche et l'innovation dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance
- Le renforcement des réseaux de surveillance de l'antibiorésistance

Des enquêtes sont réalisées auprès du grand public pour mieux définir les messages à faire passer. Voici quelques mesures phares qui ont vu le jour grâce à cette feuille de route : (114)

- Le développement de l'espace en ligne Antibio'Malin qui propose des informations destinées à tous dans le but d'améliorer les connaissances en termes d'infections et d'utilisation des antibiotiques. (114)
- La mise au point du projet e-bug composé d'outils éducatifs et ludiques afin de favoriser la sensibilisation à l'antibiorésistance pendant toute la scolarité, de la primaire jusqu'au lycée. (114)
- L'élargissement des modes d'utilisation des tests angine. Ces tests distinguant une affection bactérienne d'une affection microbiologique pourront désormais être utilisés dans les pharmacies d'officine et seront pris en charge. (114)
- La lutte contre les pénuries d'antibiotiques. Cette problématique a été identifiée comme prioritaire par le ministère des solidarités et de la santé. Des groupes de réflexion devraient permettre d'évoquer des solutions à ce fléau grandissant. (114)

A l'avenir une nouvelle stratégie intitulée « Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en santé humaine » doit prendre le relais. Elle constitue une déclinaison de la feuille de route interministérielle publiée en 2016. Une sélection de 18 indicateurs clés avec des objectifs à atteindre avant 2025 sont fixés. Parmi eux, on note : une couverture vaccinale contre la grippe des professionnels de santé en ville supérieure à 80% d'ici 2025, un nombre de prescriptions d'antibiotiques en ville inférieur à 650 pour 1000 habitants, ou encore une proportion d'*Escherichia coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération dans les urines, inférieure à 3% tous les ans. (133)

b. MEDECINE VETERINAIRE

En médecine vétérinaire, différents plans intitulés « EcoAntibio » ont été mis en place depuis le début des années 2010, suite à la prise de conscience de l'importance de l'approche « One Health », une seule santé.

Le premier plan, « EcoAntibio 1 » est entré en action en 2012 pour une durée de 4 ans. Ce plan est en accord avec le « plan national d'alerte sur les antibiotiques » publié en 2011 et concernant la médecine humaine. Il s'applique à toutes les espèces animales en France, et est mené par le ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. Globalement, ce plan prévoit la diminution des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire pour espérer disposer d'un arsenal thérapeutique conséquent et efficace dans un futur proche et lointain. (134)

L'objectif principal est une réduction de 25% de l'utilisation d'antibiotiques en cinq ans en médecine vétérinaire avec une attention particulière portée sur les molécules d'importance critique. L'indicateur de référence pour évaluer cette réduction sera l'ALEA, traduisant le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques. (134)

40 mesures sont décrites. Parmi elles, on retrouve : (134)

- Le lancement d'une campagne de communication concernant les propriétaires d'animaux domestiques. Le message clé de cette campagne est « Les antibiotiques, pour nous non plus, c'est pas automatique », en référence au message porté lors du premier plan de lutte en médecine humaine. Cette mesure a très bien fonctionné et a permis de sensibiliser les propriétaires d'animaux pour un usage responsable de ces molécules. (134)
- Parallèlement à cela, la mise en place d'une campagne de communication concernant les éleveurs. Cette fois-ci, le message est « Nourri, logé, vacciné ». Il s'agit de promouvoir la vaccination en tant qu'alternative aux antibiotiques, via différents moyens de communication : diffusion de posters, de plaquettes, ... La filière bovine est la principale visée par cette mesure. (134)
- L'interdiction de percevoir ou d'accorder des rabais, ristournes ou remises lors d'achat de produits contenant des molécules antibiotiques. (134)
- L'encadrement de la prescription et de la délivrance de molécules classées critiques. (134)

Le 18 Mars 2016, une liste de molécules d'importance critique est publiée suite aux recommandations de l'ANSM et de l'ANSES. Elle se divise en trois catégories :

- Liste 1 : substances ayant une autorisation de mise sur le marché vétérinaire (AMM). Le vétérinaire peut les prescrire en respectant le décret du 16 Mars 2016 : ces molécules seront obligatoirement prescrites après examen clinique de l'animal et réalisation d'un antibiogramme. (134) Cette liste comprend trois céphalosporines de troisième génération (céfopérazone, ceftiofur, céfovécine), une céphalosporine de quatrième génération (cefquinome) ainsi que cinq fluoroquinolones (danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin, pradofloxacin).
- Liste 2 : substances ayant une AMM humaine mais pas d'AMM vétérinaire. 47 molécules y sont répertoriées (dont les fluoroquinolones, les céphalosporines de dernière génération, les antituberculeux et les pénèmes). Ces antibiotiques sont interdits de prescription vétérinaire sauf dérogation. (134) Cette dérogation concerne

essentiellement la médecine équine. Une liste de substances essentielles comprenant les antibiotiques critiques suivants (ticarcilline, rifampicine, ofloxacin) peuvent être utilisés seulement chez les chevaux, et avec un délai d'abattage de 6 mois imposé à l'équidé traité. (134)

- Liste 3 : liste de substances avec AMM humaine, sans AMM vétérinaire, pouvant être prescrites pour un usage limité et dans certaines conditions : chez les animaux de compagnie et les chevaux et par voie locale ophtalmologique, après examen clinique et antibiogramme. Il s'agit de la ciprofloxacine, de l'ofloxacin et de la norfloxacine. (134)

L'encadrement de la prescription des antibiotiques critiques concerne toutes les filières et tous les modes d'administration. Les résultats d'analyses justifiant leur utilisation doivent être conservés pendant une durée de cinq ans. Leur renouvellement est interdit et l'ordonnance est uniquement valable un mois. Si un renouvellement est nécessaire, il implique obligatoirement un nouvel examen clinique du patient. (134)

La seule dérogation possible à l'antibiogramme est la situation dans laquelle un prélèvement est impossible à réaliser. Aussi, dans le cas d'une affection grave et aiguë, le vétérinaire a le droit d'utiliser en première intention un antibiotique critique avant obtention des résultats de l'antibiogramme. Une fois les résultats obtenus, il devra cependant réajuster son traitement. (134)

Suite à ce premier plan, les objectifs sont largement atteints, et dépassent même les valeurs attendues. On observe une diminution de 37% pour un objectif initial de 25% de la consommation en antibiotiques entre 2011 et 2016. Concernant les antibiotiques critiques, la baisse est encore plus spectaculaire puisqu'elle s'élève à 75% pour les quinolones et à 81% pour les céphalosporines de dernières générations. (135)

En 2014, la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (LAAAF) est promulguée. Elle comprend différentes dispositions réglementaires dont une partie concernant la lutte contre la résistance aux antibiotiques. L'objectif principal fixé par cette loi est la réduction de 25% en trois ans (entre 2013 et 2016) de l'exposition animale aux antibiotiques critiques (céphalosporines de troisièmes et quatrièmes générations et fluoroquinolones). (2) Finalement, toutes espèces confondues, on note une réduction d'utilisation des céphalosporines de troisièmes et quatrièmes générations de 81,3% et des fluoroquinolones de 74,9% entre 2013 et 2016. L'objectif initial est donc largement atteint. (118)

Ainsi, les résultats du premier plan EcoAntibio et de la loi LAAAF sont largement dépassés. Il est même mentionné une tendance globale de repli de la résistance aux antibiotiques concernant la majorité des antibiotiques et des espèces animales. (136)

Cette réussite est largement due à la mobilisation et à la participation active de tous les acteurs, et en particulier des vétérinaires et des éleveurs, qui s'étaient déjà inscrits dans la dynamique du premier plan bien avant l'année 2012. Afin d'ancrer dans la durée les résultats positifs obtenus, le développement d'un nouveau plan s'avère nécessaire : le plan « EcoAntibio 2 ». Il s'articule autour de quatre axes de travail subdivisés en 20 mesures phares. Davantage orienté vers les mesures incitatives que le plan précédent, la communication et la sensibilisation y occupent une place importante. Il s'inscrit dans la même dynamique que la feuille de route interministérielle publiée en médecine humaine et

que toutes les mesures mises en place par le ministère de l'environnement et de l'agriculture. (136)

Ce plan couvre cinq années pleines : de 2017 à 2022. (136)

Il a pour principaux objectifs d'encourager la vaccination et la recherche dans le domaine des traitements alternatifs aux antibiotiques. (136)

En élevage, des visites sanitaires deviennent obligatoires, l'occasion pour le vétérinaire d'échanger avec les éleveurs sur des thèmes comme la prévention des maladies infectieuses ou le bon usage des antibiotiques. (136)

Aussi, ce plan soutient la lutte contre l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance au niveau international. (136)

Enfin, des objectifs chiffrés sont fixés : une réduction de 50% en cinq ans de l'utilisation de colistine dans les filières porcine, bovine et avicole (la référence de départ est l'indicateur ALEA de 2014/2015), ainsi qu'une diminution de 50% en cinq ans de la prévalence d'*Escherichia coli* productrices de BLSE sur les prélèvements de volailles au stade de distribution. (136)

En 2020, le tonnage d'antibiotiques vendus est l'équivalent d'un tiers de celui enregistré en 1999. Par rapport à 2011, année de lancement du premier plan EcoAntibio, on note une diminution de 54,8% de l'utilisation globale d'antibiotiques. (37)

Une baisse moyenne de 66,0% de l'exposition à la colistine dans les filières porcine, aviaire et bovine est enregistrée en 2020, ce qui est largement supérieur à l'objectif de 50% fixé par le plan EcoAntibio 2. La diminution est maximale dans la filière porcine avec 74,8% de réduction d'exposition, elle est de 63,1% en filière volailles et 48,1% en filière bovine. (37)

Aussi, dès les deux premières années du plan EcoAntibio2, une diminution de 58% des souches d'*Escherichia coli* productrices de BLSE sur les prélèvements de volailles est observée : l'objectif initialement fixé est donc largement atteint.

L'exposition globale aux antibiotiques diminue encore en 2020 par rapport à l'année 2019, et atteint son plus bas niveau depuis 1999. Cependant, il semble que la réduction d'utilisation atteigne une limite pour certaines familles d'antimicrobiens. (37)

Toutes espèces confondues, l'exposition aux antibiotiques critiques continue de décroître avec une baisse de 87,3% et de 94,3% pour l'utilisation des fluoroquinolones et des céphalosporines de dernières générations respectivement depuis 2013. (37)

C. QUELQUES ALTERNATIVES A L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES

La lutte contre le développement de l'antibiorésistance passe par la mise en place d'un usage raisonné des antibiotiques, comme mentionné dans la partie précédente via les différents plans d'action et de sensibilisation en médecine humaine et vétérinaire. Mais cela passe aussi par le développement de stratégies alternatives ou complémentaires à l'antibiothérapie. Différentes pistes sont en cours d'étude actuellement dont certaines reprennent des méthodes utilisées avant même la découverte des antibiotiques, et qui pourraient être remises au goût du jour et représenter un fort potentiel dans le futur. (137)

Aussi, les pratiques d'hygiène semblent fondamentales dans cette lutte, de la même manière que la vaccination contre les infections bactériennes.

Dans cette partie, nous aborderons une liste non exhaustive de quelques alternatives possibles à l'utilisation des antimicrobiens.

1. MESURES D'HYGIENE ET DE BIOSECURITE

L'un des piliers fondamentaux de la lutte contre l'antibiorésistance est le respect de mesures d'hygiène. En effet, l'application de mesures hygiéniques simples peut permettre une diminution des infections et donc une moindre utilisation d'antibiotiques. Ces mesures permettent aussi de limiter les transmissions de bactéries résistantes ou non entre individus.

En médecine humaine, les mains du personnel soignant représentent une voie privilégiée de transmission d'agents pathogènes nosocomiaux. De manière physiologique et de façon permanente, les mains sont porteuses d'une flore résidente dans ses couches superficielles et profondes, composée de bactérie aérobies, principalement de cocci grams positifs. Une flore transitoire (n'appartenant pas à la flore commensale des mains) peut être présente temporairement, composée de germes saprophytes de l'environnement, ou de bactéries pathogènes issues de la flore de patients soignés. Par exemple, *Staphylococcus aureus* peut survivre plus de deux heures sur les mains. (138) Par le portage de cette flore transitoire, les mains du personnel soignant peuvent servir de vecteur de contamination. C'est dans ce contexte que l'amélioration de l'hygiène des mains est un enjeu prioritaire de l'OMS. (138) Une étude réalisée dans un hôpital universitaire de Genève a comparé le taux d'infections nosocomiales et le taux d'infections à SARM avant et après la mise en place d'une campagne d'hygiène des mains. (139) Grâce à cette campagne, la consommation de solution hydro-alcoolique dans cet hôpital est passée de 3,5 à 15,4 litres pour 1000 patients-jour. Concomitamment, on a observé une diminution de 7% de la fréquence d'infections nosocomiales. Le taux d'infection à SARM est passé de 2,16 à 0,93 épisodes pour 10 000 patients. L'amélioration remarquable de l'hygiène des mains a donc permis une réduction des infections nosocomiales et de la transmission de SARM à l'hôpital. (139) De bonnes mesures d'hygiène pourraient donc limiter la fréquence d'infections et ainsi, diminuer le recours aux antibiotiques et la pression de sélection favorisant l'apparition de résistances.

L'importance des mesures d'hygiène a d'ailleurs pu être mise en évidence suite à la pandémie liée au Covid-19. En effet, le suivi annuel réalisé par Santé Publique France montre une chute de 18% des prescriptions d'antibiotiques en 2020 par rapport à 2019, ce qui équivaut à 9,7 millions de prescriptions en moins. (140) Cette diminution drastique peut être expliquée par différents facteurs dont l'adoption des « gestes barrières » par la population : les comportements individuels tels que la distanciation sociale, la désinfection des mains, le port du masque, ... ont permis une moindre diffusion des infections et ainsi une diminution du recours aux antibiotiques. Cette pandémie a finalement permis de démontrer que l'adoption de « gestes barrières » et de mesures d'hygiène peut permettre de diminuer la consommation en antibiotiques et ainsi de limiter la sélection de résistances. (140) Pendant la pandémie à Covid-19, une enquête menée à l'hôpital universitaire d'Anvers a d'ailleurs mis en évidence une baisse notable de l'incidence des SARM et des infections à *Clostridium difficile*. (141) L'une des hypothèses avancées est que le renforcement des mesures d'hygiène pendant la pandémie a permis une diminution des infections nosocomiales. (141)

En plus de l'hygiène des mains, de nombreuses mesures d'hygiène sont importantes dans la lutte contre l'antibiorésistance. Les protocoles d'entretien et de désinfection des locaux, la gestion du matériel souillé et des dispositifs médicaux via des mesures de stérilisation ou de désinfection sont des paramètres clés à optimiser pour limiter la transmission d'infections.

La lutte contre l'antibiorésistance concerne aussi la santé animale, le respect de mesures d'hygiène est donc de rigueur.

En médecine vétérinaire, l'ensemble des mesures de lutte contre le risque d'infections est regroupé sous le terme de biosécurité. La biosécurité désigne les mesures préventives visant à protéger un établissement de santé vétérinaire ou bien un élevage de l'introduction et de la diffusion d'agents infectieux. (142)

En médecine des carnivores domestiques, les infections nosocomiales les plus fréquemment rencontrées sont les infections de site opératoire, les infections urinaires et les bactériémies liées à la pose de cathéters intraveineux. (143) Une enquête américaine réalisée dans les unités de soins intensifs vétérinaires de quatre centres hospitaliers universitaires a estimé la fréquence d'infections nosocomiales à 12% chez le chat et 16% chez le chien. (143) Les espèces bactériennes les plus persistantes sont les staphylocoques et *Acinetobacter baumannii* capables de résister plusieurs semaines sur des surfaces poreuses, suivies des entérocoques et streptocoques. (143)

La transmission d'agents pathogènes peut avoir lieu par voie endogène (contamination de l'animal par des micro-organismes de sa propre flore suite à des procédures invasives ou bien à cause d'une fragilité) ou bien par voie exogène (contamination par des agents pathogènes issus d'autres animaux, de l'Homme ou de l'environnement). (143)

Différents facteurs de risques de transmission de pathogènes lors de l'hospitalisation d'un animal peuvent être identifiés. Des facteurs de risques intrinsèques à l'animal tels que le comportement de léchage, l'hygiène parfois douteuse avec la présence de poils souillés, ... peuvent favoriser la contraction d'une infection. Mais aussi, des facteurs extrinsèques comme les procédures invasives (par exemple une intervention chirurgicale), la qualification du personnel en matière d'hygiène (respect des règles d'hygiène des mains, ...), l'hygiène globale de l'établissement (procédures de stérilisation du matériel, ...) sont autant de paramètres pouvant favoriser ou au contraire limiter le risque d'infection dans un établissement. (143)

Une approche globale basée sur trois piliers permet de maîtriser les risques d'infections nosocomiales et ainsi de réduire la pression de sélection liée à l'utilisation d'antibiotiques :

- Réduction de l'exposition aux agents infectieux par l'organisation de l'activité, les équipements, la pratique (143): isolement des individus contaminés par des agents infectieux à risque, prévention des infections lors de procédures invasives via le respect des mesures d'asepsie, ...
- Réduction de l'exposition aux agents infectieux par les procédures de nettoyage et désinfection dans l'établissement (143) : hygiène des mains, nettoyage et désinfection des surfaces, stérilisation du matériel, ...
- Contrôle de l'impact des agents pathogènes portés par l'animal (143): mise en place de traitements adaptés à chaque individu, gestion de la douleur et des facteurs de stress, ...

Les risques infectieux en établissements de soins vétérinaires sont donc multiples et variés car liés à des réservoirs différents. Il apparaît alors judicieux de réaliser une analyse de risques au sein de chaque établissement afin d'identifier les points critiques et de mettre en place des mesures de prévention adaptées. (143) En limitant les transmissions d'agents pathogènes en établissements vétérinaires, on réduit les transmissions directes de déterminants de résistance, mais aussi le recours aux molécules antibiotiques et ainsi la sélection de résistances.

En élevage, la biosécurité regroupe des mesures de gestion d'élevage (pouvant s'apparenter aux gestes barrières en médecine humaine) et des mesures d'agencements dans le but de : (144)

- Limiter l'introduction d'agents infectieux dans l'élevage (144)

Les différents intervenants dans un élevage sont susceptibles de représenter une porte d'entrée pour les agents infectieux. Différentes mesures permettent de limiter ce risque : par exemple, la mise en place de pédiluves lors de la visite du vétérinaire ou de techniciens, la mise en quarantaine de nouveaux animaux introduits, ... L'entretien des clôtures permet de limiter d'éventuels contacts avec la faune sauvage et de réduire le risque d'entrée d'agents infectieux.

- Limiter la dissémination d'agents infectieux déjà présents dans l'élevage (144)

La transmission d'agents pathogènes en élevage peut être limitée grâce à la présence d'un lieu dédié aux animaux malades, permettant de les isoler des autres animaux et des visiteurs. L'utilisation de gants et d'équipements de protection individuels à leur contact, les procédures de désinfection et de nettoyage sont autant de mesures permettant de limiter la dissémination d'agents infectieux.

- Prévenir leur propagation vers d'autres élevages (144)

L'obligation réglementaire d'identification de tous les animaux et l'enregistrement de l'ensemble de leurs mouvements permet une surveillance étroite de la situation sanitaire de toutes les filières.

- Prévenir leur propagation à d'autres espèces et à l'environnement (144)

Des mesures encadrant l'épandage d'effluents d'élevage permettent de minimiser le risque de transmission de pathogènes à l'environnement.

Concernant le risque de zoonoses, des mesures particulières sont appliquées lors de fabrication de produits alimentaires sur l'exploitation par exemple. En production fromagère, le guide de bonnes pratiques d'hygiène est un outil officiellement reconnu.

Toutes ces mesures ont pour but de limiter la dissémination d'agents pathogènes dans l'élevage ou entre l'élevage et l'extérieur, et ainsi de garantir la bonne santé des individus. Différentes études permettent d'évaluer l'efficacité de ces mesures de biosécurité.

Une enquête épidémiologique conduite dans 95 élevages porcins a permis d'identifier les facteurs de risque d'infections des porcs par *Lawsonia intracellularis*. (145) Il apparaît alors que la durée du vide sanitaire, la densité d'animaux en post-sevrage, le mélange d'animaux de différents statuts physiologiques sont des facteurs significativement associés au risque d'infection par *Lawsonia intracellularis*. (145)

Une seconde étude réalisée auprès de 60 élevages porcins naisseurs-engraisseurs avait pour objectif d'évaluer le lien entre la biosécurité des élevages et leur consommation d'antibiotiques. (146) Il apparaît alors que les élevages respectant de bonnes mesures de biosécurité (désinfection, gestion des animaux morts, contrôle des rongeurs, ...) présentent

une utilisation moindre d'antibiotiques chez les porcelets en post-sevrage ainsi que chez les mères en maternité. (146) Cette étude confirme l'intérêt de la biosécurité pour réduire l'utilisation d'antimicrobiens en élevage, et ainsi diminuer les pressions de sélection conduisant à l'apparition de bactéries résistantes.

2. VACCINATION

L'angle d'attaque le plus évident dans la lutte contre l'antibiorésistance est la prévention des infections bactériennes. Ce domaine constitue l'un des enjeux clés qui permettrait de diminuer la consommation d'antimicrobiens. Le principal outil de prévention à disposition actuellement est la vaccination. (147)

La vaccination consiste en l'administration d'une préparation dans le but de stimuler la production naturelle d'anticorps et de mettre en place une immunité. (148)

On distingue différents types de vaccins :

- Les vaccins composés d'agents infectieux inactivés :

Les agents infectieux sont détruits chimiquement, par la chaleur ou par électrocution après une phase de multiplication en grand nombre. (1)

- Les vaccins composés d'agents infectieux vivants et atténués :

Ces vaccins, plus efficaces que les précédents, contiennent des agents infectieux qui ne possèdent plus de pouvoir pathogène mais qui sont tout de même susceptibles de déclencher une réponse immunitaire. (1)

- Les vaccins composés de toxines inactivées :

Certaines toxines ont la capacité de provoquer la mise en place d'une réponse immunitaire. Une fois désactivées, elles peuvent alors entrer dans la composition d'un vaccin. (1)

Les programmes de vaccination jouent un rôle fondamental dans la gestion de l'antibiorésistance. Ils permettent de réduire considérablement le recours aux antibiotiques. Les vaccins antibactériens permettent directement de limiter le développement des infections bactériennes et donc de réduire l'utilisation d'antimicrobiens. Les vaccins antiviraux sont tout aussi importants puisqu'ils permettent d'éviter de nombreuses infections virales susceptibles de se compliquer ensuite en infections bactériennes et permettent donc aussi de réduire la consommation d'antibiotiques en général. (147)

En France, en médecine humaine, jusqu'en 2017, seulement trois vaccins étaient obligatoires chez les enfants, et huit autres étaient recommandés. A partir du 1^{er} janvier 2018, le nombre de vaccins infantiles obligatoires est passé au nombre de 11. Parmi les 8 nouveaux, 4 ont pour cible des bactéries. Cette mesure a pour objectif une réduction de l'antibiorésistance à terme, via la réduction du nombre d'infections contractées et donc du nombre d'antibiotiques utilisés. (1)

En médecine vétérinaire en France, les vaccins occupent la première classe thérapeutique et représentent 25% du marché du médicament. (149) La couverture vaccinale croît continuellement depuis de nombreuses années, illustrant la part de plus en plus importante prise par la prévention en santé animale. (149) Cependant, on observe de très grandes disparités selon les espèces considérées.

- Chez les bovins, on observe une augmentation du taux de vaccination contre la FCO (Fièvre catarrhale ovine) suite à la mise en place d'obligations à l'exportation. La vaccination la plus fréquemment réalisée chez les jeunes bovins concerne les infections respiratoires avec une couverture de 80%. (149)
- Chez les ovins et les caprins, la couverture vaccinale reste faible (environ 10%) et est principalement consécutive à des épisodes de maladie dans les cheptels. L'entérotoxémie est le principal motif vaccinal et concerne près d'un tiers de l'effectif. (149)
- Chez les porcs, le vaccin contre la parvovirose est considéré comme essentiel et est réalisé dans presque 100% de l'effectif. (149)
- En filière volaille, de la même manière qu'en filière porcine, la vaccination représente un pilier de l'élevage et la couverture vaccinale est presque totale malgré quelques hétérogénéités selon l'espèce animale considérée. (149,150)
- Chez les chevaux, les exigences des institutions de sport permettent un maintien d'une bonne couverture vaccinale grippe-tétanos (environ 70%). (149)
- Chez les carnivores domestiques, on observe une croissance continue de la couverture vaccinale depuis plusieurs années. (149) 86% des propriétaires de chiens déclarent se rendre une fois par an chez le vétérinaire pour la vaccination de leur animal. (150) De la même manière, en filière féline, le taux de vaccination progresse (plus 800 000 chats en 4 ans). (150)

Aussi, depuis 2017, les autovaccins à usage vétérinaire destinés aux ruminants sont à nouveau autorisés. Ceux-ci avaient été interdits suite à la crise de la vache folle au début des années 2000. (151)

Les autovaccins sont définis comme des vaccins inactivés adjuvés, préparés à partir d'un germe isolé sur un animal ou un groupe d'animaux en élevage et ne pouvant être prescrits que chez cet animal et dans cet élevage.

En France, la fabrication d'auto-vaccins ne peut cibler que des bactéries contrairement à la plupart d'autres pays Européens où la cible peut aussi être un virus ou un parasite. (151) Ces préparations doivent impérativement respecter le principe de la « cascade » : le vétérinaire peut y recourir si aucun médicament équivalent n'est autorisé chez l'espèce cible et pour l'indication concernée, ou bien si ces derniers ont fait l'objet de déclarations de défauts d'efficacité étayées par une déclaration de pharmacovigilance. (152)

La vaccination en médecine vétérinaire a permis l'éradication de maladies telles que la fièvre aphteuse ou encore la rage. (149)

3. LA PHYTOTHERAPIE

La phytothérapie constitue l'utilisation de plantes à visée thérapeutique. Selon les situations, la partie de la plante utilisée varie : fleur, feuilles, tiges, graines, ... Différentes transformations sont couramment employées comme la macération, l'infusion, ... pour obtenir la préparation finale. (137)

De nombreuses molécules sont contenues dans chaque plante. Elles peuvent être utilisées à titre préventif ou curatif. (137)

Par exemple, de nombreux auteurs affirment l'efficacité de la phytothérapie sur la mamelle, lors d'œdème, de congestion ou même de mammite. (153) Dans un article Suédois, des vaches atteintes de mammites subcliniques à *Staphylococcus aureus* ont été divisées en deux groupes d'étude. Le premier groupe était traité au ginseng, avec des injections sous-cutanées une fois par jour à la dose de 8mg/kg pendant 6 jours. Le deuxième groupe était le groupe témoin et recevait des injections de solutions salines. Après le traitement, la croissance bactérienne et le comptage des cellules somatiques dans le lait des quartiers infectés avait diminué chez les vaches traitées au ginseng. Le nombre de glandes mammaires infectées par *Staphylococcus aureus* a diminué de moitié dans le groupe traité alors que chez le groupe témoin, aucun changement n'a été constaté en termes d'infections. Cette étude semble montrer que le ginseng pourrait être utilisé en tant qu'immunomodulateur chez la vache laitière. Il pourrait permettre une meilleure activation immunitaire et contribuer à la guérison de la mamelle. (154) Cette étude constitue une preuve parmi de nombreuses autres que l'utilisation de plantes pourrait être une alternative ou au moins un complément au traitement par les molécules antibiotiques, ce qui pourrait permettre d'en réduire leur usage.

Chez l'Homme, deux listes de plantes médicinales révisées régulièrement existent depuis 1993.

La liste A comprend environ 400 plantes utilisées traditionnellement. Les pharmaciens ont le monopole de la vente de la plupart d'entre elles, mais certaines sont couramment utilisées en cosmétique ou en alimentation et peuvent donc être vendues hors circuit. (137)

La liste B comprend 130 plantes médicinales dont les effets indésirables peuvent être supérieurs au bénéfice thérapeutique. Elles ne peuvent être vendues en l'état mais peuvent servir à la préparation de médicaments homéopathiques. (137)

En médecine vétérinaire, alors que le recours à des alternatives aux antibiotiques est largement encouragé en Europe, très peu de produits de phytothérapie sont mis sur le marché. La réglementation semble être le frein principal à leur développement. (137)

Actuellement, un médicament vétérinaire est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ou comme toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée, en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ». (155) Conformément à cette définition, un produit de phytothérapie revendiquant des indications de prévention et traitement destiné à l'animal relève du statut de médicament. Il doit donc suivre le processus lui permettant entre autres d'obtenir une autorisation d'AMM. (137)

La limite principale de l'utilisation de phytothérapie semble être la détermination de la limite maximale de résidus (LMR), quantité maximale de molécules actives à retrouver dans les denrées alimentaires sans que cela ne représente un danger pour le consommateur. La présence de LMR est une condition nécessaire à l'obtention de l'AMM pour chaque médicament. (156) Cependant, sa détermination est complexe dans les produits à base de plantes puisqu'il s'agit d'identifier les résidus de substances végétales. Le problème est même décuplé lors de l'utilisation d'huiles essentielles aux vues du nombre de composés qu'ils contiennent. (137)

Une nouvelle proposition d'évaluation avant mise sur le marché devrait être proposée prochainement par l'ANSES. Il s'agirait de définir une liste de plantes considérée « sans risques » pour le consommateur, et pour lesquelles la fixation d'une LMR ne serait pas obligatoire. La présentation de cette initiative à l'EMA devrait avoir lieu prochainement. Cela constituerait une grande avancée concernant la mise sur le marché de produits de phytothérapie en médecine vétérinaire.

La phytothérapie, l'aromathérapie sont des modalités de traitements demandées par les éleveurs et propriétaires d'animaux domestiques, susceptibles de constituer une alternative intéressante à l'usage d'antimicrobiens. (156)

4. LA PHAGOTHERAPIE

La phagothérapie est une thérapie vieillie de plus d'un siècle qui revient largement à l'ordre du jour comme le montre l'augmentation du nombre de publications sur le sujet depuis le début des années 2000. (137)

Ce traitement est basé sur l'utilisation de phages. Un phage, aussi appelé bactériophage, est un virus qui n'affecte que les bactéries. Une grande diversité de morphologies phagiques sont décrites. L'unité de base commune à tous les phages est la capsidite abritant de l'ADN ou de l'ARN ainsi que le dispositif d'arrimage et le dispositif d'injection du matériel génétique dans la bactérie, mais certains phages possèdent aussi des appendices, des spicules, des queues contractiles, ... (Figure 22) (137,157)

Les bactériophages sont présents partout dans l'environnement, en particulier dans les sols et eaux d'égout. (158) L'Homme héberge aussi naturellement une grande quantité de phages sur la peau, les muqueuses mais aussi dans le tube digestif. Ils représenteraient la biomasse la plus importante de la planète, avec un nombre dix à cent fois plus important que le nombre de bactéries présentes sur Terre. (157) Il semblerait que les phages soient apparus concomitamment aux premières bactéries, leur ancienneté est estimée à plusieurs milliards d'années. Ils représentent la forme de vie la plus hétérogène sur Terre. (157)

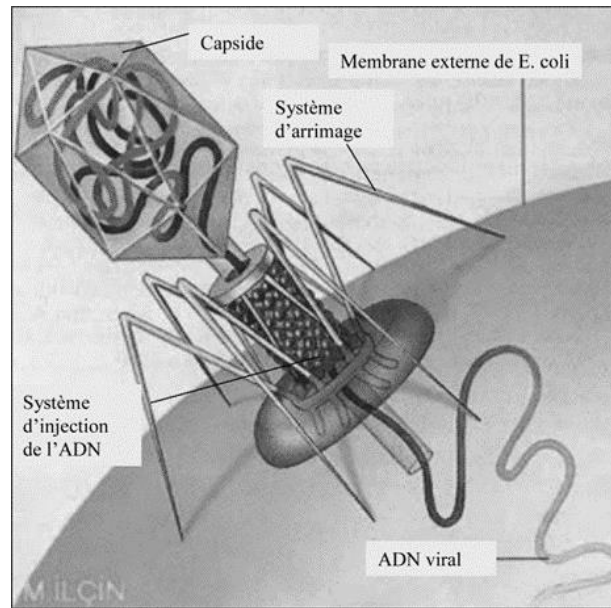


Figure 23 : Exemple de structure d'un bactériophage, ici le bactériophage T4, spécifique de la bactérie *Escherichia coli* (Ravat et al, 2015)

C'est en 1917 que la première mise en évidence de phages eut lieu : le biologiste français D'Hérelle observa des plages plus claires dans une gélose avec culture bactérienne et émit l'hypothèse d'une lyse des bactéries provoquée par un microbe. (157) Dès 1918, il imagine une utilisation thérapeutique de ce microbe appelé bactériophage. Il met alors en place un traitement de la dysenterie bacillaire chez des enfants hospitalisés : la phagothérapie voit le jour. (157) S'en suit une réelle mondialisation cette thérapeutique. En 1933 naquit « l'institut du bactériophage », première institution consacrée intégralement au développement de la phagothérapie. Cependant, de nombreux scientifiques doutent de son efficacité et les polémiques commencent à naître. Deux événements conduiront à l'anéantissement de la phagothérapie : la découverte du premier antibiotique, la pénicilline, en 1928 suivi par la seconde guerre mondiale où les besoins gigantesques en médicaments ont conduit à son développement massif, plus facile de fabrication et d'emploi que les bactériophages, qui tombèrent alors dans l'oubli, détrônés par la pénicilline. (157) Cependant, suite au développement de phénomènes de résistances bactérienne et à la présence massive de bactéries multi-résistantes, la phagothérapie revient plus que jamais à l'ordre du jour, se présentant comme une stratégie d'avenir.

L'intégration d'un phage au sein d'une bactérie peut se faire via deux types de cycles (Figure 23).

- Le cycle lysogénique :

Au cours de ce cycle, l'ADN du phage est intégré dans le chromosome de la bactérie. La bactérie peut ainsi recevoir de nouvelles propriétés bénéfiques ou non. Les phages réalisant ce type de cycle sont appelés des phages tempérés. Ils ne doivent pas être utilisés en thérapeutique car ce sont des potentiels vecteurs de gènes dangereux, comme des gènes de résistance aux antibiotiques par exemple. (157)

- Le cycle lytique :

Par l'intermédiaire de ce cycle, les phages détruisent les bactéries hôtes après s'y être multipliés. La bactérie éclate et libère donc dans le milieu de nombreux nouveaux phages tous identiques et prêt à s'attaquer à d'autres bactéries de la même espèce. Le cycle lytique est donc un cycle amplificateur car pour un phage infectant une bactérie, 50 à 100 nouveaux phages sont produits. Ce sont les phages lytiques qui sont utilisés en thérapeutique. Ils représentent de véritables prédateurs bactériens. (157) Les phages réalisant un cycle lytique sont appelés phages virulents. (137)

Alors que le processus de multiplication bactérienne requiert environ une heure, un cycle lytique se déroule en moins de 30 minutes, ce qui implique une destruction rapide des populations bactériennes.

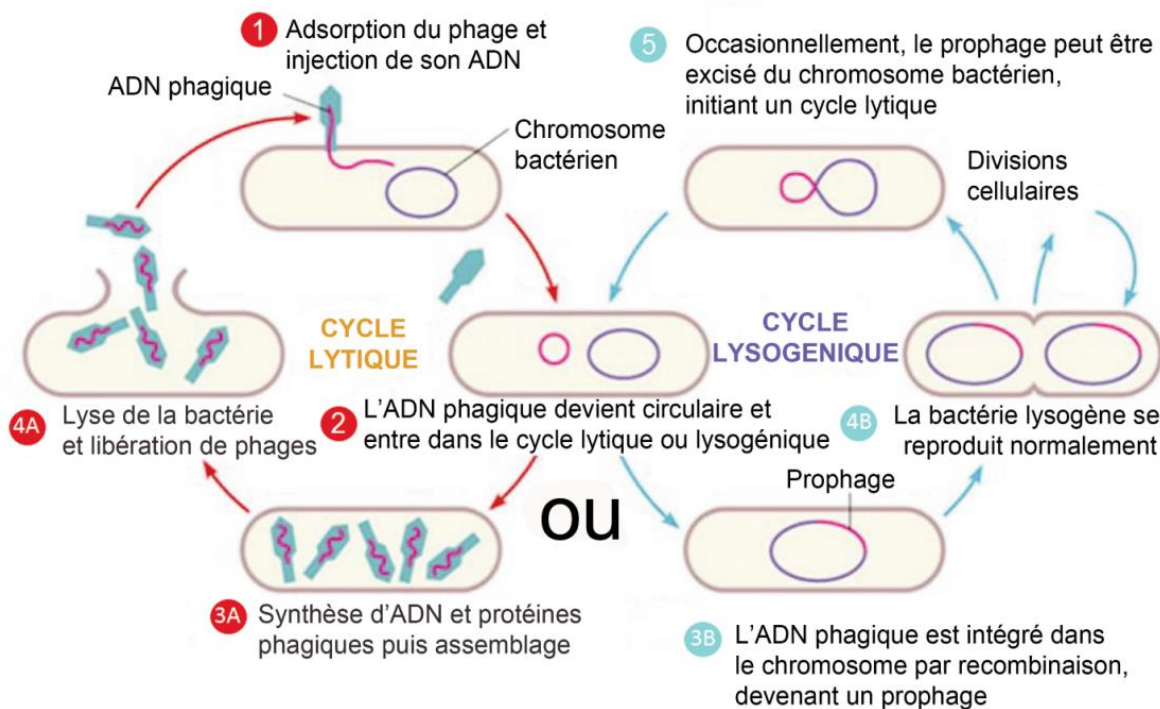


Figure 24 : Cycles de répliation des phages (Ducrot et al, 2017)

En thérapeutique, seuls les phages strictement lytiques sont utilisés.

Il est important de cibler en amont la bactérie responsable de l'infection car les phages ont une étroite spécificité d'hôte et sont caractéristiques d'une espèce bactérienne. (137)

Deux stratégies de traitement sont possibles : (137)

- L'administration d'un « cocktail » de bactériophages ciblant les principales souches de l'espèce caractérisée
- L'administration d'un bactériophage ciblant uniquement la souche identifiée.

Une des interrogations principales actuelles est de savoir si la phagothérapie doit être considérée comme une alternative de derniers recours à utiliser en médecine humaine uniquement chez des patients infectés par des bactéries multi-résistantes, ou si elle doit être généralisée jusqu'à la médecine vétérinaire. En ce qui concerne la médecine vétérinaire, il convient d'évaluer les risques d'une utilisation à l'échelle du troupeau par exemple. Dans ce cas-ci, il est indispensable de connaître au préalable les conséquences d'un potentiel relargage de phages dans l'environnement, leur impact sur les différents écosystèmes, ...

(137) Les bactériophages semblent présenter des capacités de survie quasiment équivalentes à celles des spores bactériennes.

Il a été démontré que les résistances bactériennes aux phages peuvent survenir mais sont rares et labiles puisque les phages sont capables de muter rapidement pour retrouver leur efficacité. (157) L'utilisation de bactériophages peut intervenir en complément des antibiotiques, et une action synergique peut être observée. Les effets secondaires de la thérapie phagique sont quasi nuls. (159)

Les phages apparaissent aujourd'hui comme une potentielle alternative aux antibiotiques. Alors que les molécules antibiotiques semblent irremplaçables dans certaines situations, les phages semblent indispensables dans d'autres, comme par exemple, face à une bactérie multi-résistante. Il semblerait judicieux d'utiliser les deux de manière concomitante ce qui pourrait permettre de diminuer la pression de sélection exercée par les antibiotiques. Antibiotiques et bactériophages ne sont pas concurrent mais apparaissent comme complémentaires. L'utilisation de bactériophages pourrait permettre une moindre utilisation d'antibiotiques et ainsi une diminution de la sélection de résistances. (157)

Cependant, cette médecine alternative connaît différents obstacles. La préparation du matériel bactériophagique est technique et difficile : il s'agit d'être extrêmement rigoureux sur la sélection de phages lytiques et non tempérés par exemple, vecteurs de gènes potentiellement dangereux. (159)

Aussi, l'application de la phagothérapie nécessite d'amener le phage au contact de ses bactéries cibles. Or, en principe, ces virus sont détruits par le système immunitaire. Son usage sera donc limité. D'autres parts, les bactéries appartenant à un biofilm sembleraient plus résistantes à ce type de thérapie. (157)

Réglementairement parlant, aucun cadre ne fixe les conditions et droits d'utilisation de la phagothérapie. Ils ne sont ni considérés comme des médicaments, ni comme des vaccins ou des dispositifs médicaux, ... Ceci entraîne un véritable flou juridique et réglementaire. Il est théoriquement interdit de les utiliser. (157) En France, la thérapeutique par phagothérapie n'est pas reconnue car trop peu d'expérimentations ont été menées à ce jour. (158)

Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a autorisé l'utilisation de bactériophages en tant que décontaminant dans l'industrie agroalimentaire, mais aucune autorisation médicale n'a encore vu le jour. (137)

Ces dernières années, la phagothérapie a connu un regain d'intérêt.

L'essai intitulé Phagoburn lancé en 2013 a permis l'approbation des premiers phages. Cette étude s'est basée sur le constat que les personnes brûlées sont particulièrement exposées au risque infectieux, et que les bactéries en cause sont assez régulièrement résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Elle consiste en l'évaluation de l'efficacité d'un cocktail de 12

bactériophages contre *Pseudomonas aeruginosa*. 27 personnes brûlées ont participé à l'étude et ont été réparties en deux groupes : (160)

- Le premier groupe de patients a reçu le traitement empirique avec de la sulfadiazine argentine pendant 7 jours
- Le deuxième groupe a été traité avec le cocktail de phages.

Il s'est révélé que le traitement standard à la sulfadiazine permettait de réduire plus rapidement la concentration bactérienne au niveau des brûlures que le cocktail (47 heures contre 144 heures). Aussi, le cocktail de bactériophages s'est révélé peu stable sur la durée. Néanmoins, il convient de souligner que la phagothérapie a tout de même permis une réduction de la charge bactérienne et que les effets secondaires du traitement ont été moins fréquents et moins graves. (160) Ils ont aussi permis une réduction du risque d'antibiorésistance ainsi qu'une baisse de la fréquence de chocs septiques. (160) Depuis 2016, la réglementation française a mis en place une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) après examen des cas par les experts du comité scientifique spécialisé temporaire (CSST). Certains patients peuvent donc bénéficier de phagothérapie à titre compassionnel lors d'impasses thérapeutiques. (161)

D'autres travaux d'étude ont été réalisés dans la foulée de Phagoburn, comme Pneumophage qui a étudié l'efficacité d'un cocktail composé de 9 phages dans des cas d'infections pulmonaires, ou Phosa qui analyse plutôt les infections ostéoarticulaires à Staphylocoques. (161)

L'ANSM et le comité de protection des personnes d'île de France viennent d'ailleurs d'autoriser cette année la réalisation d'un nouvel essai clinique nommé Phagodair I dont le but est d'évaluer l'efficacité de bactériophages anti-*Staphylococcus aureus*. (162) L'étude clinique qui débutera prochainement permettra ainsi de tester l'efficacité, la sécurité et la tolérance de ces bactériophages sur une soixantaine de patients souffrant d'une infection ostéoarticulaire à *Staphylococcus aureus*. Les résultats devraient être connus d'ici la fin de l'année 2023. (163)

Une autorisation d'accès à titre compassionnel a été acceptée afin de permettre aux patients ne participant pas à cette étude d'avoir accès à la phagothérapie anti-*Staphylococcus aureus*, dans des cas d'infections graves et lorsque le pronostic vital ou fonctionnel est engagé. Cette utilisation est étroitement surveillée par l'ANSM par l'intermédiaire de protocoles d'utilisation thérapeutique. (164)

5. PEPTIDES ANTIMICROBIENS OU PEPTIDES DE DEFENSE DE L'HÔTE

Les peptides de défense de l'hôte ont été découverts dans les années 1970 à partir d'études sur la peau des amphibiens et des insectes. (137)

Ce sont des molécules du système immunitaire inné produites naturellement par les animaux mais aussi les végétaux, les protozoaires, les champignons. (165) Chez les animaux, elles sont essentiellement produites par les phagocytes et les cellules épithéliales. Elles contribuent à la défense de l'organisme via des propriétés antifongiques, antibactériennes, antivirales et même antiparasitaires. (166)

Ce sont de petits peptides d'une taille maximale de 50 acides aminés, lévogyres, cationiques et amphiphiles. Plus de 2700 peptides antimicrobiens sont connus et identifiés actuellement. (137,166)

Les peptides de défense sont habituellement classés en trois groupes : (167) les peptides en hélices alpha, en feuillets bêta et les peptides flexibles.

Leurs mécanismes d'action sont multiples, certains sont peut-être même encore inconnus. Leur activité biologique consiste en premier lieu à déstabiliser les membranes cellulaires jusqu'à la rupture selon différentes modalités présentées en Figure 24. (137) Positionnés à la surface de la membrane, ils y exercent une activité lytique.

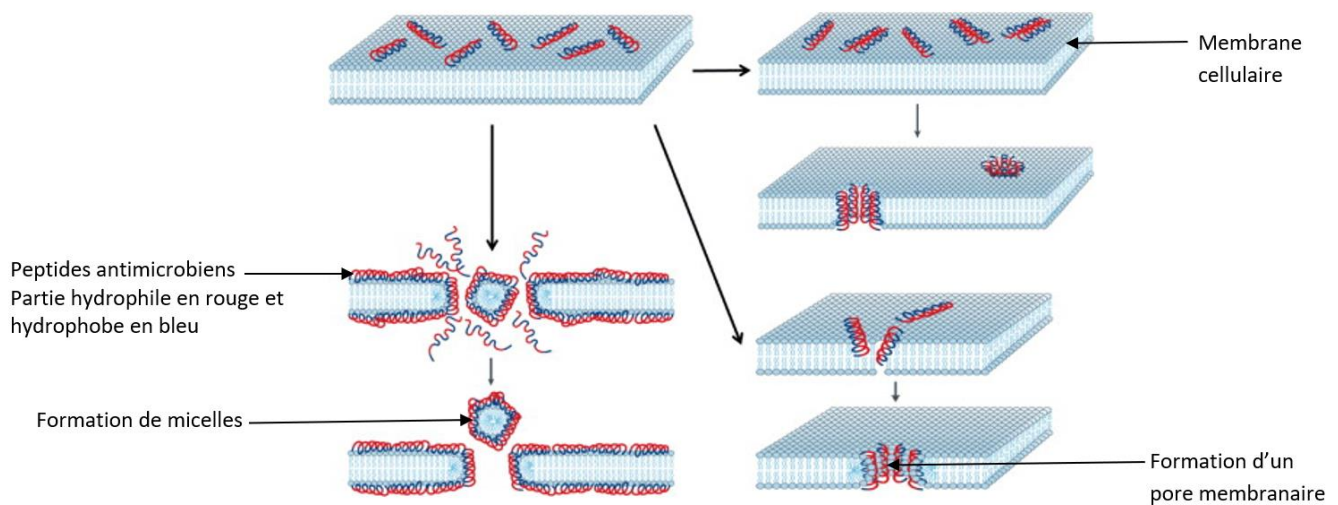


Figure 25 : Schéma décrivant l'action des peptides au niveau de la membrane bactérienne (Schlüsselhuber et al, 2013)

Certains peptides pénètrent même à l'intérieur des microbes pour perturber la machinerie cellulaire. (137) Ils peuvent se fixer à l'ADN, inhiber la transcription, la traduction et les activités enzymatiques (168)

L'avantage de ces mécanismes de perturbation sans affinité particulière pour une cible donnée est que cela permet une grande adaptabilité de ces peptides, et réduit la probabilité pour les bactéries de développer des mécanismes de résistance.

Leur activité est maximale à proximité de la source de production. Il a été démontré par ailleurs qu'une concentration en peptides inférieure à la concentration inhibitrice pour une bactérie donnée peut permettre de prévenir la formation de biofilms, source d'infections persistantes, de recruter des cellules immunitaires et de les stimuler. (137)

L'utilisation de peptides de défense semble donc présenter de nombreux avantages : une interaction rapide avec les membranes conduisant à la lyse bactérienne, une action sur les cellules en croissance comme en division, un spectre large (bactéries gram positif comme négatif), ... (158)

Tous ces arguments font des peptides de défense une stratégie d'avenir prometteuse concernant la lutte contre les infections bactériennes.

Cependant, comme tous les petits peptides, on observe une possible destruction par les protéases du tube digestif ce qui rend leur administration plus compliquée. Des résistances bactériennes peuvent aussi se développer, bien qu'elles soient plutôt rares : il a été constaté que certaines bactéries étaient capables de diminuer leur fluidité membranaire pour résister aux peptides de défense. (158,166)

Certains anti-infectieux présents aujourd'hui sur le marché de la médecine répondent à la définition de ces peptides de défense, comme la colistine utilisée contre les bactéries gram négatives multirésistantes, ou la bacitracine efficace cette fois-ci contre les gram positives. Ces molécules sont aussi largement utilisées en agro-alimentaire avec un rôle de conservateur.

Cependant, malgré une large activité de recherche, les peptides antimicrobiens n'ont pas émergé sur le marché du médicament. (165) On recense aujourd'hui moins d'une vingtaine de peptides en essai clinique en médecine humaine. Leur synthèse est difficile et onéreuse. Ces molécules sont complexes et difficiles à obtenir à échelle industrielle. (137) Aussi, elles sont susceptibles de présenter une toxicité hématologique, rénale et neurologique (165) et possèdent une courte durée de vie in vivo car sensibles aux protéases.

Certaines recherches consistent à modifier leur structure pour favoriser leur efficacité et diminuer leur toxicité. Le remplacement d'acides aminés lévogyres par des acides aminés dextrogyres semble empêcher leur dégradation par les protéases par exemple. Une cyclisation permettrait d'augmenter leur stabilité. Des modifications de séquence sont à l'origine d'une meilleure efficacité. (167)

Il semble donc indispensable de poursuivre les recherches, les peptides restant des candidats intéressants dans la lutte contre les infections bactériennes. (166)

6. QUORUM SENSING ET QUORUM QUENCHING

Dès les années 1960, plusieurs études démontrent que les bactéries ne sont pas indépendantes mais communiquent entre elles. L'hypothèse émise est que des « conversations bactériennes » permettraient de coordonner l'expression de gènes de toute une population de bactéries, et d'adapter leur comportement à la densité de population. C'est plus tard que cette hypothèse trouvera une explication moléculaire. Les bactéries d'une population ont la capacité de sécréter des molécules signalant leur présence. Ces molécules s'accumulent dans le milieu, et lorsque leur concentration atteint une valeur seuil (notion de « quorum sensing » ou détection de quorum), elles sont détectées par les autres bactéries de la population via un récepteur de surface ou bien par l'intermédiaire d'un transporteur internalisant. Suite à cette détection, on observe une modification de l'expression de gènes bactériens cibles chez toutes les bactéries présentes. Ainsi, cette communication permet de coordonner l'expression de gènes dans une population de bactéries qui ont réagi au signal (Figure 25).

Les molécules signal diffèrent selon que la bactérie considérée est gram positive ou négative. (137)

Les bactéries gram positives utilisent principalement des peptides-phéromones. Les bactéries gram négatives sécrètent quant à elles des acylhomosérines lactones, des médiateurs incluant des quinolones, des acides gras, des esters, ... et utilisent souvent plusieurs systèmes de manière additive. (169)

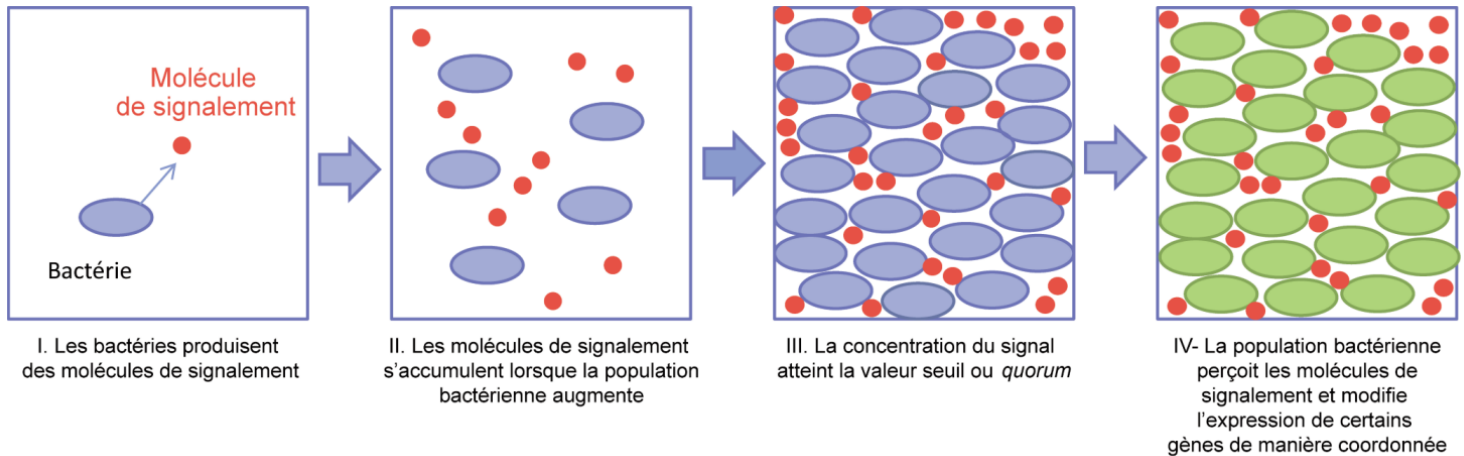


Figure 26 : Représentation schématique de la régulation d'expression de gènes par « quorum sensing » (Ducrot et al, 2017)

Chez certaines bactéries pathogènes opportunistes, le quorum sensing est responsable du passage du stade commensal au stade pathogène. C'est par exemple le cas chez *Pseudomonas aeruginosa* qui est naturellement présent dans l'environnement, mais qui, à la faveur de conditions favorables, peut devenir pathogène suite à la détection de molécules signal. (169)

Des fonctions nombreuses et variées sont contrôlées par ce mécanisme appelé « quorum sensing », comme la conjugaison, la transformation, la formation de biofilms mais aussi la virulence. Si l'expression de gènes de virulence est régie par les phénomènes de « quorum sensing », il paraît intéressant de chercher à contrôler cette communication inter-bactérienne de manière à bloquer l'expression massive de ces caractères de virulence. C'est ce que l'on appelle le « quorum quenching » ou blocage du « quorum sensing ». Il s'agit d'interférer avec le quorum sensing de manière à empêcher l'expression de gènes de virulence. Par l'intermédiaire de ce mécanisme, on ne cherche pas à éliminer les bactéries mais seulement leurs « conversations » ce qui permet de limiter l'apparition de résistances, contrairement à l'utilisation d'antibiotiques par exemple. (137)

Chez *Pseudomonas aeruginosa* par exemple, le quorum sensing peut conférer une protection bactérienne contre les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, et est lié à la tolérance aux quinolones, à la kanamycine et à la tétracycline. Le quorum quenching permettrait dans ce cas d'augmenter la sensibilité bactérienne aux antibactériens. (170)

Différentes étapes du quorum sensing peuvent être visées pour inhiber les conversations bactériennes : (137)

- La production de la molécule de signallement
- La disponibilité de la molécule de signallement dans le milieu extracellulaire
- La détection de la molécule de signallement par des récepteurs ou transporteurs bactériens

La méthode du quorum quenching apparaît comme idéale et prometteuse dans une perspective future. Les dispositifs tels que les endoscopes, les cathéters, ... sont particulièrement propices à l'entrée de microorganismes pathogènes dans l'organisme. Ils constituent un support de colonisation de bactéries qui peuvent, à terme, former des biofilms. Parmi les solutions envisagées figure l'utilisation de quorum quenching : des peptides greffés à la surface de biomatériaux tels que les cathéters permettraient de réduire le risque d'infection associée aux soins. Des essais encourageants ont déjà été réalisés. (170)

Cependant, aucune application du quorum quenching n'a encore été mise en place. Se pose la question de la galénique permettant d'accéder au site d'infection lorsque celle-ci est profonde. L'une des pistes envisagées serait l'utilisation de nanoparticules vectrices de « quorum quencheurs ». (137)

Aussi, puisque la bactérie pathogène n'est pas éliminée via ce mécanisme de traitement, la durée d'un potentiel traitement au « quorum quencheur » est une donnée qui reste non déterminée et qui semble difficile à définir. (137)

7. ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits par un unique clone de lymphocytes B, et qui ne reconnaissent qu'un seul type de site antigénique. (148)

Auparavant, il était courant d'utiliser des anticorps murins en thérapeutique qui étaient alors responsables de nombreux effets secondaires. Le développement d'anticorps monoclonaux humanisés puis totalement humains a permis de pallier ces conséquences indésirables. (148)

Les domaines d'application actuels des anticorps monoclonaux sont déjà nombreux. Dans les maladies inflammatoires chroniques, les anticorps monoclonaux permettent de neutraliser les protéines impliquées dans la réaction immunitaire anormale. Par exemple, plusieurs thérapies ont pour but de neutraliser le TNFalpha, élément médiateur de l'immunité, ou encore l'interleukine 6, autre médiateur de l'immunité. (171)

Leur utilisation lors de cancers est aussi bien connue. Ils permettent de neutraliser les facteurs de croissance tumorale, ou d'empêcher la progression de vaisseaux sanguins permettant à la tumeur de se développer. (171)

Différents modes d'action peuvent être exercés par ces anticorps monoclonaux. Les cibles visées sont soit des antigènes solubles, soit des antigènes membranaires. (148) Les anticorps vont se lier aux antigènes en surface des cellules bactériennes, et vont ainsi signaler les bactéries aux mécanismes de défense immunitaire qui pourront ensuite les détruire plus facilement. (172) Une autre approche consiste à utiliser des anticorps dirigés contre les facteurs de virulence ou les toxines bactériennes. Dans les deux cas, ces protéines sont

utilisées dans un but de marquage ou de neutralisation, mais jamais dans un but de destruction bactérienne. (172)

En thérapeutique, ces protéines possèdent de nombreux atouts. Ils sont au centre de nombreux projets de recherche actuels dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance et de la mise au point d'alternatives aux antibiotiques.

Ils permettent un traitement ciblé avec peu d'effets secondaires, sont très spécifiques de la cible et relativement peu toxiques. (148) Aussi, leur demi-vie longue pourrait permettre de protéger un individu pendant plusieurs mois après une injection. (147)

Cependant, la facilité d'accès et la disponibilité des molécules antibiotiques n'a pas laissé place au développement de cette thérapeutique à base d'anticorps jusqu'à aujourd'hui. Il est important de noter le coût considérable que représente leur production et qui constitue vraisemblablement un frein à leur développement, mais aussi leurs limites d'utilisation, puisqu'ils ne traversent pas le peptidoglycane bactérien et donc se limitent à une action sur des molécules de surface. (165)

Néanmoins, avec l'apparition et la diffusion des bactéries résistantes et multi-résistantes, l'intérêt qu'on leur porte a pris de l'ampleur. (148)

Un anticorps monoclonal à visée antibactérienne a d'ailleurs reçu récemment une autorisation de mise sur le marché européen : il s'agit du bezlotoxumab, anticorps à affinité élevée pour la toxine B des *Clostridies difficile*. (147,172) En 2016, son autorisation par la FDA a été l'une des premières concernant une thérapie à base d'anticorps monoclonaux. (172)

Cet anticorps de type Immunoglobuline G d'origine humaine permet la neutralisation de la toxine B produite par *Clostridium difficile*. Différentes études ont montré qu'une administration de bezlotoxumab pendant un traitement antibiotique lors d'une colite à *Clostridium difficile* permettait de réduire de 38% le taux de récurrences à 12 semaines. Le mécanisme d'action n'est pas exactement connu, même s'il semblerait que cet anticorps permette de réduire les lésions épithéliales de la muqueuse intestinale et de restaurer le microbiome normal. (172)

De nombreux anticorps sont à l'étude avec pour objectif le traitement curatif d'infections bactériennes. Les anticorps monoclonaux ont été largement évoqués dans le cadre de la pandémie Covid-19. En France, trois traitements disposent d'une autorisation d'accès précoce concernant la prise en charge de personnes à haut risque de forme grave de Covid-19. Le traitement est basé sur le ciblage par les anticorps d'une protéine présente en surface du virus, la protéine Spike. Une fois neutralisée, le virus ne possède plus la capacité de pénétrer dans les cellules humaines. (173)

8. NANOPARTICULES

Les nanomatériaux sont, comme leur nom l'indique, des matériaux caractérisés par leur taille de l'ordre du nanomètre (Figure 26). Ce sont des éléments existants dans l'environnement naturel, pouvant aussi être obtenus à partir de matériaux comme le carbone ou l'argent. (174)

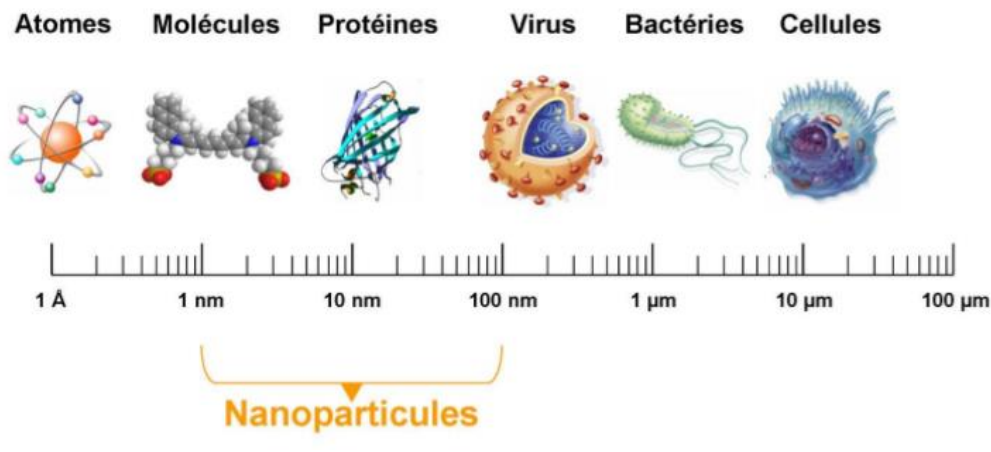


Figure 27 : Comparaison de la taille des nanoparticules avec celles de principales structures chimiques et biologiques (Goutayer, 2013)

Deux méthodes de synthèse de nanomatériaux existent :

- La méthode « Top-Down » : elle consiste à partir du matériau massif pour réduire progressivement la taille jusqu'à l'obtention de particules nanométriques. (174) Cette technique est coûteuse et le rendement limité
- La méthode « Bottom-Up » : le point de départ de cette technique est la molécule. Puis les atomes métalliques sont assemblés comme des briques. (174) Cette technique est plus simple à mettre en œuvre que la précédente, moins coûteuse et plus rentable.

Il a été démontré que ces nanomatériaux pouvaient posséder une activité antimicrobienne. Ils représentent alors des produits très prometteurs pour combler les lacunes là où les antibiotiques ne sont pas ou plus actifs, du fait du développement des mécanismes de résistance. (174)

Trois mécanismes principaux sont utilisés par ces nanoparticules et sont responsables de l'effet antimicrobien :

- Le contact avec la paroi bactérienne :

Après fixation des particules nanométriques aux cellules bactériennes, on constate un blocage des canaux de transport et des modifications structurelles membranaires. Ce

processus est largement dépendant de la taille de la nanoparticule considérée : les plus petites sont les plus efficaces. Une fois les canaux transmembranaires bloqués, les nanoparticules sont internalisées et une fois dans la cellule, endommagent les structures intracellulaires. (174)

- La production d'espèces oxydantes réactives (ROS) :

Les nanoparticules sont capables de générer des espèces oxydantes réactives, tels que les radicaux superoxydes, le peroxyde d'hydrogène, l'oxygène singulet, ... Ces radicaux hautement réactifs peuvent endommager la membrane cellulaire, l'ADN, les ribosomes, et de nombreux autres composés de la cellule. Ils sont également capables d'inhiber les mécanismes traductionnel et transcriptionnel, et même la chaîne de transport d'électrons. Toutes ces perturbations conduisent à la mort cellulaire. (174)

- L'inactivation des protéines et la destruction de l'ADN :

Les atomes métalliques ont la capacité de se lier aux groupements thiol enzymatiques ce qui conduit inévitablement à leur inactivation. Ils peuvent aussi se fixer entre deux bases pyrimidine et purine, déstructurant ainsi le brin d'ADN. (174)

De nombreux éléments modifient les propriétés des nanoparticules : leur taille, leur structure externe, leur charge, ... Les conditions environnementales sont aussi à prendre en considération et influencent le pouvoir antibactérien de ces éléments : le pH, la température, les propriétés physico-chimiques du milieu, (174)

Les propriétés antimicrobiennes des nanoparticules métalliques ne sont pas une découverte récente. Ce pouvoir était connu il y a plusieurs milliers d'années. En effet, les Indiens, les Egyptiens utilisaient déjà le cuivre pour conserver les aliments et désinfecter l'eau en 1125 avant Jésus-Christ. (174) De la même manière que pour toutes les alternatives aux antibiotiques présentées précédemment, leur propriété antimicrobienne est connue depuis longtemps, mais l'apparition des antibiotiques a rapidement effacé les autres découvertes en matière de lutte contre les infections. Aujourd'hui, suite à l'émergence de bactéries multi-résistantes, on constate un regain d'intérêt pour toutes ces pratiques oubliées.

Comme pour les molécules antibiotiques, les nanomatériaux sont capables de distinguer les cellules bactériennes des cellules de mammifères par leurs systèmes de transport divergents. (174) Ceci implique que les effets secondaires de telles molécules sont relativement limités, et qu'un traitement long à base de nanoparticules peut être envisagé. (174) Aussi, ces nanomatériaux sont efficaces contre les agents infectieux multirésistants, et possèdent une stabilité physique et chimique remarquable. (175)

L'argent, l'oxyde d'argent, le dioxyde de titane, le silicium, l'oxyde de zinc, ... sont toutes des nanoparticules à propriétés antimicrobiennes. (174)

L'oxyde de Zinc par exemple (ZnO) est retrouvé naturellement dans l'environnement sous forme de zincite minérale, mais est aussi produit de manière synthétique. Il a été démontré que les particules d'oxyde de zinc présentaient une activité antimicrobienne dépendante de la taille et de la concentration particulaire. (174) Une étude de 2011 analyse le potentiel antimicrobien de nanoparticules de ZnO contre des *Staphylococcus* isolés de pus et de plaies. Des souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), sensibles à la méticilline (SASM) et de *Staphylococcus epidermis* résistant à la méticilline (MRSE) sont mises en contact avec l'oxyde de zinc. La présence d'une zone d'inhibition indique

clairement l'activité antimicrobienne du ZnO. Lorsque la concentration de nanoparticules de ZnO est augmentée, la croissance bactérienne est réduite.

La poudre d'oxyde de zinc est utilisée depuis longtemps notamment en dermatologie dans des crèmes, lotions, pommades, pour ses propriétés antibactériennes. Cette étude démontre ici que l'oxyde de zinc est un réel agent bactéricide efficace contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Il constitue ainsi une alternative possible de traitement face à des bactéries multi-résistantes. (175)

L'oxyde de zinc a été approuvé par la FDA, et est couramment employé en tant qu'additif alimentaire (174) La méthode de liaison du ZnO à la membrane bactérienne n'est pas complètement connue : il est admis qu'elle résulterait de forces électrostatiques. Cette fixation serait suivie de la formation d'espèces oxydantes réactives qui endommageraient définitivement la membrane cellulaire. (174)

Les nanoparticules représentent donc un domaine prometteur pour le traitement d'affections bactériennes et dans les situations de résistance.

Alors que des alternatives sont déjà utilisées en pratique comme la phytothérapie, d'autres se révèlent très prometteuses (phagothérapie, peptides de défense de l'hôte, ...). Cependant, différents travaux de recherche sont encore nécessaires avant de voir apparaître de nouveaux produits sur le marché. Aussi, il paraît vain d'espérer simplement remplacer les antibiotiques par de nouvelles approches. L'objectif semble plutôt d'intégrer ces alternatives en complément de traitement antibiotiques. (137)

CONCLUSION

Le phénomène de résistance aux antibiotiques est la conséquence d'un processus d'adaptation très ancien, largement accéléré par l'utilisation massive et parfois abusive des antibiotiques au XX^{ème} siècle. Les bactéries sont capables de développer de multiples processus d'adaptation aux modifications de leur biotope qui peuvent notamment expliquer le phénomène de l'antibiorésistance, permettant aux bactéries de survivre en présence d'antibiotiques.

Les causes ayant conduit à la crise actuelle concernant les antibiotiques sont désormais connues ; leur extraordinaire efficacité associée à des effets secondaires mineurs ont conduit à une utilisation massive d'abord en médecine humaine puis en médecine vétérinaire. La dérive a même été poussée jusqu'à une administration en faible quantité sur de longues périodes aux animaux de manière à accélérer leur croissance : c'était l'heure de gloire des promoteurs de croissance.

Devant l'ampleur de l'antibiorésistance, depuis quelques dizaines d'années, on assiste à une prise de conscience globale des limites de l'utilisation des antibiotiques. Aujourd'hui, il est courant de retrouver des bactéries résistantes lors d'infections chez l'Homme, mais aussi chez l'animal ou encore dans l'environnement. Le problème est d'autant plus important qu'il n'existe pas de réelle étanchéité entre le monde animal, le monde humain et l'environnement : un traitement antibiotique administré à un animal peut être retrouvé dans le milieu naturel, puis chez l'Homme par consommation de végétaux contaminés, ou par contact avec des animaux porteurs de bactéries résistantes, ... Ainsi, les flux de bactéries résistantes sont multidirectionnels entre l'Homme et l'animal, via l'environnement qui leur est commun. Les données phylogénétiques montrent que de nombreux déterminants de résistance identiques ont été identifiés dans les trois réservoirs énoncés. De multiples voies de transmission sont possibles (contact rapproché, chaîne alimentaire, ...). L'antibiorésistance constitue donc un véritable enjeu du concept « One Health, une seule santé ».

Pour faire face à cette menace grandissante, et suite aux prévisions futuristes alarmantes en particulier du rapport intitulé « *Lutter contre les infections résistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale : rapport final et recommandations* », émis par Jim O'Neil en 2016 (https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf), les autorités internationales tentent de mettre en place des mesures de lutte. Celles-ci passent d'abord par le développement de dispositifs de surveillance de la consommation d'antibiotiques pour évaluer l'exposition et la pression de sélection exercée du niveau local au niveau international. A l'échelle internationale, des plans de lutte sont mis en place dans le but de coordonner les actions des différents états du monde et espérer une meilleure efficacité des mesures mises en œuvre, l'objectif principal étant d'observer une diminution globale de la fréquence d'infections à bactéries résistantes. Ces mesures de lutte incluent à la fois la médecine humaine et la médecine vétérinaire, toujours dans une optique « One Health, une seule santé ». Aussi, la recherche occupe une place importante dans cette guerre contre les bactéries multi-résistantes. A l'heure où l'arsenal thérapeutique est menacé et où l'efficacité des molécules antibactériennes actuelles est remise en question, elle se doit d'apporter des réponses. De nombreuses pistes sont en cours de développement pour apporter une alternative à l'utilisation d'antibiotiques et espérer disposer d'armes accessibles et efficaces pour lutter contre les infections dans le futur.

Ce travail de thèse permet d'abord de décrire précisément les contours du phénomène d'antibiorésistance, ses origines, ses mécanismes et son expression à différentes échelles : depuis l'échelle du génome jusqu'à la population d'individus. En effet, alors que l'antibiorésistance est au cœur de l'actualité de par les dangers qu'elle fait craindre pour l'avenir, des analyses métagénomiques de fragments d'ADN démontrent une origine datant de plus de 30 000 ans. Par l'intermédiaire de différents mécanismes à l'échelle moléculaire (modification de la structure de l'antibiotique, réduction de la perméabilité membranaire, ...), la bactérie devient tolérante à la présence de l'antibiotique dans son environnement. A l'échelle de l'individu, cela se traduit alors par l'absence d'efficacité des traitements antibiotiques et la menace grandissante de voir des infections redevenir mortelles. L'antibiorésistance est un phénomène naturel accéléré par l'usage des antibiotiques.

L'un des objectifs de cette thèse est aussi de dresser l'état des lieux actuel concernant l'exposition aux antibiotiques et l'antibiorésistance en médecine humaine et vétérinaire. Globalement, la France reste classée parmi les 5 pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques. Si l'exposition aux antibiotiques a presque diminué de moitié en 10 ans en médecine vétérinaire, la marge d'amélioration reste importante en santé humaine. La résistance aux antibiotiques, mesurée par le Resapath en médecine vétérinaire, reste très faible concernant les antibiotiques d'importance critique malgré un léger rebond en 2020. En revanche, en médecine humaine, la tendance est moins nette et certains mécanismes de résistance tels que la production de bêta lactamases sont en hausse.

L'Homme et l'animal partagent un environnement commun. Ce travail met en évidence les nombreuses voies d'échanges de déterminants de résistance existant entre l'Homme, l'animal et l'environnement. Lorsque l'Homme ou l'animal reçoit un traitement antibiotique, les molécules utilisées sont excrétées sous différentes formes dans les matières fécales. Cela favorise la sélection de bactéries résistantes dans l'organisme ainsi que leur excrétion dans le milieu environnant. Ces déterminants sont alors disséminés dans l'environnement via les eaux usées rejetées de stations d'épurations ou l'épandage d'effluents d'élevage. L'environnement devient alors à son tour source de bactéries résistantes pour l'animal et l'Homme par simple contact ou par consommation de végétaux souillés. L'animal porteur de déterminants de résistance peut aussi devenir source de contamination pour l'Homme consommateur de sa viande crue ou peu cuite.

Les flux de bactéries résistantes sont donc nombreux et multidirectionnels entre les trois réservoirs que sont l'Homme, l'animal et l'environnement. Ce constat met en évidence la nécessité d'une approche globale s'inscrivant dans le contexte « One Health » pour une lutte efficace contre l'épidémie silencieuse qu'est l'antibiorésistance.

Cette lutte s'organise à différentes échelles, en médecine humaine et vétérinaire. A l'échelle internationale, cela se traduit par exemple par l'élaboration par l'OMS d'un plan d'action global ayant pour but de diminuer l'incidence d'infections à bactéries résistantes. Ce plan s'inscrit dans la dynamique « One Health » et favorise la coordination d'acteurs affiliés à la médecine humaine, vétérinaire et à la gestion de l'environnement. A l'échelle nationale, différents plans se sont enchaînés depuis quelques dizaines d'années. Alors qu'en médecine humaine, les résultats sont contrastés, en médecine vétérinaire les objectifs fixés par les deux plans EcoAntibio sont largement atteints et permettent une réduction conséquente de l'exposition aux antibiotiques chez l'animal.

Aujourd'hui, des stratégies alternatives ou complémentaires aux antibiotiques sont en cours d'étude avec parmi elles la phytothérapie qui correspond à l'utilisation de plantes à visée thérapeutique, la phagothérapie ou encore l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui ont largement été évoqués dans le cadre de la pandémie au Covid-19.

BIBLIOGRAPHIE

1. [En ligne]. Berthuin J, Miras M. Paroles d'experts : comment lutter contre la résistance aux antibiotiques; [cité le 25 mai 2022]. Disponible: <https://www.bpifrance.fr/nos-actualites/paroles-dexperts-comment-lutter-contre-la-resistance-aux-antibiotiques>
2. Versluys SBB. L'antibiorésistance dans les principales filières de production: enjeux, impacts et pertinence des mesures de lutte. [Thèse de doctorat vétérinaire, en ligne]. Faculté de médecine de Créteil : ENVA; 2019 [cité le 25 mai 2022]. Disponible: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=3761>
3. Dal Pozzo F, Callens B, Dewulf J. La résistance aux antibiotiques et le risque de transmission à partir des animaux et des aliments d'origine animale [en ligne]. 2018;33.
4. Guillemot D, et al. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine [en ligne]. 2006;232.
5. Soussy PCJ. Comité de l'antibiogramme de la société Française de microbiologie - Communiqué 2004 [En ligne]. 2004 p. 49. Disponible: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/07/casfm_2004.pdf
6. Boireau C. Antibiorésistance en santé animale en France: caractérisation à des fins d'évaluation et de lutte et mises en perspective dans un contexte One Health [Thèse de doctorat en épidémiologie, antibiorésistance, surveillance]. Lyon : Claude Bernard Lyon 1; 2019.
7. Veyssiere A. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019 [Thèse de doctorat en pharmacie]. Bordeaux : Université de Bordeaux; 2019.
8. Muller A. Bon usage des antibiotiques: résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé [Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé]. Ecole doctorale environnement santé : Bourgogne Franche Comté; 2017.
9. Peyrou M. Antibiorésistance des souches bactériennes d'origine équine: étude bibliographique et exemple de l'hôpital vétérinaire de St-Hyacinthe [Thèse de doctorat vétérinaire, en ligne]. Sainte Hyacinthe; 2001 [cité le 25 mai 2022]. Disponible: https://oatao.univ-toulouse.fr/617/1/andro_617.pdf
10. Abadie J. Antibiotiques: de la résistance aux nouvelles thérapeutiques [Thèse de doctorat en pharmacie, en ligne]. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier; 2017 [cité le 25 mai 2022]. Disponible: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1818/1/2017TOU32027.pdf>
11. Guillot JF, et al. Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale [En ligne]. ANSES; 2014 p. 218. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2011sa0071Ra.pdf>
12. Pagès JM, Bridges J, Hartemann P. Antibiotic Resistance Effects of Biocides [En ligne]. 2009 p. 87. Disponible: https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_021.pdf
13. Mérens A, Servonnet A. Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010. Rev Francoph Lab. 1 mai 2010;2010(422):33-41.

14. Richardot C. Rôle de la porine OprD et du système d'efflux MexEF-OprN dans la résistance des souches cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques [Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé]. Besançon : Franche Comté; 2015.
15. Réseau BMR Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France [En ligne]. 2015 p. 107. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-france.-reseau-bmr-raisin.-resultats-2013#:~:text=En%202013%2C%201%20347%20ES,%2C37%20selon%20l'interr%C3%A9gion.>
16. Kone ANT, Kouadio FK, Atobla K, Ouattara BM, Kouadio IK, Guessennd NK, et al. Effet de l'administration de la tétracycline et de la colistine sur l'antibiorésistance de *Escherichia coli* du microbiote chez des porcelets post-sevrés. *Int J Biol Chem Sci.* 2019;13(6):2796-805.
17. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res.* avr 2014;78(2):110-6.
18. MARIS P, et al. Evaluation de la résistance des biocides antimicrobiens [En ligne]. ANSES; 2020 p. 72. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2016SA0238Ra.pdf>
19. Roberts ME, Stewart PSY 2005. Modelling protection from antimicrobial agents in biofilms through the formation of persister cells. *Microbiology.* Microbiology Society,; 2005;151(1):75-80.
20. Lewis K. Riddle of Biofilm Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2001;45(4):999-1007.
21. Hausner M, Wuertz S. Taux élevés de conjugaison dans les biofilms bactériens tels que déterminés par l'analyse quantitative in situ. 1999 [cité le 26 mai 2022];65. Disponible: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AEM.65.8.3710-3713.1999?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
22. Greub G, Raoult D. Micro-organismes résistants aux amibes libres. 2004 [cité le 26 mai 2022];17(2). Disponible: https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.17.2.413-433.2004?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
23. Coulon C. Amibes libres de l'environnement: résistance aux traitements de désinfection et interactions avec les Chlamydiales [Thèse de doctorat en microbiologie]. Paris Sud 11; 2011.
24. Cateau E, Héchard Y, Rodier MH. Les amibes libres: un danger méconnu. *Rev Francoph Lab.* 1 mars 2014;2014(460):41-51.
25. Barker J, Brown MR, Collier PJ, Farrell I, Gilbert P. Relationship between *Legionella pneumophila* and *Acanthamoeba polyphaga*: physiological status and susceptibility to chemical inactivation. *Appl Environ Microbiol.* août 1992;58(8):2420-5.
26. Gimenez G, Bertelli C, Moliner C, Robert C, Raoult D, Fournier PE, et al. Insight into cross-talk between intra-amoebal pathogens. *BMC Genomics.* 2 nov 2011;12(1):542.
27. Kempf I, Zeitouni S. Coût biologique de la résistance aux antibiotiques : analyse et conséquences. *Pathol Biol.* 1 avr 2012;60(2):e9-14.

28. Kempf I, Jouy E. Coût biologique et évolution de la résistance aux antibiotiques. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation. 2012;(53):5.
29. Björkman J, Hughes D, Andersson DI. Virulence of antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium*. Proc Natl Acad Sci. Proceedings of the National Academy of Sciences; 31 mars 1998;95(7):3949-53.
30. Bouma JE, Lenski RE. Evolution of a bacteria/plasmid association. Nature. Nature Publishing Group; sept 1988;335(6188):351-2.
31. Helling Robert B, Kinney T, Adams J 1981. The Maintenance of Plasmid-containing Organisms in Populations of *Escherichia coli*. Microbiology. Microbiology Society;; 1980;123(1):129-41.
32. Lee SW, Edlin G. Expression of tetracycline resistance in pBR322 derivatives reduces the reproductive fitness of plasmid-containing *Escherichia coli*. Gene. 1 janv 1985;39(2):173-80.
33. Perrot V. Mutations compensatoires, ou comment l'évolution met des bâtons dans les roues des médecins. Lett Infect. 2000;15(7):4.
34. Björkman J, Samuelsson P, Andersson DI, Hughes D. Novel ribosomal mutations affecting translational accuracy, antibiotic resistance and virulence of *Salmonella typhimurium*. Mol Microbiol. 1999;31(1):53-8.
35. Andersson DI, Levin BR. The biological cost of antibiotic resistance. Curr Opin Microbiol. 1 oct 1999;2(5):489-93.
36. D'Costa V, King C, Kalan L, Morar M, Sung W, Schwarz C, et al. Antibiotic Resistance is Ancient. Nature. 31 août 2011;477:457-61.
37. Surveillance des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2020 [En ligne]. [cité le 26 mai 2022]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2020.pdf>
38. Santé Publique France [En ligne]. Santé Publique France. Des données issues du SNDS (système national des données de santé); 2021 [cité le 19 sept 2022]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/articles/des-donnees-issues-du-snds-systeme-national-des-donnees-de-sante>
39. Santé publique france. Antibiotiques et résistance bactérienne : une infection virale respiratoire évitée, c'est un antibiotique préservé ! 2020;11.
40. [En ligne]. World Health Organization. Defined Daily Dose (DDD); [cité le 27 juin 2022]. Disponible: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
41. Santé Publique France. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020 [En ligne]. 2022 p. 108. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/view/content/423397/full/1/498986>
42. Cavalié P, Ben Hmidene G, Le Vu S, Maugat S, Berger-Carbonne A. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2010 - 2020. 2021;8.

43. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low Dosage and Long Treatment Duration of β -Lactam Risk Factors for Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 4 févr 1998;279(5):365-70.
44. El Moussaoui R, De Borgie CAJM, Van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, Van den Berk GEL, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ*. 10 juin 2006;332(7554):1355.
45. Kesteman AS. Influence des facteurs associés à une antibiothérapie de type métaphylactique sur les relations Pk/Pd des antibiotiques. Conséquences sur les schémas posologiques et l'émergence de résistances [Thèse de doctorat en pharmacologie, en ligne]. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier; 2009 [cité le 26 mai 2022]. Disponible : http://thesesups.ups-tlse.fr/861/1/Kesteman_Ane-Sylvie.pdf
46. Evaluation risques d'antibiorésistance Anses [En ligne]. [cité le 25 mai 2022]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2011sa0071Ra.pdf>
47. Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, Drlica K, Portnoy YA, Zinner SH. In Vitro Pharmacodynamic Evaluation of the Mutant Selection Window Hypothesis Using Four Fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2003;47(5):1604-13.
48. Cui J, Liu Y, Wang R, Tong W, Drlica K, Zhao X. The Mutant Selection Window in Rabbits Infected with *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 1 déc 2006;194(11):1601-8.
49. Martinez MN, Papich MG, Drusano GL. Dosing Regimen Matters: the Importance of Early Intervention and Rapid Attainment of the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2012;56(6):2795-805.
50. Drlica K, Zhao X. Mutant Selection Window Hypothesis Updated. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2007;44(5):681-8.
51. Ferran AA, Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical; microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection. *Vet Microbiol*. mars 2011;148(2-4):292-7.
52. Yan SS, Gilbert JM. Antimicrobial drug delivery in food animals and microbial food safety concerns: an overview of in vitro and in vivo factors potentially affecting the animal gut microflora. *Adv Drug Deliv Rev*. 23 juin 2004;56(10):1497-521.
53. Bibbal D, Dupouy V, Ferré JP, Toutain PL, Fayet O, Prère MF, et al. Impact of Three Ampicillin Dosage Regimens on Selection of Ampicillin Resistance in Enterobacteriaceae and Excretion of blaTEM Genes in Swine Feces. *Appl Environ Microbiol*. American Society for Microbiology; août 2007;73(15):4785-90.
54. Kesteman AS, Perrin-Guyomard A, Laurentie M, Sanders P, Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Emergence of Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the Intestinal Tract during Successful Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Lung Infection in Rats. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2010;54(7):2960-4.
55. Salyers AA, Gupta A, Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol*. 1 sept 2004;12(9):412-6.

56. Pantosti A, Del Grosso M, Tagliabue S, Macri A, Caprioli A. Decrease of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban. *The Lancet*. 28 août 1999;354(9180):741-2.
57. Boerlin P, Wissing A, Aarestrup FM, Frey J, Nicolet J. Antimicrobial Growth Promoter Ban and Resistance to Macrolides and Vancomycin in Enterococci from Pigs. *J Clin Microbiol*. nov 2001;39(11):4193-5.
58. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Ré R. Importance of Local Variations in Antibiotic Consumption and Geographical Differences of Erythromycin and Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. American Society for Microbiology; janv 2002;40(1):159-64.
59. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall LM. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *The Lancet*. 28 avr 2001;357(9265):1325-8.
60. Lemenand O, Thibaut-Jovelin S, Coeffic T, Caillon J. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Mission Primo, résultats 2020 [En ligne]. 2022 p. 88. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-d-hebergement-pour-personnes-agees-dependantes>
61. [En ligne]. Santé Publique France. Résistance aux antibiotiques; 2022 [cité le 26 mai 2022]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
62. Haute autorité de santé. Antibiorésistance: de la recherche à l'action, tous mobilisés pour lutter contre l'antibiorésistance [En ligne]. Haute autorité de santé; 2021 p. 26. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier_de_presse_antibioresistance.pdf
63. Jarlier V, Arnaud I. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé. Réseau BMR-Raisin, France. Résultats 2017 [En ligne]. oct 2019 p. 94. Disponible: [file:///D:/Users/Utilisateur/Downloads/247322_spf00001359%20\(1\).pdf](file:///D:/Users/Utilisateur/Downloads/247322_spf00001359%20(1).pdf)
64. Coignard B. Antibiorésistance : la situation en France et dans le monde. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mai 2019;203(3):159-69.
65. [En ligne]. Ministère de la Santé et de la Prévention. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ?; 2022 [cité le 27 juin 2022]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
66. Cazeau G, Collineau L, Haenni M, Jarrige N, Jouy E, Lupo A, et al. Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales - Bilan 2020 [En ligne]. Resapath; 2021 p. 39. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2020.pdf>
67. Cherif E. Usage des antibiotiques en élevage: quels risques pour la santé animale et humaine ? *Bull Académie Natl Médecine*. 2017;(104):60.

68. Hocquet D, et al. Antibiorésistance et environnement: État et causes possibles de la contamination des milieux en France [En ligne]. ANSES; 2020 p. 263. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0252Ra.pdf>
69. Schwartz T, Kohnen W, Jansen B, Obst U. Détection des bactéries résistantes aux antibiotiques et de leurs gènes de résistance dans les biofilms des eaux usées, des eaux de surface et de l'eau potable. *FEMS Microbiol Ecol.* 1 avr 2003;43(3):325-35.
70. Vittecoq M, Godreuil S, Prugnotte F, Durand P, Brazier L, Renaud N, et al. Antimicrobial resistance in wildlife. *J Appl Ecol.* 2016;53(2):519-29.
71. Guenther S, Ewers C, Wieler L. Extended-Spectrum Beta-Lactamases Producing *E. coli* in Wildlife, yet Another Form of Environmental Pollution? *Front Microbiol* [En ligne]. 2011 [cité le 27 juin 2022];2. Disponible: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2011.00246>
72. Zhao Y, Cocerva T, Cox S, Tardif S, Su JQ, Zhu YG, et al. Evidence for co-selection of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in metal polluted urban soils. *Sci Total Environ.* 15 mars 2019;656:512-20.
73. Tandukar M, Oh S, Tezel U, Konstantinidis KT, Pavlostathis SG. Long-term exposure to benzalkonium chloride disinfectants results in change of microbial community structure and increased antimicrobial resistance. *Environ Sci Technol.* 3 sept 2013;47(17):9730-8.
74. Madec JY, Gay E. Antibiorésistance : le passage animal - Homme, mythe ou réalité ? *2012;(52):4.*
75. Dahmen S, Haenni M, Madec JY. IncI1/ST3 plasmids contribute to the dissemination of the blaCTX-M-1 gene in *Escherichia coli* from several animal species in France. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2012;67(12):3011-2.
76. Weill FX, Lailler R, Praud K, Kérouanton A, Fabre L, Brisabois A, et al. Emergence of Extended-Spectrum- β -Lactamase (CTX-M-9)-Producing Multiresistant Strains of *Salmonella enterica* Serotype Virchow in Poultry and Humans in France. *J Clin Microbiol.* déc 2004;42(12):5767-73.
77. Verkade E, Kluytmans J. Livestock-associated *Staphylococcus aureus* CC398: animal reservoirs and human infections. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* janv 2014;21:523-30.
78. Moodley A, Guardabassi L. Transmission of IncN Plasmids Carrying blaCTX-M-1 between Commensal *Escherichia coli* in Pigs and Farm Workers. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2009;53(4):1709-11.
79. Aires-de-Sousa M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview. *Clin Microbiol Infect. Elsevier;* 1 juin 2017;23(6):373-80.
80. Ewers C, Grobbel M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, Semmler T, et al. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2010;65(4):651-60.
81. Meyer E, Gastmeier P, Kola A, Schwab F. Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection.* déc 2012;40(6):685-7.

82. Scott GM, Thomson R, Malone-Lee J, Ridgway GL. Cross-infection between animals and man: Possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans? *J Hosp Infect.* 1 juill 1988;12(1):29-34.
83. Loeffler A, Lloyd DH. Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community? *Camb Univ Press.* 2010;138(5):11.
84. Haenni M, Galofaro L, Ponsin C, Bes M, Laurent F, Madec JY. Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2011;66(1):216-8.
85. Haenni M, Châtre P, Dupieux-Chabert C, Métayer V, Bes M, Madec JY, et al. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Horses, Cats, and Dogs Over a 5-Year Period in France. *Front Microbiol* [En ligne]. 2017 [cité le 27 juin 2022];8. Disponible: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.02493>
86. Bierowiec K, Płoneczka-Janeczko K, Rypuła K. La colonisation de *Staphylococcus aureus* chez les animaux de compagnie est-elle associée à leur contact étroit avec les propriétaires? 2016 [cité le 27 juin 2022]; Disponible: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156052>
87. Haenni M, Saras E, Châtre P, Médaille C, Bes M, Madec JY, et al. A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2012;67(2):326-9.
88. Lambrecht E, Van Coillie E, Van Meervenne E, Boon N, Heyndrickx M, Van de Wiele T. Commensal *E. coli* rapidly transfer antibiotic resistance genes to human intestinal microbiota in the Mucosal Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (M-SHIME). *Int J Food Microbiol.* 2 déc 2019;311:108357.
89. White DG, et al. L'isolement des salmonelles résistantes aux antibiotiques des viandes hachées vendues au détail. 2001 [cité le 27 juin 2022]; Disponible: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa010315>
90. ANSES. Avis de l'ANSES relatif à une « Demande d'avis sur le risque de développement de résistances aux antibiotiques chez les bactéries suite à l'utilisation d'acides organiques ou de formaldéhyde en tant que décontaminant des aliments pour animaux » [En ligne]. ANSES; 2016 p. 19. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2015SA0097.pdf>
91. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, et al. Extended-Spectrum β -Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* juill 2011;17(7):1216-22.
92. Espié E, Valk HD, Vaillant V, Quelquejeu N, Querrec FL, Weill FX. An outbreak of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections linked to the consumption of imported horse meat in France. *Epidemiol Infect.* Cambridge University Press; avr 2005;133(2):373-6.
93. Marisa H. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : un partage entre l'Homme et l'animal ? (53):4.
94. Pelletier-Jacques G. Etude de la virulence et de la résistance aux antibiotiques des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline chez le porc à l'abattoir au québec [Mémoire

- en sciences vétérinaires option microbiologie]. Montréal : Université de Montréal, Faculté de médecine vétérinaire; 2012.
95. Ballhausen B, Kriegeskorte A, van Alen S, Jung P, Köck R, Peters G, et al. The pathogenicity and host adaptation of livestock-associated MRSA CC398. *Vet Microbiol.* 1 févr 2017;200:39-45.
 96. Cuny C, Abdelbary M, Couche F, Werner G, Witte W. Prévalence du groupe de gènes d'évasion immunitaire chez *Staphylococcus aureus* CC398. 2015;177(1-2):219-23.
 97. Oppliger A. Antibiorésistance : de l'animal à l'homme [En ligne]. ANSES; 2016 p. 4. Rapport no 28. Disponible: https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_D141DECB64E9.P001/REF
 98. Um MM, Barraud O, Kérouédan M, Gaschet M, Stalder T, Oswald E, et al. Comparison of the incidence of pathogenic and antibiotic-resistant *Escherichia coli* strains in adult cattle and veal calf slaughterhouse effluents highlighted different risks for public health. *Water Res.* 1 janv 2016;88:30-8.
 99. Renaud F, Vittecoq M. Faune sauvage et antibiorésistances. 2015;6.
 100. Mariano V, McCrindle CME, Cenci-Goga B, Picard JA. Case-Control Study To Determine whether River Water Can Spread Tetracycline Resistance to Unexposed Impala (*Aepyceros melampus*) in Kruger National Park (South Africa). *Appl Environ Microbiol.* janv 2009;75(1):113-8.
 101. Comité interministériel pour la santé. Rapport du comité interministériel pour la santé: maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques [En ligne]. Comité interministériel pour la santé; 2016 p. 100. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf
 102. Santé Publique France [En ligne]. Une participation aux réseaux de surveillance internationaux; 2021 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/article/une-participation-aux-reseaux-de-surveillance-internationaux>
 103. Maugat S, et al. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. 2019;24.
 104. Organisation mondiale de la santé [En ligne]. Résistance aux antimicrobiens; 2020 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
 105. European Centre for Disease Prevention and Control [En ligne]. Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. Data collection and analysis; [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>
 106. Ministère chargé de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011 - 2016 [En ligne]. Ministère chargé de la Santé; 2011 p. 78. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
 107. Santé Publique France. EARS-Net France, 2002-2019 : contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques [En ligne]. Santé Publique France; 2020 p. 3. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux->

antibiotiques/documents/ears-net-france-2002-2019-contribution-de-la-france-au-reseau-europeen-de-surveillance-de-la-resistante-bacterienne-aux-antibiotiques

108. European Medicines Agency [En ligne]. EMA. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC); 17 sept 2018 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>
109. Antimicrobiens : la fourniture de données d'utilisations chez l'animal obligatoire à partir de 2024. La dépêche Vétérinaire [En ligne]. 2021 [cité le 13 juill 2022];(1571). Disponible: https://www.depecheveterinaire.com/antimicrobiens-la-fourniture-de-donnees-d-utilisations-chez-l-animal-obligatoire-a-partir-de-2024_679E568A3A6BA869.html
110. European Food safety authority [En ligne]. efsa. Collecte des données | EFSA; [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/data>
111. Mader R, Damborg P, Amat JP, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM, et al. Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). Eurosurveillance. European Centre for Disease Prevention and Control; 28 janv 2021;26(4):2001359.
112. Perrin A. L'ONERBA sur la toile. 2021;16(6):1.
113. [En ligne]. CNRP. Activités - Centre National de Référence des Pneumocoques; [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://cnr-pneumo.com/activites>
114. Santé publique France. Antibiorésistance: tous les acteurs mobilisés [En ligne]. Santé publique France; 2019 p. 25. Disponible: https://www.marne.gouv.fr/content/download/29592/186408/file/dp_consommation_et_resistance_aux_antibiotiques_2019-1.pdf
115. RePias. Des missions nationales de surveillance et de prévention ont été confiées à des CPias, sous le pilotage de Santé Publique France. [En ligne]. 2019 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.preventioninfection.fr/wp-content/uploads/2019/06/flyer-R%C3%A9Pias.pdf>
116. Lemenand O, Thibaut-Jovelin S, Coeffic T, Caillon J. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes. Mission PRIMO. Année 2020 [En ligne]. 2021 p. 10. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-mission-primo>
117. CPias Grand Est [En ligne]. Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé; 2019 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <http://www.cpias-grand-est.fr/index.php/secteur-sanitaire/missions-nationales/spares/>
118. Chevance A, Urban D, Moulin G. Suivi des ventes et des utilisations d'antibiotiques en France: Pourquoi? Quelles évolutions? 2021;9.
119. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. Le Résapath; 17 nov 2020 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9sapath>

120. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. Le réseau Salmonella; 17 mars 2022 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-salmonella>
121. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [En ligne]. Plans de surveillance et de contrôle; 2021 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-contrôle>
122. Organisation mondiale de la Santé. Outil d'évaluation externe conjointe : règlement sanitaire international (2005). 2ème édition. [En ligne]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 2019 [cité le 13 juill 2022]. 120 p. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311552>
123. À l'Assemblée générale des Nations Unies, les dirigeants mondiaux s'engagent à lutter contre la résistance aux antimicrobiens [En ligne]. High Level meeting on antimicrobial resistance; 2016 p. 3. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ag_onu.pdf
124. ANSES. Catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire pour une utilisation prudente et responsable. Point sur la réglementation nationale et les recommandations internationales et européennes. [En ligne]. 2021 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: https://www.anses.fr/fr/system/files/2021-06-29-AIC_AMEG.pdf
125. La gazette d'Ambiovet [En ligne]. Transetti J. Nouvelle réglementation des antibiotiques vétérinaires; 2020 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <http://www.ambiovet.com/2020/03/26/nouvelle-reglementation-des-antibiotiques-veterinaires/>
126. Ministère de la santé et de la prévention. Conférence ministérielle « Une seule santé » sur la résistance aux antimicrobiens [En ligne]. 2022. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/conference-ministerielle-une-seule-santé-sur-la-résistance-aux-antimicrobiens>
127. Ministère de la Santé et de la Prévention [En ligne]. Ministère de la Santé et de la Prévention. La mobilisation européenne et internationale dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques; 2022 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-santé/les-antibiotiques-des-médicaments-essentiels-a-préserver/mobilisation-européenne-et-internationale/article/la-mobilisation-européenne-et-internationale-dans-la-lutte-contre-la-résistance>
128. Le Galès C, Michelet C, Anger E, Tran B. Évaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques [En ligne]. 2011 p. 2. Rapport no 74. Disponible: [file:///D:/Users/Utilisateur/Downloads/ad740506%20\(2\).pdf](file:///D:/Users/Utilisateur/Downloads/ad740506%20(2).pdf)
129. Comité national de suivi des plans. Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001 - 2005 [En ligne]. 2006 p. 33. Disponible: <http://extwprlegs1.fao.org/docs/pdf/fra196383.pdf>
130. ANSM. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015 [En ligne]. 2016 p. 14. Disponible: <https://www.omedit-grand-est.ars.santé.fr/system/files/2017-08/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>
131. Migaud D. Pertinence de la prescription des antibiotiques [En ligne]. 2018 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/20190214-refere-S2018-3239-pertinence-prescription-antibiotiques.pdf>

132. Gouvernement [En ligne]. Maîtrise de l'antibiorésistance : lancement de la feuille de route interministérielle; 2016 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.gouvernement.fr/argumentaire/maitrise-de-l-antibioresistance-lancement-de-la-feuille-de-route-interministerielle>
133. Ministère des solidarités et de la santé. Stratégie nationale 2022 - 2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en santé humaine [En ligne]. Ministère des solidarités et de la santé; 2022 p. 88. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf
134. Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. Le plan EcoAntibio 2012 - 2016: Synthèse et principales réalisations [En ligne]. Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt; 2016 p. 23. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/synthese-ecoantibio.pdf>
135. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [En ligne]. Plan Écoantibio : baisse de 37% de l'exposition des animaux aux antibiotiques; [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-baisse-de-37-de-lexposition-des-animaux-aux-antibiotiques>
136. Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2017 - 2021 [En ligne]. Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire; 2021 p. 20. Disponible: [file:///D:/Users/Utilisateur/Downloads/170419_plan_ecoantibio2%20\(1\).pdf](file:///D:/Users/Utilisateur/Downloads/170419_plan_ecoantibio2%20(1).pdf)
137. Ducrot C, Fric D, Lalmanach AC, Monnet V, Sanders P, Schouler C. Perspectives d'alternatives thérapeutiques antimicrobiennes aux antibiotiques en élevage. INRA Prod Anim. 14 juin 2018;30(1):77-88.
138. Kampf G, Löffler H, Gastmeier P. Hand Hygiene for the Prevention of Nosocomial Infections. Dtsch Arztebl Int. oct 2009;106(40):649-55.
139. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. Lancet Lond Engl [En ligne]. Lancet; 14 oct 2000 [cité le 8 nov 2022];356(9238). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11073019/>
140. L'assurance maladie [En ligne]. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance : quel est l'impact de la pandémie de Covid-19 ?; 2021 [cité le 8 nov 2022]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/actualites/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-quel-est-l-impact-de-la-pandemie-de-covid-19>
141. NOSO info [En ligne]. Quel impact de la pandémie de COVID-19 sur l'incidence des infections nosocomiales à l'UZA ?; 7 avr 2021 [cité le 8 nov 2022]. Disponible: <http://www.nosoinfo.be/nosoinfos/quel-impact-de-la-pandemie-de-covid-19-sur-lincidence-des-infections-nosocomiales-a-luza/>
142. GDS Bretagne. Biosécurité - Prévenir l'introduction de nouveaux agents infectieux en élevage [En ligne]. 2013 p. 2. Disponible: [https://www.chambres-agriculture-bretagne.fr/ca1/PJ.nsf/TECHPJPARCLEF/21767/\\$File/Bios%C3%A9curit%C3%A9%20-%20pr%C3%A9venir%20l_introduction%20de%20nouveaux%20agents%20infectieux%20en%20%C3%A9levage%20_.pdf?OpenElement](https://www.chambres-agriculture-bretagne.fr/ca1/PJ.nsf/TECHPJPARCLEF/21767/$File/Bios%C3%A9curit%C3%A9%20-%20pr%C3%A9venir%20l_introduction%20de%20nouveaux%20agents%20infectieux%20en%20%C3%A9levage%20_.pdf?OpenElement)

143. Keck N, Bernard F. Prévention des infections nosocomiales chez les animaux de compagnie par la biosécurité dans les établissements de soins vétérinaires. Bull Académie Vét Fr. Persée - Portail des revues scientifiques en SHS; 2017;170(2):104-11.
144. GDS France. Guide des bonnes pratiques de biosécurité en élevage ovin [En ligne]. 2021 p. 20. Disponible: https://gds19.org/Docs/PDF/TELECHARGE/biosecurite/ovins-Guide_Bonnes_Pratiques_Biosec_avril2021.pdf
145. Fablet C, Chauvin C, Jolly JP, Eveno E, Chouet S, Mieli L, et al. Etude des circonstances associées à l'infection des porcs en croissance par *Lawsonia intracellularis*. 2006;6.
146. Collineau L, Belloc C, Hemonic A, Guiard M, Lehebel A, Badouard B, et al. Etude du lien entre niveau de biosécurité et utilisation d'antibiotiques dans les élevages de porcs. 2014;6.
147. Lacotte Y, François B, Brun-Buisson C, Jouvin-Marche E, Ploy MC. La recherche en stratégies antibactériennes : nouvelles pistes, nouveaux enjeux ? Bull Académie Natl Médecine. 1 mai 2019;203(3):179-85.
148. Nounsi N. Pénurie aux antibiotiques: quelles alternatives ? [Thèse de doctorat en pharmacie, en ligne]. Rabat : Université Mohammed V de Rabat; 2019 [cité le 14 juill 2022]. Disponible: <http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/17166/1/P%2014%202019.pdf>
149. Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires [En ligne]. SIMV. Observatoire National de la Vaccination des Animaux - Le SIMV présente les données de couverture vaccinale 2017-2020; 2021 [cité le 7 nov 2022]. Disponible: <https://www.simv.org/actualite/observatoire-national-de-la-vaccination-des-animaux-le-simv-pr%C3%A9sente-les-donn%C3%A9es-de>
150. SIMV. Observatoire national de la vaccination des animaux - Présentation des résultats 2017 - 2020 [En ligne]. 2021 p. 31. Disponible: https://www.lefil.vet/_contenus_dyn/articles/1790/src/simv-taux-vaccination2017-2020.pdf
151. Duflos E. Utilisation des autovaccins depuis leur réautorisation chez les ruminants: enquête auprès des vétérinaires ruraux français [Thèse de doctorat vétérinaire, en ligne]. Faculté de médecine de Créteil : Ecole nationale vétérinaire d'Alfort; 2020 [cité le 7 nov 2022]. Disponible: <https://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=3287>
152. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. Autovaccins; 11 févr 2022 [cité le 7 nov 2022]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/%C3%A9tablissements-autovaccins>
153. Harlet M. Mammites de la vache laitière: étude de l'efficacité d'un mélange d'huiles essentielles par application cutanée locale dans 34 élevages bretons [Thèse de doctorat vétérinaire, en ligne]. Nantes : ENVN; 2012 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: https://doc-veto.oniris-nantes.fr/GED_CHN/193222491140/na_12_064.pdf
154. Hu S, Concha C, Johannisson A, Meglia G, Waller KP. Effect of Subcutaneous Injection of Ginseng on Cows with Subclinical *Staphylococcus aureus* Mastitis. J Vet Med Ser B. 2001;48(7):519-28.
155. Corre C. L'utilisation de l'aromathérapie dans les élevages français: état des lieux, efficacité et limites. 2018;22.

156. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. Phytothérapie et aromathérapie : adapter l'évaluation des risques en médecine vétérinaire; 24 janv 2022 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/phytoth%C3%A9rapie-et-aromath%C3%A9rapie-adapter-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-risques-en-m%C3%A9decine-v%C3%A9t%C3%A9rinaire>
157. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters*. 31 mars 2015;28(1):13-20.
158. Bourlioux P. De quelles alternatives notre arsenal thérapeutique anti-infectieux dispose-t-il face aux bactéries multi-résistantes ? *Ann Pharm Fr*. 1 mai 2013;71(3):150-8.
159. VIDAL [En ligne]. Thelliez P. La phagothérapie : la renaissance d'un vieux traitement ?; 2020 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/actualites/24064-la-phagotherapie-la-renaissance-d-un-vieux-traitement.html>
160. [En ligne]. B E. Grands brûlés : un premier essai clinique sur la phagothérapie; 18 mars 2019 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.brulure.fr/grands-brules-phagotherapie/>
161. Dublanchet A. La phagothérapie en 2017, état des lieux. Hegel. Nancy : ALN éditions; 2017;2(2):142-3.
162. VIDAL [En ligne]. Paitraud D. Phagothérapie antistaphylococcique : la France autorise un premier essai clinique et un accès compassionnel; 2022 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/actualites/29439-phagotherapie-antistaphylococcique-la-france-autorise-un-premier-essai-clinique-et-un-acces-compassionnel.html>
163. Les Echos investir [En ligne]. Pherecydes Pharma reçoit un avis favorable pour l'étude PhagoDAIR de phase I/II; 2022 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://investir.lesechos.fr/marches/actualites/pherecydes-pharma-recoit-un-avis-favorable-pour-l-etude-phagodair-de-phase-i-ii-2001982.php>
164. ANSM [En ligne]. Actualité - Phagothérapie : l'ANSM autorise un accès compassionnel pour des bactériophages dans les infections ostéo-articulaires; 2022 [cité le 13 juill 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/phagotherapie-lansm-autorise-un-acces-compassionnel-pour-des-bacteriophages-dans-les-infections-osteo-articulaires>
165. N AC. Nouveaux antibiotiques. 2020 [cité le 13 juill 2022]; Disponible: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/nouveaux-antibiotiques>
166. Michel AS. A la découverte des Peptides Antimicrobiens [Thèse de doctorat en pharmacie]. Nancy 1 : Université Henri Poincaré; 2010.
167. Hargraves S, Greub G, Jacquier N. Peptides antimicrobiens: une alternative aux antibiotiques? 2020;(1):3.
168. Cardot Martin E, hodille elisabeth, Dumitrescu O. Les peptides antimicrobiens humains. 21 avr 2016 [cité le 10 oct 2021]; Disponible: https://www.researchgate.net/profile/Emilie-Cardot-Martin-2/publication/330666176_Les_peptides_antimicrobiens_humains/links/5dab123e92851c577eb8b706/Les-peptides-antimicrobiens-humains.pdf

169. Rémy B, Plener L, Elias M, Daudé D, Chabrière E. Des enzymes pour bloquer la communication bactérienne, une alternative aux antibiotiques ? *Ann Pharm Fr.* 1 nov 2016;74(6):413-20.
170. Mion S, Rémy B, Plener L, Chabrière É, Daudé D. Quorum sensing et quorum quenching : Comment bloquer la communication des bactéries pour inhiber leur virulence ? *médecine/sciences.* EDP Sciences; 1 janv 2019;35(1):31-8.
171. VIDAL [En ligne]. Les anticorps monoclonaux; 2021 [cité le 14 juill 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
172. Tschudin-Sutter S. Infectiologie: Traitements par anticorps pour les infections bactériennes: exemple du bezlotoxumab. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [En ligne]. 19 déc 2018 [cité le 14 juill 2022]; Disponible: <https://doi.emh.ch/fms.2018.08011>
173. [En ligne]. Anticorps monoclonaux Covid : liste, en France, indication, Omicron; 2022 [cité le 14 juill 2022]. Disponible: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2700369-anticorps-monoclonaux-c-est-quoi-covid-19-effets-secondaires-france-indication-has-ronapreve-omicron/>
174. Dadi R. Synthèse de nanoparticules d'oxydes métalliques et leur activité antibactérienne [Thèse de doctorat en sciences de l'ingénieur]. Paris : Université Paris 13; 2019.
175. Ansari MA, Khan HM, Khan AA, Sultan A, Azam A. Characterization of clinical strains of MSSA, MRSA and MRSE isolated from skin and soft tissue infections and the antibacterial activity of ZnO nanoparticles. *World J Microbiol Biotechnol.* 1 avr 2012;28(4):1605-13.

L'ANTIBIORESISTANCE A L'INTERFACE HOMME – ANIMAL - ENVIRONNEMENT

Auteur

SOUVIGNET Mathilde

Résumé

Depuis leur découverte en 1929, les antibiotiques ont permis de lutter contre de nombreuses maladies infectieuses. Leur efficacité remarquable a motivé au fil des années une utilisation massive, tant en médecine humaine que vétérinaire. De nos jours, l'absence de découverte de nouvelles molécules, la surconsommation d'antimicrobiens ainsi que leur mésusage sont considérés comme les principaux facteurs responsables de l'émergence inquiétante de caractères de résistance. D'autres parts, il n'existe pas de réelle étanchéité entre le monde humain, le monde animal et l'environnement qu'ils partagent. Les données phylogénétiques montrent que de nombreux déterminants de résistances sont communs entre ces trois entités. Les voies de transmission sont multiples. L'Homme peut se contaminer au contact de l'animal, ou encore par consommation de denrées d'origine animale. A l'inverse, l'animal peut aussi se contaminer au contact de l'Homme. L'environnement subit l'influence d'activités humaines et reçoit les bactéries résistantes issues d'eaux usées traitées ou encore d'épandage d'affluents d'élevage. La problématique de l'antibiorésistance est donc multisectorielle.

Dans ce contexte, l'approche « One health » prend tout son sens puisqu'elle considère l'interconnexion entre la santé humaine, la santé animale et les différents écosystèmes composant l'environnement. Dans ce contexte, la lutte contre cette épidémie silencieuse doit passer par une approche globale et coordonnée d'acteurs locaux et internationaux. Différentes alternatives ou stratégies complémentaires aux antibiotiques sont en cours d'étude pour espérer diminuer leur consommation et donc l'apparition de résistances.

Mots-clés

Antibiorésistance, Transmission, Homme, Animal, Environnement,

Jury

Président du jury : Pr **GOUTELLE Sylvain**
1er assesseur : Dr **DJELOUADJI Zorée**
2ème assesseur : Pr **BRUTO Maxime**