UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2017 **N°**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Nicolas HUOU

Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2017

Résistance des bactéries aux antibiotiques en 2017 : lien entre l'Homme et l'animal ?

Président : **Pr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie**

Membres du jury : Dr NAVAS, MCU-PH de Santé Publique-Pharmacie Clinique
Dr MARQUET, Pharmacien hospitalier, MedQual
Dr PASQUIER, Pharmacien officinal

REMERCIEMENTS

A Mr Pineau, qui a accepté de présider le jury de thèse.

A Mme Marquet et Mme Navas, qui ont accepté de co-diriger cette thèse, pour votre disponibilité, le temps passé dans les corrections et surtout votre patience depuis le début de ce projet de thèse « La résistance aux antibiotiques en 2015… ».

A Clément Pasquier, qui m'a fait l'honneur de participer au jury de la thèse.

A mes amis de fac, merci d'avoir fait en sorte que les études vont me manquer.

A mes amis depuis toujours, merci pour tout.

A ma mère, pour le soutien inconditionnel et pour la mise en page et la relecture de cette thèse.

A mon père, pour le soutien également inconditionnel et pour avoir aidé ma mère à mettre en page cette thèse.

A mon frère, qui a également pris du temps pour relire la thèse malgré la préparation de sa propre thèse.

A Gery, pour nous avoir accueillis pour l'after TP, l'after cours, l'after CC, l'after partiels et puis après on a arrêté de chercher des excuses.

A Yves, pour avoir toujours été présent pour fêter les bons moments et pour me consoler lors des moins bons.

SOMMAIRE

SOMMAIRE 3

LISTE DES ABREVIATIONS 4

LISTE DES TABLEAUX 7

LISTE DES FIGURES 8

INTRODUCTION 10

PARTIE I 12

ETAT DES LIEUX DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL 12

I. LES RESISTANCES BACTERIENNES CHEZ L'HOMME 13
A. Qu'est-ce que la résistance bactérienne ? 13
B. Risques liés à l'évolution des résistances chez l'homme 14
C. Etat des lieux des résistances bactériennes chez l'homme 14
II. LES RESISTANCES BACTERIENNES CHEZ LES ANIMAUX 27
A. Risques liés à l'évolution des résistances chez les animaux 27
B. Etat des lieux des résistances bactériennes chez l'animal 28

PARTIE II 33

LES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES CHEZ L'HOMME SONT-ELLES LIÉES AUX RÉSISTANCES BACTÉRIENNES CHEZ L'ANIMAL ? 33

I. LES CAUSES POTENTIELLES DES RESISTANCES BACTERIENNES CHEZ L'HOMME 34
A. Le lien entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne en médecine humaine 34
B. Le rôle des voyages 39
C. La contamination environnementale 41
D. Le lien entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire 45
II. TRANSMISSION DES RESISTANCES ENTRE L'HOMME ET L'ANIMAL 46
A. Données scientifiques sur le transfert de résistances de l'Homme à l'animal 47
B. Cas de réciprocités du passage Homme-animal de l'antibiorésistance 53
III. DISCUSSION 55
A. Les données de résistances bactériennes sont-elles fiables ? 55
B. La consommation d'antibiotiques en France 57
C. Lien entre les politiques de lutte contre l'antibiorésistance en médecine humaine et animale 62
D. Les initiatives mises ou à mettre en place 65

CONCLUSION 73

BIBLIOGRAPHIE 74

LISTE DES ABREVIATIONS

AFR : African Region (Région Africaine de l'OMS)

AIC : Antibiotique d'Importance Critique

ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMR/PAHO : American Region/Pan American Health Organization (Organisation Panaméricaine de la Santé)

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

ANSM : Agence Nationale du Médicament

BHRe : Bactérie Hautement Résistante et émergente

BMR : Bactérie Multi-Résistante

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

C4G : Céphalosporine de 4ème génération

CAA : Conjugué Anticorps-Antibiotique

CC : Complexe Clonal

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales

CDDEP : Center for Disease Dynamics, Economics and Policy

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centre National de Référence

DDD : Defined Daily Dose

DDJ : Dose Définie Journalière,

DGS : Direction Générale de la Santé

EARS : European Antimicrobial Resistance Surveillance

EBLSE : Entérobactérie productrice de Bêta-Lactamases à Spectre Etendu

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control (Centre Européen pour la Prévention et le Contrôle des Maladies)

E. coli **:** *Escherichia coli*

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

EMR : Eastern Mediterranean Region (Région de l'Est de la Méditerranée de l'OMS)

EPC : Entérobactérie productrice de carbapénèmases

EPRUS : Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (formant Santé Publique France en s'unissant avec l'EPRUS et l'INPES depuis la loi du 26 janvier 2016 sur la modernisation de notre système de Santé (1))

ERG : Entérocoque résistant aux glycopeptides

ES : Etablissement de Santé

EUR : European Region (Région Européenne de l'OMS)

FAO : Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (formant Santé Publique France en s'unissant avec l'EPRUS et l'INPES depuis la loi du 26 janvier 2016 sur la modernisation de notre système de Santé)

InVS : Institut de Veille Sanitaire (formant Santé Publique France en s'unissant avec l'EPRUS et l'INPES depuis la loi du 26 janvier 2016 sur la modernisation de notre système de Santé)

JH : Journée d'hospitalisation

***K. pneumoniae* :** *Klebsiella pneumoniae*

OIE : Organisation Mondiale pour la Santé Animale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

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

***P. aeruginosa* :** *Pseudomonas aeruginosa*

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PVS : Performance des Services Vétérinaires

R+I : Bactéries Résistantes + Bactéries à sensibilité Intermédiaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ReLAVRA : Latin American Antimicrobial Resistance Surveillance Network

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

***S. aureus* :** *Staphylococcus aureus*

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SEAR : South-East Asia Region (Région du Sud-Est de l'Asie de l'OMS)

***S. enterica* :** *Salmonella enterica*

***S. pseudintermedius* :** *Staphylococcus pseudintermedius*

SSAA : Services Sanitaires chargés des Animaux Aquatiques

STEP : Station d'Epuration

SV : Service Vétérinaire

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TASTFAR : TransAtlantic Task Force on Antimicrobial Résistance

TOD : Test d'Orientation Diagnostique

WHO : World Health Organization

WPR : Western Pacific Region (Région de l’Ouest du Pacifique de l’OMS)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données mondiales de résistance de *S. aureus* aux bêta-lactamines (données récoltées entre 2008 et 2013 par l'OMS) (12) 16

Tableau 2 : Données mondiales de résistance d'*E. Coli* aux céphalosporines de 3ème génération (entre 2008 et 2013) (12) 18

Tableau 3 : Données mondiales de résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones (entre 2008 et 2013 par l'OMS) (12) 19

Tableau 4 : Données sur les résistances par agent pathogène en France en 2015 (Ville et Etablissements de santé confondus) (Santé Publique France) (14) 20

Tableau 5 : Concentration d'antibiotiques dans les eaux usées, les effluents et les boues de STEP (Stations d'Epuration) (43) 42

Tableau 6 : Concentrations d'antibiotiques (µg/L) dans l'effluent de sortie de 4 stations d'épuration, mesurées en phase aqueuse, comparées à des concentrations reportées dans la littérature (44) 44

Tableau 7 : Dégradation des différents antibiotiques au niveau des sols d'élevage (ANSES) (45) 45

Tableau 8 : Informations sur la disponibilité des données nationales des résistances aux antibactériens de neuf bactéries concernées par les résistances (12) 55

Tableau 9 : Répartition des ventes en 2015 en tonnage de matière active de chaque famille d'antibiotiques par voie d'administration (21) 61

Tableau 10 : Répartition entre les différentes espèces des ventes 2015 en tonnage de matière active et en quantité de matière active par kilogramme de poids vif (21) 62

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pourcentage de SARM par pays dans le monde (entre 2011 et 2014) (10) (11)...15

Figure 2 : Pourcentage d'EBLSE dans le monde (entre 2011 et 2014) (10) (11) 17

Figure 3 : Evolution de l'incidence des résistances dans les populations de *S. aureus, E. coli* et *K. pneumoniae* dans les établissements de santé en France entre 2004 et 2014 (ECDC/Santé Publique France/Onerba) (18).....21

Figure 4 : Evolution de la répartition (en pourcentage) des espèces bactériennes au sein des EBLSE de 1998 à 2013 (réseau C-Clin Paris Nord) (17) 22

Figure 5 : Evolution de la résistance R+I (%) à l'oxacilline et aux fluoroquinolones des *S. aureus* entre 2008 et 2015 (réseau Medqual Ville) (19) 23

Figure 6 : Surveillance régionale de la résistance R+I (%) sur l'année 2016 à l'oxacilline de *S. aureus* (réseau Medqual Ville) (19) 24

Figure 7 : Proportions de souches d'*Escherichia coli* résistantes à différentes familles antibactériennes de 2002 à 2015 (EARS-Net France) (20).....24

Figure 8 : Evolution de la résistance R+I (%) aux antibiotiques de *E. coli* entre 2008 et 2016 (réseau Medqual Ville) (suite) (19).....25

Figure 9 : Surveillance régionale de la résistance R+I (%) sur l'année 2016 aux céphalosporines de 3ème génération d'*E. coli* (réseau Medqual Ville) (19) 26

Figure 10 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles au ceftiofur (I+R) chez les porcs, poules/poulets et dindes de 2006 à 2015 (23).....29

Figure 11 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles au ceftiofur (I+R) chez les carnivores domestiques de 2009 à 2015 (23) 30

Figure 12 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles au ceftiofur (I+R) chez les bovins de 2006 à 2015 (23) 31

Figure 13 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles (I+R) à l'enrofloxacine ou à la marbofloxacine chez les bovins, porcs, volailles, chiens et chevaux de 2006 à 2015 (23) 32

Figure 14 : Interprétation des graphiques de croisement des données de consommation d'antibiotiques et de résistance bactérienne (26).....35

Figure 15: Incidence des SARM et consommation de fluoroquinolones (résultat obtenu grâce aux données de 660 établissements de santé qui ont transmis leurs données au réseau ATB Raisin) (8).....36

Figure 16 : Incidence des souches d'*E. coli* résistants au céfotaxime/ceftriaxone et consommation de ceftriaxone (résultat obtenu grâce aux données de 817 établissements de santé qui ont transmis leurs données au réseau ATB Raisin) (8) 36

Figure 17 : Effet d'une politique de restriction des fluoroquinolones sur le pourcentage de souches résistantes à la ciprofloxacine dans une unité de soins intensifs entre 1993 et 1995 (32).....37

Figure 18 : Corrélation entre le pourcentage de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipenème (—) et la consommation de cet antibiotique (▬) à l'hôpital d'Orihuela en Espagne de 1991 à 1998 (32) 38

Figure 19 : Corrélation entre le pourcentage de souches d'*E. coli* résistants aux quinolones et l'utilisation des fluoroquinolones dans tous les hôpitaux publics du Danemark entre 2001 et 2007 (33).....39

Figure 20 : Sources et voies d'accès des médicaments dans l'environnement (43).....42

Figure 21 : Evolution des concentrations d'antibiotiques mesurées de Janvier à Juillet 2006 en Seine à Poses. Le débit et les concentrations en matières en suspension, à Poses, ainsi que les pluies à Paris sont représentés (44).....44

Figure 22 : Passage des résistances entre l'environnement, l'Homme et l'animal (46).....46

Figure 23 : Nombre de souches de *Salmonella* résistantes aux C3G/C4G et/ou à la ciprofloxacine reportées annuellement en France, données CNR 2002-2010 (55) 52

Figure 24 : Carte mondiale des informations sur la disponibilité des données nationales des résistances aux antibactériens de neuf bactéries concernées par les résistances (12).....56

Figure 25 : Quantité d'antibiotiques prescrits en Europe en 2015 en DDD/DDJ (Defined Daily Dose / Dose Définie Journalière) pour 1000 habitants par jour en ville (66).....58

Figure 26 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en ville en France entre 2000 et 2015 en DDJ (Dose Définie Journalière) pour 1000 habitants par jour (ANSM) (67) 59

Figure 27 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en ES de 2000 à 2015 (en DDJ/1000 JH et en DDJ/1000H/J) (67).....60

Figure 28 : Rôles du pharmacien d'officine dans la lutte contre le développement de l'antibiorésistance (80).....67

INTRODUCTION

La découverte du tout premier antibiotique, la pénicilline G, date de 1928, lorsque Alexander Flemming s'aperçoit qu'une culture bactérienne dans une boîte de pétri oubliée avait été inhibée par la contamination d'un champignon, *Penicillium notatum*. Les progrès suite à cette découverte vont être rapides, Howard Florey et Ernst Chain, entre les deux grandes guerres, vont alors trouver une utilité médicale à cette pénicilline et l'industrialisation et la synthèse de la molécule à grande échelle ne tarde pas. Cette molécule va ainsi soigner des blessés lors de la seconde guerre mondiale. Suite à cette période, de nombreuses recherches ont lieu dans ce domaine et de nombreuses nouvelles molécules antibiotiques sont développées par les firmes pharmaceutiques. C'est ainsi que toute une partie de la médecine de l'époque fut complétement révolutionnée et des millions de gens malades autrefois condamnés ont pu être sauvés. (2) (3)

La médecine vétérinaire ne tarde alors pas à utiliser ces nouvelles molécules. Cela révolutionne l'élevage tel qu'il était connu. De nombreux progrès ont également été réalisés et une découverte va même mettre l'antibiotique au centre de l'agriculture de rente. En effet, on observe qu'utilisés d'une certaine manière, les antibiotiques pouvaient augmenter la productivité des élevages. (4)

Une époque insouciante va ainsi voir le jour, les antibiotiques sont utilisés sans limite, la bataille contre les bactéries semble alors gagnée. Mais un facteur n'a pas été pris en compte : la capacité des bactéries à s'adapter à leurs agresseurs, les antibiotiques. En effet, certains micro-organismes ont développé la capacité à échapper à l'action des antibiotiques. C'est ainsi que, petit à petit, différentes bactéries ont acquis des résistances à certains antibiotiques, et même dans de rares cas à tous les antibiotiques, rendant ces derniers inefficaces.

La résistance bactérienne touche aussi bien les établissements de santé, la ville, que le monde animal. Plusieurs questions peuvent alors se poser : quelles sont les différentes causes possibles de cet état des lieux alarmant ? Les résistances bactériennes développées chez l'animal ont-elles un impact sur les résistances bactériennes chez l'Homme ? Connaîtrons-nous une ère post-antibiotique ? Quelles actions sont mises en place pour éviter ce scénario catastrophe ?

Dans ce travail, nous allons dans un premier temps établir le constat de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez l'Homme puis nous analyserons les différentes causes

responsables de la situation actuelle. Nous présenterons le lien qui est clairement démontré entre la consommation d'antibiotiques chez l'Homme et la résistance bactérienne. Le rôle des voyages et de la contamination environnementale seront également abordés. Puis nous nous intéresserons plus largement au lien entre l'exposition du monde animal aux antibiotiques et les conséquences en termes d'antibiorésistance chez l'Homme. La dernière partie abordera les plans d'actions et de préventions mais également les pistes pour lutter contre ce phénomène émergent, comme la recherche de nouveaux antibiotiques ou d'autres voies thérapeutiques.

PARTIE I
Etat des lieux de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez l'Homme et l'animal

I. LES RESISTANCES BACTERIENNES CHEZ L'HOMME

A. Qu'est-ce que la résistance bactérienne ?

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation massive en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques. On parle de pression de sélection, conduisant à l'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques. La mauvaise utilisation des antibiotiques, passant par des traitements non justifiés, trop courts ou surtout trop longs, avec des posologies inadaptées, est ainsi pointée du doigt.

La résistance aux antibiotiques peut s'exprimer au travers de plusieurs mécanismes : production d'une enzyme bactérienne modifiant ou détruisant l'antibiotique, modification de la cible de l'antibiotique ou encore, imperméabilisation de la membrane de la bactérie. (5)

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques. On parle de résistance innée ou naturelle. Leur patrimoine génétique les rend insensibles à un certain nombre de molécules. C'est par exemple le cas des *Escherichia coli* vis-à-vis de la vancomycine, ou encore de *Pseudomonas aeruginosa* face à l'ampicilline.

Plus préoccupant, le phénomène de résistance acquise entraine l'apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques auxquels la bactérie était auparavant sensible. Ces résistances peuvent survenir *via* une mutation génétique affectant le chromosome de la bactérie, permettant à cette dernière de contourner l'effet délétère de l'antibiotique. Elles peuvent aussi être liées à l'acquisition de matériel génétique (plasmide) porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance, en provenance d'une autre bactérie. Les résistances chromosomiques ne concernent en général qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques. Les résistances plasmidiques peuvent quant à elles concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Elles représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80 % des résistances acquises. (6)

Bien que 90 % de la consommation d'antibiotiques ait lieu en ville contre seulement 10 % dans les établissements de santé (7), la pression de sélection est beaucoup plus importante dans les établissements de santé du fait de la proportion de patients traités par des antibiotiques.

Les résistances bactériennes sont un phénomène qui touche également la ville. Selon le niveau d'hygiène de la population, le transfert par voie manuportée de ces bactéries résistantes devient ainsi plus facile, conduisant à leur diffusion de manière plus ou moins rapide en milieu communautaire. (7) (8)

B. Risques liés à l'évolution des résistances chez l'homme

Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes de par leur fréquence. Certaines souches bactériennes sont multirésistantes, c'est-à-dire résistantes à plusieurs antibiotiques. D'autres sont même devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques disponibles. Ce dernier cas est encore rare, mais le phénomène est en augmentation. Il place les médecins dans une impasse thérapeutique : dans ce type de situation, ils ne disposent plus d'aucune solution antibiotique pour lutter contre l'infection.

Sans une mobilisation mondiale, en 2050, à l'échelle de la planète, les résistances aux antibiotiques seront responsables de plus de morts que le cancer (environ 10 millions par an). Sur les bases de deux études prospectives réalisées par l'institut de recherches Rand Europe et le cabinet d'audit KPMG, le coût pour la société est évaluée à 100 000 milliards de dollars à l'horizon 2050. La perte de croissance annuelle est estimée entre 2 et 3,5 % du Produit Intérieur Brut. Et au-delà de ces coûts, ce sont des activités entières de la médecine qui pourraient être menacées : chirurgie prothétique, néonatalogie et réanimation, chimiothérapies anti-tumorales, greffes… (9)

C. Etat des lieux des résistances bactériennes chez l'homme

1. Dans le monde

Nous allons surtout nous intéresser aux *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et aux Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE), et en particulier la bactérie *Escherichia coli*, qui sont les bactéries les plus concernées par les infections à germes résistants aux antibiotiques.

***Staphylococcus aureus* : résistance à la méticilline**

Staphylococcus aureus fait partie de la flore naturelle de la peau et du nez mais il est également l'agent pathogène humain le plus important. *S. aureus* peut provoquer une grande variété d'infections, en particulier de la peau, des tissus mous, des os, des poumons et des bactériémies.

La résistance *S. aureus* est connue depuis les années 1940. Cette résistance est médiée par la production d'une enzyme, une bêta-lactamase qui inactive les médicaments tels que la pénicilline, l'ampicilline et l'amoxicilline. C'est pourquoi il a été développé des antibiotiques résistants aux bêta-lactamases (par exemple la méticilline et la cloxacilline), ainsi que des inhibiteurs de bêta-lactamase (par exemple l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam) combinés aux antibiotiques. Seulement, *S. aureus* a acquis des gènes

(mecA et plus récemment mecC) qui codent pour une nouvelle liaison à l'antibiotique. Ces souches sont appelées *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méticilline (SARM). Les premiers SARM sont apparus dans les années 1960, initialement uniquement responsables d'infections liées aux soins (en milieu hospitalier). Mais depuis la dernière décennie, les SARM ont augmenté en collectivité de manière significative dans un certain nombre de pays du monde. La principale difficulté de traitement est due aux souches multirésistantes de SARM. Dans ce cas, le traitement nécessite le recours aux glycopeptides, tels que la vancomycine (depuis les années 1950) et la teicoplanine, ainsi que des traitements plus récents : le linézolide (2000) et la daptomycine (2008) puis plus récemment la ceftaroline ou le ceftobiprole.

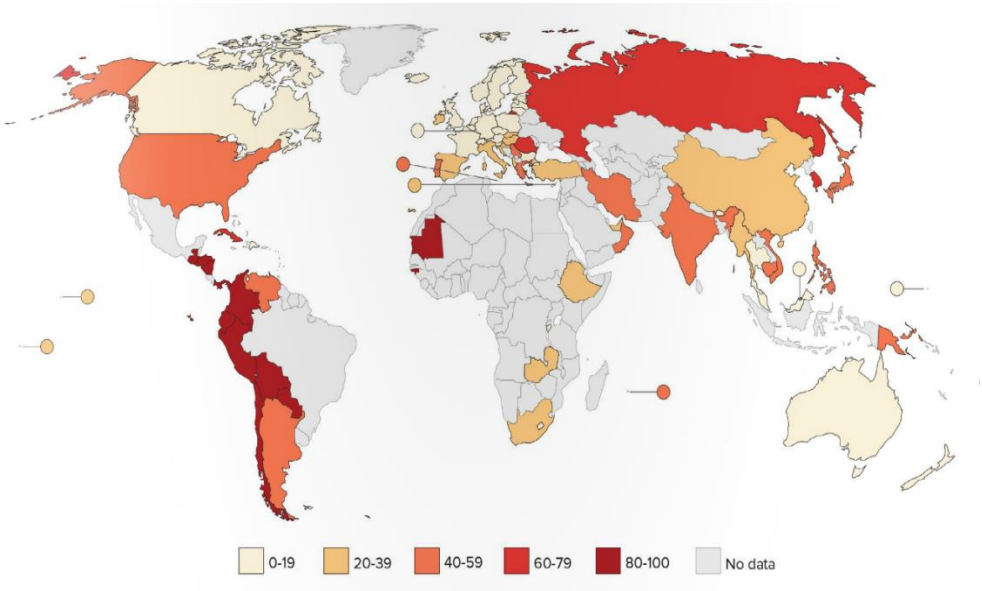

Figure 1 : Pourcentage de SARM par pays dans le monde (entre 2011 et 2014) (10) (11)

Les données épidémiologiques ont été obtenues à partir de 85 Etats membres de l'OMS (44 % des états membres). Dans la plupart de ces états, les proportions de SARM dépassent 20 %, et même 80 % dans certains rapports. (12)

Sources de données basées sur au moins 30 isolats testés	Proportion résistante (en %)
Région Africaine -Données nationales (n=9 pays)	12-80
Région Américaine -Données nationales : rapport ReLAVRA (n=15 pays)	21-90
Région de l'Est de la Méditerranée -Données nationales (n=4 pays) -Données du réseau hospitalier (n=1 pays)	10-53 46
Région Européenne -Données nationales : rapport EARS (n=36 pays)	0.3-60
Région du Sud-Est de l'Asie -Données nationales (n=3 pays)	10-26
Région de l'Ouest du Pacifique -Données nationales (n=16 pays)	4-84

Tableau 1 : Données mondiales de résistance de *S. aureus* aux bêta-lactamines (données récoltées entre 2008 et 2013 par l'OMS) (12)

Escherichia coli

Escherichia coli fait partie de la flore naturelle de l'intestin chez les humains et les animaux mais elle est également :

- la cause la plus fréquente d'infections des voies urinaires (y compris les infections du rein) ;
- la plus fréquente cause de bactériémies à tous les âges ;
- responsable d'infections de la peau et des tissus mous ;
- une cause de méningite chez le nouveau-né ;
- la cause principale d'infection alimentaire dans le monde.

E. coli provient généralement de la personne infectée (auto-infection) mais des souches particulièrement résistantes peuvent être transmises par l'animal, par l'intermédiaire de la chaîne alimentaire ou par contact direct. La résistance est alors due à l'acquisition d'un gène du groupe majoritairement CTX-M (transmis entre les bactéries et même entre les

espèces bactériennes) pouvant coder pour une enzyme appelée bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). On parle alors d'entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE). Les autres EBLSE sont *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes* et *Enterobacter cloacae.*

Généralement, les EBLSE étant résistantes à de nombreux antibiotiques, les carbapénèmes peuvent être le traitement de dernier recours. Malheureusement, une résistance aux carbapénèmes commence à émerger, ce qui rend ces souches quasiment toto-résistantes. (12)

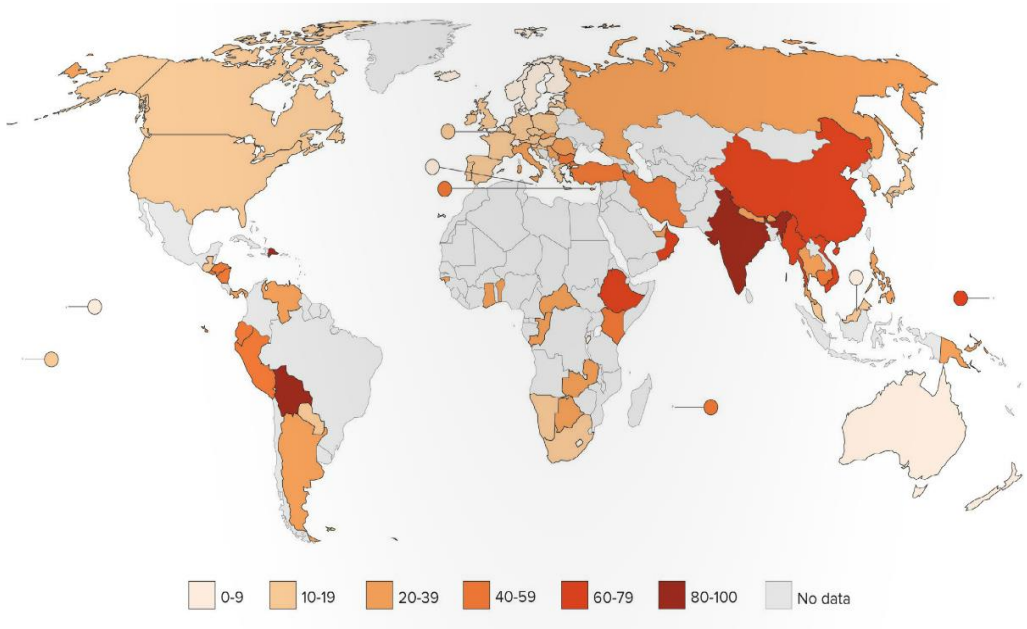

Figure 2 : Pourcentage d'EBLSE dans le monde (entre 2011 et 2014) (10) (11)

Les données sur les proportions d'*E. coli* résistant aux C3G ont été obtenues à partir de 86 Etats membres de l'OMS (44 % des états membres). (12)

Sources de données basées sur au moins 30 isolats testés	Proportion résistante (en %)
Région Africaine -Données nationales (n=13 pays)	2-70
Région Américaine -Données nationales : rapport ReLAVRA (n=14 pays)	0-48
Région de l'Est de la Méditerranée -Données nationales (n=4 pays)	22-63
Région Européenne -Données nationales : rapport EARS (n=35 pays)	3-82
Région du Sud-Est de l'Asie -Données nationales (n=3 pays)	16-68
Région de l'Ouest du Pacifique -Données nationales (n=16 pays) -Données du réseau hospitalier (n=1 pays)	0-77 4-14

Tableau 2 : Données mondiales de résistance d'*E. Coli* aux céphalosporines de 3ème génération (entre 2008 et 2013) (12)

Les données sur les proportions d'*E. coli* résistant aux fluoroquinolones ont été obtenues à partir de 92 Etats membres de l'OMS (47 % des états membres). (12)

Sources de données basées sur au moins 30 isolats testés	Proportion résistante (en %)
Région Africaine -Données nationales (n=14 pays)	14-71
Région Américaine -Données nationales : rapport ReLAVRA (n=16 pays)	8-58
Région de l'Est de la Méditerranée -Données nationales (n=4 pays)	21-62
Région Européenne -Données nationales : rapport EARS (n=35 pays)	8-48
Région du Sud-Est de l'Asie -Données nationales (n=5 pays)	32-64
Région de l'Ouest du Pacifique -Données nationales (n=16 pays) -Données du réseau hospitalier (n=1 pays)	3-96 0-14

Tableau 3 : Données mondiales de résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones (entre 2008 et 2013 par l'OMS) (12)

2. En France

En France, la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques repose sur de nombreux partenaires et réseaux de surveillance, dont la coordination est placée sous l'égide de Santé Publique France. L'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) a été créé en 1997 par la Société Française de Microbiologie et financé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), la DGS (Direction Générale de la Santé) et l'InVS (Institut de Veille Sanitaire). Cette organisation fédère les réseaux existants de surveillance de la résistance aux antibiotiques en France :

- les réseaux de laboratoires d'analyse médicale de ville : AFORCOPI-BIO, EPIVILLE, MEDQUAL ;
- les réseaux de laboratoires hospitaliers : REUSSIR, Collège de Bactériologie-Virologie-Hygiène des Hôpitaux (COL-BVH), Groupe des Microbiologistes d'Ile-de-France, Hôpitaux des Armées, AZAY-Résistance aux antibiotiques, Microbiologistes du Nord-Pas-de-Calais ;

- les réseaux de laboratoires hospitaliers, spécialisés dans les infections nosocomiales, rattachés aux C-CLIN : C-CLIN Est, C-CLIN Paris-Nord, C-CLIN Sud-Ouest, C-CLIN Ouest, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) ;
- les réseaux de laboratoires vétérinaires : RESAPATH ;
- les Centres Nationaux de Référence : CNR des pneumocoques (en relation avec les Observatoires Régionaux du Pneumocoques), CNR des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR MyRNA). (13)

Le tableau ci-dessous présente le pourcentage global des résistances en France tous secteurs confondus et par agents pathogènes en 2015. Nous allons détailler par la suite les résistances de *E. coli* et *S. aureus,* qui sont les bactéries résistantes les plus fréquemment retrouvées en établissement de santé, comme en ville. (14) (15)

Agent Pathogène	Antibiotiques concernés	% de l'espèce	Sources
Escherichia coli	C3G	11	-ONERBA -BMR-Raisin -InVS
	Fluoroquinolones	17,7	
	Carbapénèmes	0,13	
Klebsiella pneumonia	C3G	29,6	-ONERBA -InVS
	Carbapénèmes	<0,1	
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime	11,6	-ONERBA -InVS
	Carbapénèmes	16,4	
Staphylococcus aureus	Méticilline	15,7 (dans les établissements de santé)	-ONERBA -BMR-Raisin -CNR des Staphylocoques -InVS
Streptococcus pneumoniae	Pénicilline G	22,3	-CNR des Streptocoques -ONERBA -InVS
	Erythromycine	23,0	

Tableau 4 : Données sur les résistances par agent pathogène en France en 2015 (Ville et Etablissements de santé confondus) (Santé Publique France) (14)

En Etablissements de santé (ES)

L'exposition aux antibiotiques à l'hôpital est très élevée. En effet, environ 4 patients sur 10 reçoivent un jour donné une dose d'antibiotique. (16)

Les bactéries devenues résistantes à plusieurs antibiotiques (dites bactéries multirésistantes ou BMR) sont une réelle problématique à l'hôpital. Parmi elles, les plus fréquentes sont d'une part les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM), d'autre part les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE). En raison de leur fréquence élevée, de la gravité des infections liées aux soins dont elles sont responsables et de leur capacité à diffuser, les BMR font l'objet d'un programme de surveillance et de prévention depuis le milieu des années 1990. (17)

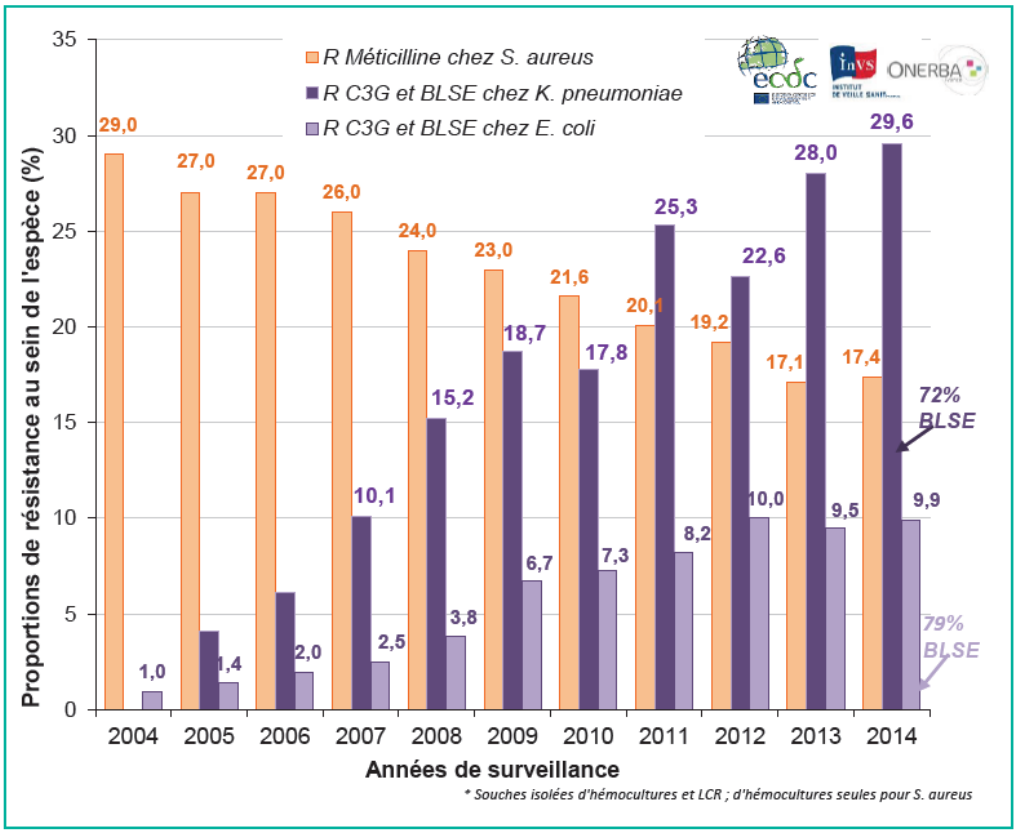

Figure 3 : Evolution de l'incidence des résistances dans les populations de *S. aureus, E. coli* et *K. pneumoniae* dans les établissements de santé en France entre 2004 et 2014 (ECDC/Santé Publique France/Onerba) (18)

Le pourcentage global de SARM parmi l'espèce *S. aureus* est homogène dans les hôpitaux français : de 16 à 21 % suivant les réseaux en 2013, quel que soit le type de prélèvements cliniques. Ce pourcentage est en constante diminution depuis les années 2000. Parmi les SARM, l'évolution de leur sensibilité aux différents antibiotiques et classes

d'antibiotiques varie. La sensibilité va augmenter pour la gentamicine, la rifampicine et l'érythromycine, et rester plutôt stable pour les fluoroquinolones. (17)

Pour ce qui est des EBLSE, on remarque une large augmentation des résistances parmi la population d'*E. coli* passant de 1,4 % en 2005 à 29,6 % en 2014. Le pourcentage de résistance parmi la population de *K. pneumoniae* a également évolué passant de 1 % en 2004 à presque 10 % de 2012 à 2014. (18)

L'évolution parmi les EBLSE ces dernières années a également été qualitative. En effet, comme on peut le voir sur la figure 4 ci-dessous, la distribution des espèces au sein des EBLSE a été considérablement modifiée avec l'apparition et l'augmentation de souches d'*E. coli* productrices de BLSE (de 5,5 % de l'espèce en 1998 à 57,5 % en 2013) et la diminution concomitante d'autres espèces tel que les souches d'*Enterobacter aerogenes* productrices de BLSE (de 54,2 % en 1998 à 1,9 % en 2013). On remarque également que le taux de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE augmente depuis quelques années puisque qu'il est passé de 19,1 % en 2011 à 25,1 % en 2013. (17)

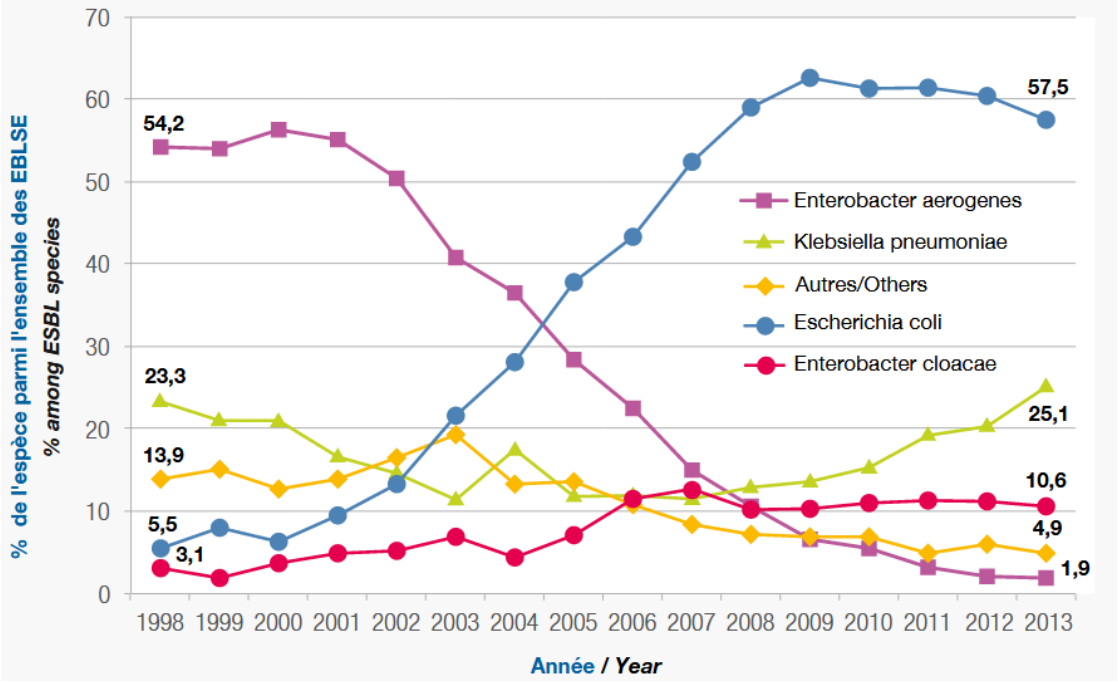

Figure 4 : Evolution de la répartition (en pourcentage) des espèces bactériennes au sein des EBLSE de 1998 à 2013 (réseau C-Clin Paris Nord) (17)

<u>En ville</u>

A la fin des années 1990, des souches de staphylocoques dorés résistants à la méticilline ont été isolées en ville chez des patients jeunes sans antécédent d'hospitalisation.

Depuis quelques années, l'augmentation des *E. coli* BLSE parmi les *E. coli* devient inquiétante notamment pour la prise en charge thérapeutique des infections urinaires. (14)

Le taux de résistance des *S. aureus* aux fluoroquinolones et à l'oxacilline en ville reste assez constant mais élevé (aux alentours de 20 % entre 2008 et 2015 avec quelques variations).

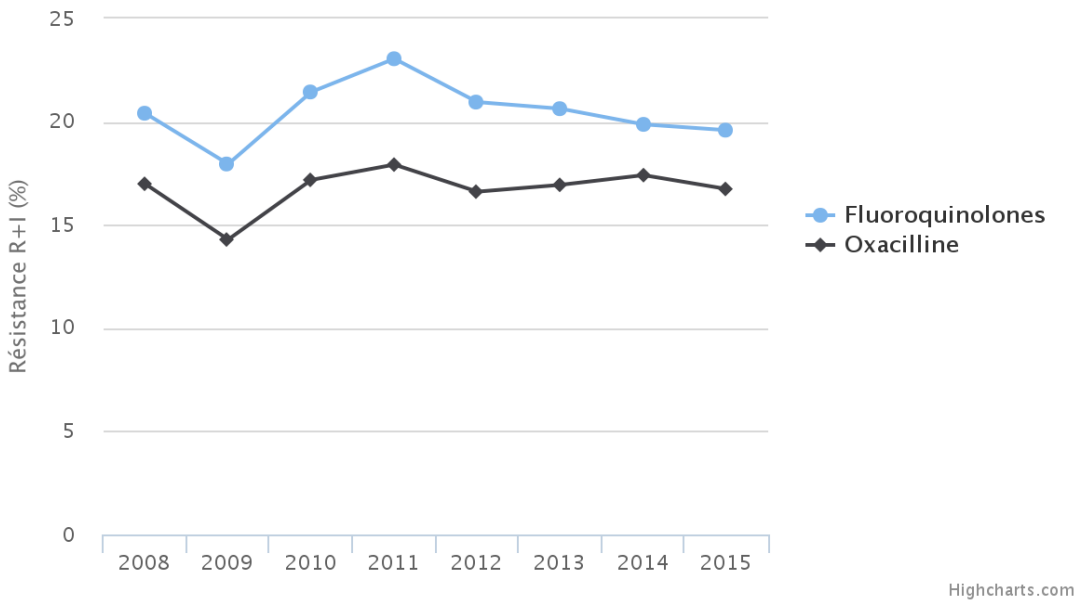

Figure 5 : Evolution de la résistance R+I (%) à l'oxacilline et aux fluoroquinolones des *S. aureus* entre 2008 et 2015 (réseau Medqual Ville) (19)

Le taux de résistance à l'oxacilline parmi les *S. aureus* n'est pas homogène en France, avec certains départements atteignant un fort taux de résistance (près de 30 %). La principale crainte est donc le déplacement des résistances.

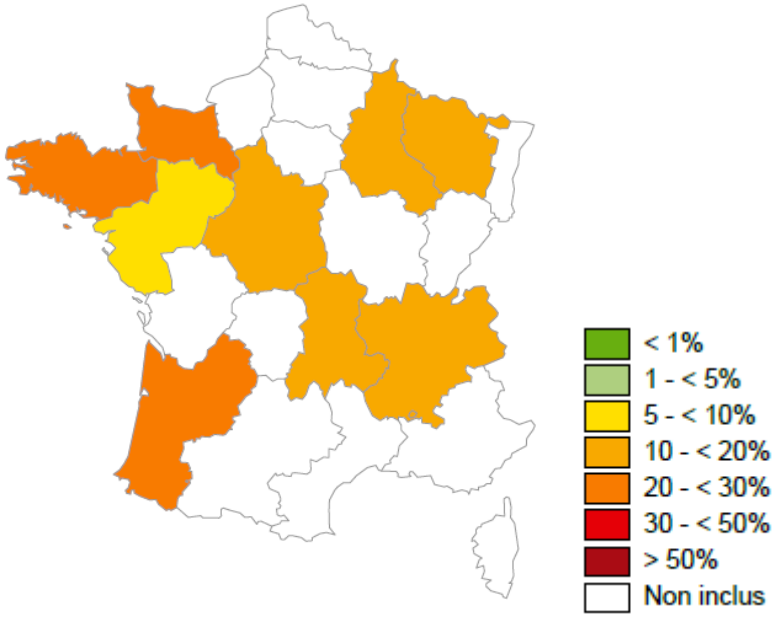

Figure 6 : Surveillance régionale de la résistance R+I (%) sur l'année 2016 à l'oxacilline de *S. aureus* (réseau Medqual Ville) (19)

On peut remarquer sur la figure 7 ci-dessous une stabilisation ces dernières années des proportions de souches d'*Escherichia coli* résistants aux aminopénicillines (légère augmentation en 2014 et 2015), aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides. En revanche, la proportion de souches d'*E. coli* résistants aux céphalosporines de 3ème génération est en quasi constante augmentation depuis 2005.

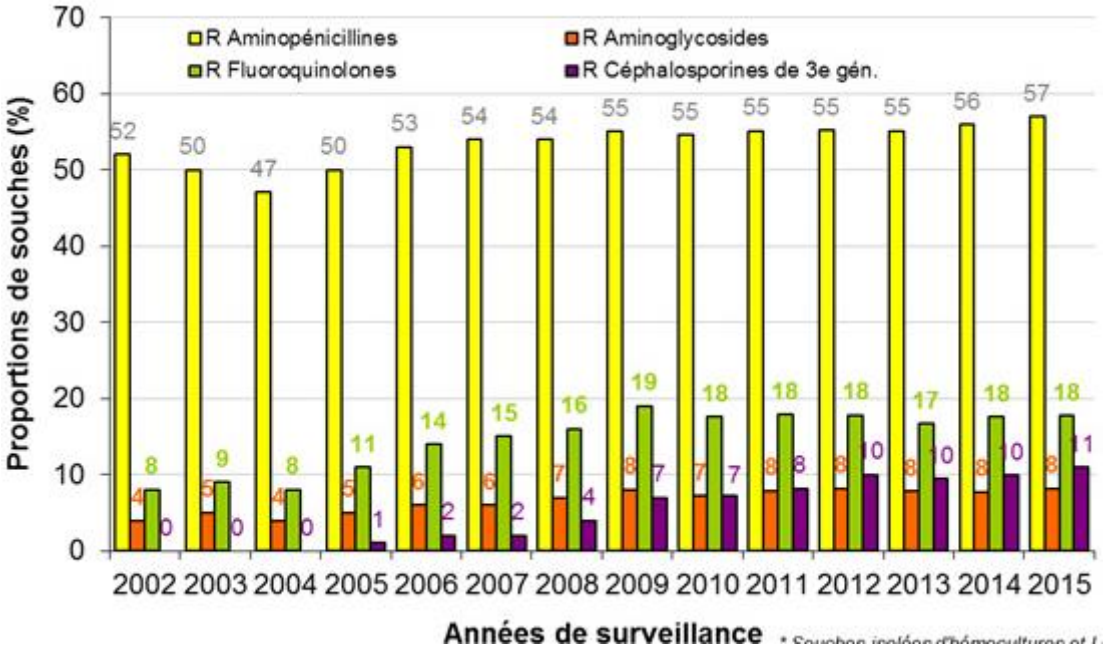

Figure 7 : Proportions de souches d'*Escherichia coli* résistantes à différentes familles antibactériennes de 2002 à 2015 (EARS-Net France) (20)

Le graphique ci-dessous montre un aperçu de la résistance d'*E. coli* à différents antibiotiques. Certains antibiotiques, utilisés très régulièrement en milieu communautaire, comme l'amoxicilline, l'association amoxicilline – acide clavulanique, triméthoprime + sulfaméthoxazole et la ciprofloxacine notamment sont particulièrement affectés par cette résistance.

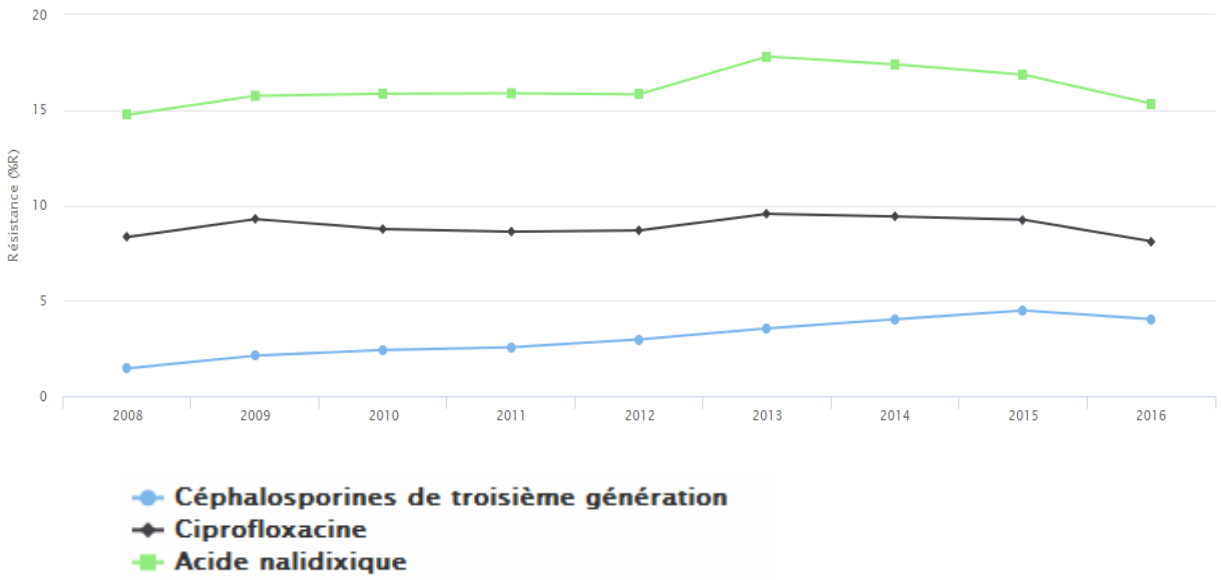

Figure 8 : Evolution de la résistance R+I (%) aux antibiotiques de *E. coli* entre 2008 et 2016 (réseau Medqual Ville) (suite) (19)

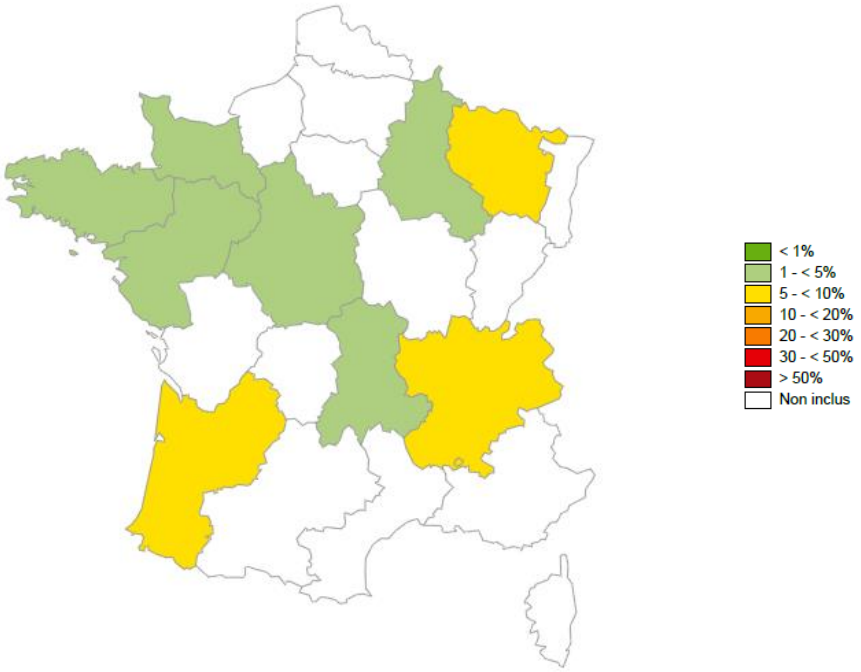

Figure 9 : Surveillance régionale de la résistance R+I (%) sur l'année 2016 aux céphalosporines de 3ème génération d'*E. coli* (réseau Medqual Ville) (19)

Il est important de noter qu'il y a un certain paradoxe au niveau de l'antibiorésistance en France. En effet, malgré une consommation d'antibiotiques élevée en France, très au-dessus de la moyenne européenne, les taux de résistance des bactéries ont tendance à se stabiliser, notamment en ville. Pour citer Jean Carlet (président de l'Alliance mondiale contre la résistance aux antibiotiques) et Benoît Shlemmer (président du plan antibiotique depuis 2001) : *« La France n'a pas la résistance aux antibiotiques qu'elle mériterait, en regard de l'usage désordonné qu'elle fait de ces médicaments indispensables, irremplaçables, mais menacés »* (15)

II. LES RESISTANCES BACTERIENNES CHEZ LES ANIMAUX

Tous les animaux sont touchés par l'antibiorésistance, aussi bien les animaux de compagnie comme les chiens et les chats, ou bien les animaux d'élevage, comme les porcs, les volailles, les bovins, les ovins, les équidés, sans oublier l'aquaculture. Les animaux de compagnie ne représentent pas un gros pourcentage de l'utilisation d'antibiotiques dans le monde animal, mais sont importants à considérer de par leurs contacts rapprochés avec les Hommes, et ce dans tout type d'environnement et milieu social (ville, campagne…). La résistance bactérienne chez les animaux d'élevage va évidemment être très importante à surveiller, du fait de la quantité d'antibiotiques utilisés dans ces filières ainsi que des contacts directs avec les professionnels concernés et les contacts un peu moins directs avec la population.

A. Risques liés à l'évolution des résistances chez les animaux

Au cours de l'histoire, les antibiotiques ont été donnés aux animaux sans se douter des éventuelles conséquences de leur utilisation, ou alors tardivement. Les antibiotiques sont donnés aux animaux sous formes orales (poudres, solutions…), injectables et de prémélanges médicamenteux (c'est-à-dire associés à un aliment pour en faire un aliment médicamenteux) (21). Mais jusqu'en 2006 en Europe, et toujours actuellement en Amérique du Nord, du Sud et en Asie, les antibiotiques ont été donnés en tant qu'additifs alimentaires afin d'augmenter la vitesse de croissance des animaux (22).

Ainsi, comme chez l'Homme, l'administration de nombreux antibiotiques dans le monde animal, que ce soit pour les animaux d'élevage ou les animaux de compagnie, a fait développer des résistances chez les bactéries de ces derniers. Or, en santé animale, 96 % des utilisations d'antibiotiques concernent les animaux destinés à la consommation humaine (21). Et même si un temps d'attente après l'administration de l'antibiotique doit être respecté pour que l'animal traité soit sans danger lors de la consommation, nous verrons plus tard dans ce travail que les contacts directs et/ou indirects entre les Hommes et les animaux peuvent se faire de différentes façons (contacts rapprochés, environnement, chaîne alimentaire…). La question est de savoir si la transmission Homme-animal de bactéries résistantes est possible et peut donc participer aux conséquences, déjà bien connues chez l'Homme, de l'antibiorésistance. Nous répondrons à cette question dans la partie II.

B. Etat des lieux des résistances bactériennes chez l'animal

Le réseau Résapath est un réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. Il compte 74 laboratoires adhérents et a réalisé 41 298 antibiogrammes en 2015. Il a été créé en 2005 et est en constante progression depuis. (23)

La répartition des antibiogrammes par espèce animale est la suivante : volaille (31,9 %), bovins (25,2 %) et chiens (13,6 %). Les équidés sont en 4ème position (8,4 %), suivis des porcs (7,9 %) et des chats (3,8 %).

La principale cause de résistance aux antibiotiques chez les animaux concerne essentiellement les souches d'*E.coli.* Le SARM est très rarement isolé de prélèvements infectieux animaux en France. En effet :

- le taux le plus élevé est de l'ordre de 5 %, il est trouvé chez les équidés. Le clone le plus représenté est le clone ST398 ;
- il est quasi inexistant chez les bovins (y compris le nouveau gène variant mecC) et en proportion très faible chez les poules et poulets ;
- chez le porc, la faible fréquence des infections à *S. aureus* ne permet pas de quantifier la proportion de SARM dans le cadre du Résapath. Par ailleurs, cette résistance a surtout été décrite en portage chez le porc ;
- chez le chien, la proportion de SARM est très faible (1-2 %), et la plupart sont des clones humains. En revanche, le gène mecA est retrouvé de façon importante chez *Staphylococcus pseudintermedius*, pathogène majeur du chien (15-20 % des souches). (24)

1. *E. coli* et résistance aux C3G/C4G

En médecine vétérinaire, trois molécules de ce groupe sont utilisées : le ceftiofur et la cefquinome (principalement chez les animaux de production et les équidés) et la céfovécine (chiens et chats).

En 2015, le taux le plus élevé de résistance aux C3G/C4G dans les infections animales se situe autour de 6 à 7 %. Ce taux est retrouvé chez les veaux, le chien et le chat, et les équidés. Dans les autres espèces, il est égal ou inférieur à 3 %, notamment chez les poules et poulets (2,5 %), les porcs (2,6 %), les bovins adultes (2,4 %), les dindes (1,2 %). Chez les ovins/caprins, la puissance d'analyse est faible (peu d'antibiogrammes) et l'analyse de tendances difficile. Ce taux est également très faible chez les lapins.

Chez les poules et poulets, le taux observé en 2015 s'inscrit dans la continuité d'une tendance forte à la baisse depuis 2010. Une tendance à la baisse similaire est constatée chez les porcs et chez les dindes. (23)

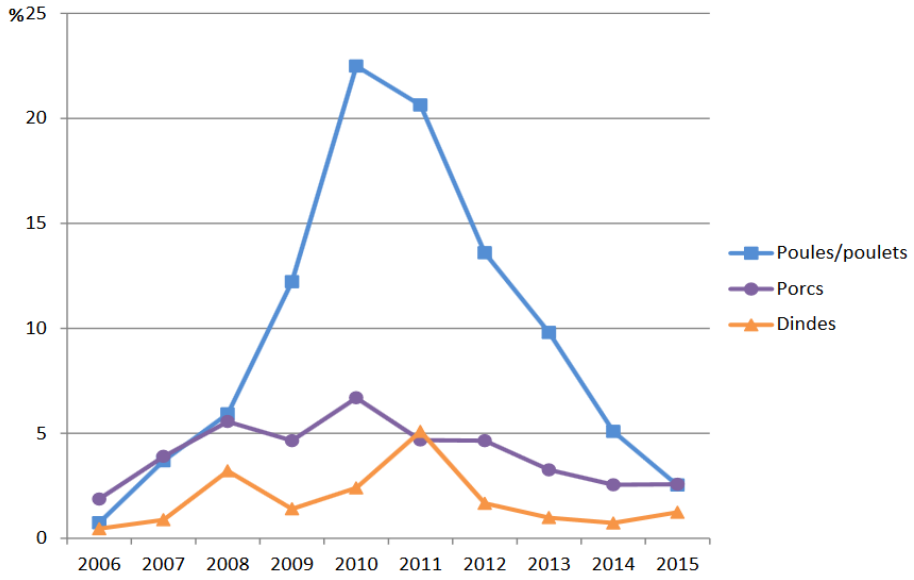

Figure 10 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles au ceftiofur (I+R) chez les porcs, poules/poulets et dindes de 2006 à 2015 (23)

Chez le chien et le chat, une tendance à la baisse est également observée, et ce pour la troisième année chez le chien. Chez ce dernier, elle résulte tout particulièrement d'une baisse au sein des souches d'*E. coli* issues d'infections urinaires et rénales, qui constituent la pathologie dominante à *E. coli* du chien. Ce sujet est d'autant plus important que la forte proximité Homme-animaux de compagnie est un facteur de risque de dissémination de cette résistance principalement plasmidique dans la communauté.

Chez le chat, le taux de résistance à ces molécules décroit également, pour la deuxième année depuis 2010. Une confirmation de cette tendance est attendue pour les années futures. (23)

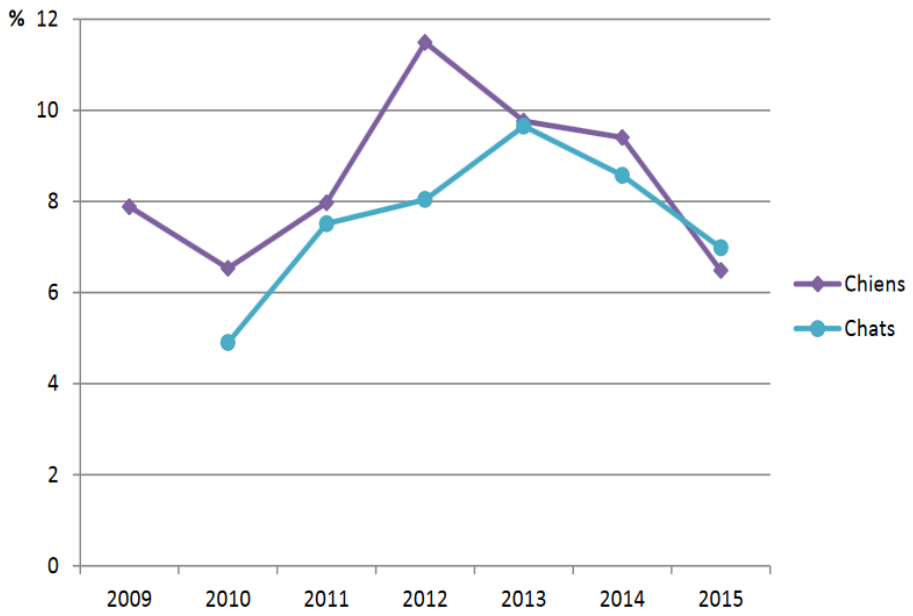

Figure 11 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles au ceftiofur (I+R) chez les carnivores domestiques de 2009 à 2015 (23)

Chez les veaux, le taux observé en 2015 (7,2 %) est inférieur à celui des quatre années précédentes. L'analyse de la tendance suggère un palier d'évolution, voire une décroissance amorcée. L'évolution en filière bovine montre, depuis plusieurs années, une contribution majeure des veaux à la problématique de la résistance aux C3G/C4G dans ce secteur de production. Elle est cohérente avec la prévalence de la résistance aux C3G/C4G trouvée en portage à l'abattoir en France (30 % de portage de BLSE chez les veaux de boucherie). (25)

Une hypothèse forte sur cette augmentation porte sur l'alimentation des veaux en ferme par du lait contenant des résidus d'antibiotiques et écarté de la consommation humaine pendant le temps d'attente (délai post-antibiotique pendant lequel le lait de la vache traitée est écarté de la consommation humaine). Cette pratique, très courante en élevage laitier en Europe, pourrait expliquer la charge en *E. coli* résistants aux C3G retrouvée chez les veaux. (23)

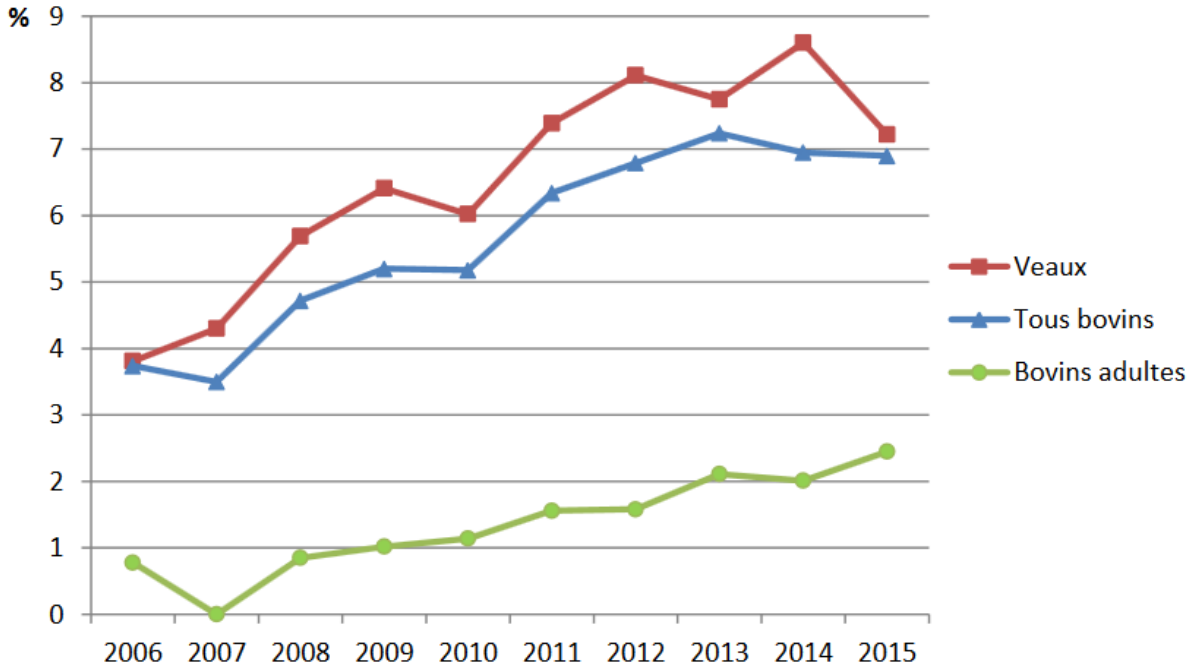

Figure 12 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles au ceftiofur (I+R) chez les bovins de 2006 à 2015 (23)

2. *E. coli* et résistance aux fluoroquinolones

Parmi les différentes fluoroquinolones, l'enrofloxacine ou la marbofloxacine sont les marqueurs qui ont été choisis pour suivre l'évolution de la résistance à cette famille de molécules, du fait d'un effectif important d'antibiogrammes recueillis pour toutes les espèces animales. Comme pour les C3G/C4G, ce point pourra néanmoins être affiné dans les années futures, en particulier au regard de l'usage plus fréquent de certaines fluoroquinolones récentes pour certaines espèces animales (pradofloxacine et carnivores domestiques, par exemple).

Les données 2015 montrent que la filière bovine reste celle présentant le taux de résistance aux fluoroquinolones le plus élevé (22 %), avec une certaine stabilisation contrairement aux années précédentes. A l'inverse, les équidés, poules/poulets et dindes sont, de façon constante, les espèces animales chez lesquelles ce taux est le plus bas (5 à 7 %).

De façon générale, une tendance à la stabilisation a été observée en 2015, voire possiblement à la hausse chez les volailles. Ces résultats sont positifs, mais doivent néanmoins faire l'objet de vigilance. Il convient, pour autant, de noter que les taux de résistance aux fluoroquinolones restent globalement supérieurs à ceux aux C3G/C4G, quelles que soient les espèces animales. (23)

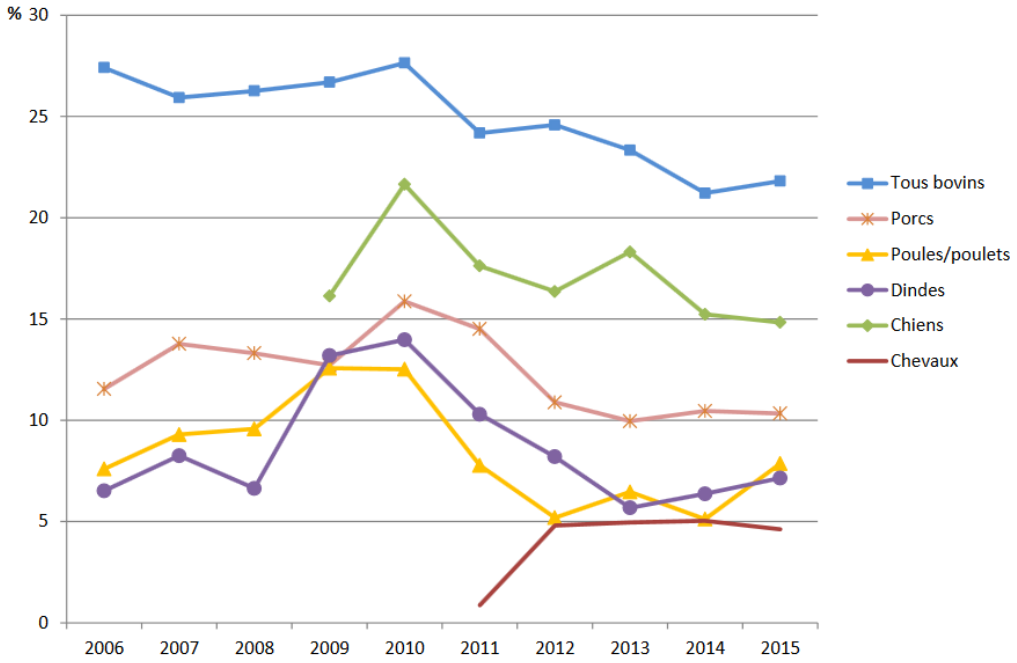

Figure 13 : Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles (I+R) à l'enrofloxacine ou à la marbofloxacine chez les bovins, porcs, volailles, chiens et chevaux de 2006 à 2015 (23)

PARTIE II
Les résistances bactériennes chez l'Homme sont-elles liées aux résistances bactériennes chez l'animal ?

I. LES CAUSES POTENTIELLES DES RESISTANCES BACTERIENNES CHEZ L'HOMME

A. Le lien entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne en médecine humaine

L'utilisation massive et répétée d'antibiotiques en santé humaine et animale génère au fil du temps une augmentation des résistances bactériennes. En effet, les antibiotiques agissent non seulement sur leur cible spécifique, la bactérie responsable de l'infection à traiter, mais également, pour la majorité d'entre eux, sur d'autres bactéries commensales du tube digestif qui sont des bactéries utiles et non pathogènes. Or, toutes les bactéries sont susceptibles d'acquérir des capacités de résistance aux antibiotiques. La prise d'antibiotique, répétée ou ponctuelle, peut conduire à l'émergence de bactéries résistantes qui vont rendre les traitements antibiotiques ultérieurs moins efficaces d'abord pour le patient chez qui elles apparaissent, mais également pour la collectivité quand elles diffusent dans l'environnement et se transmettent à d'autres patients.

Certaines études ont montré un lien direct entre l'utilisation d'antibiotiques et l'émergence de bactéries résistantes. (26) (27) (28) (29) (30)

Il existe plusieurs méthodes d'analyse de la résistance dont les méthodes écologiques, pharmaco-épidémiologiques ainsi que des études comparatives types cas-témoins. Les méthodes écologiques mesurent l'émergence de la résistance au sein des flores commensales au cours des traitements. Ceci peut se faire soit chez des animaux de laboratoire (ce qui donne une grande liberté quant aux souches inoculées et à la modulation de la pression de sélection), soit chez des volontaires sains ou encore chez des malades.

Les méthodes pharmaco-épidémiologiques, largement utilisées en ES, consistent à relier la consommation des antibiotiques dans une population donnée à la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans cette population. Pour ces méthodes, il est alors utile d'utiliser un graphique de croisement de données entre la consommation d'antibiotiques et la résistance bactérienne. Ces graphiques, appelés diagrammes de Monnet, vont permettre de montrer l'existence ou non d'un lien, mais sans preuve concrète, entre ces 2 facteurs. Ils sont utilisés pour les couples bactéries-antibiotiques pour lesquels la relation entre exposition à l'antibiotique et sélection de souches résistantes a été documentée par ailleurs. (8) (31)

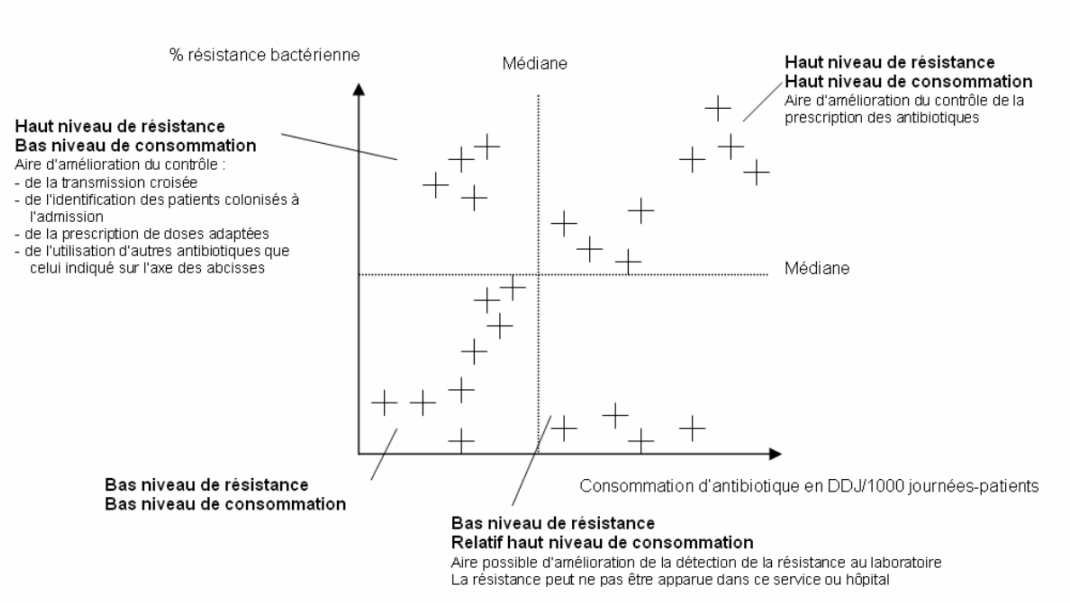

Figure 14 : Interprétation des graphiques de croisement des données de consommation d'antibiotiques et de résistance bactérienne (26)

Il est observé une tendance d'association entre une consommation élevée de certains antibiotiques ou certaines familles d'antibiotiques et la résistance bactérienne.

Environ 90 % des *S. aureus* résistants à la méticilline sont également résistants aux fluoroquinolones. Ainsi, l'évolution de la fréquence des SARM a pu être reliée à l'évolution des consommations de fluoroquinolones. (8)

La figure 15 illustre les relations entre les niveaux de consommation de fluoroquinolones et l'incidence des SARM.

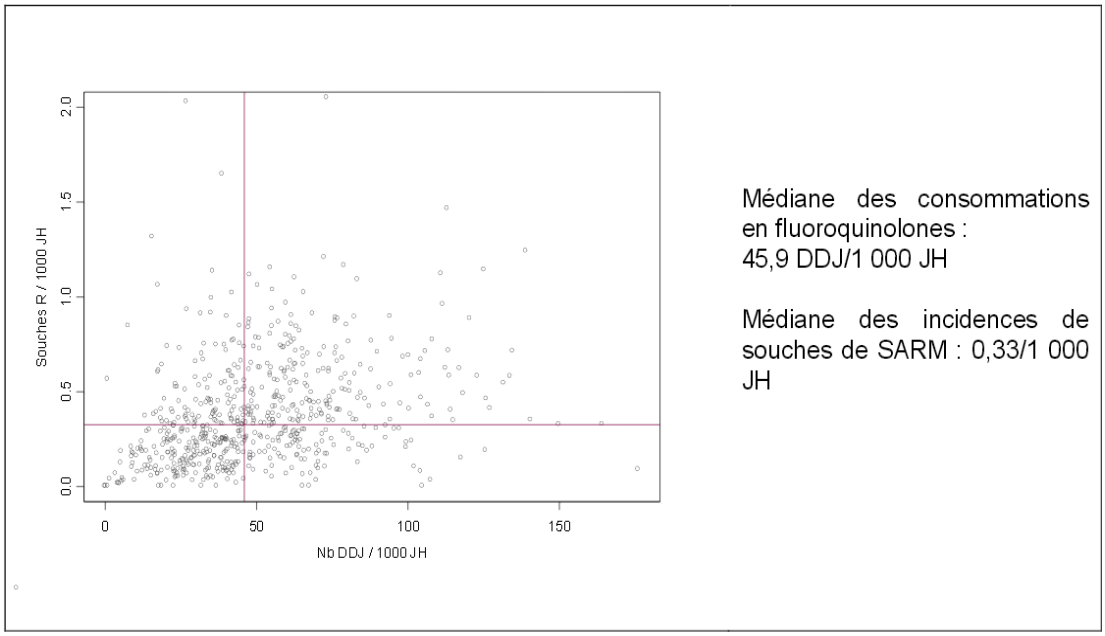

Figure 15: Incidence des SARM et consommation de fluoroquinolones (résultat obtenu grâce aux données de 660 établissements de santé qui ont transmis leurs données au réseau ATB Raisin) (8)

La figue 16 illustre les relations entre les niveaux de consommation de C3G et l'incidence des souches d'*E. coli* résistants aux C3G.

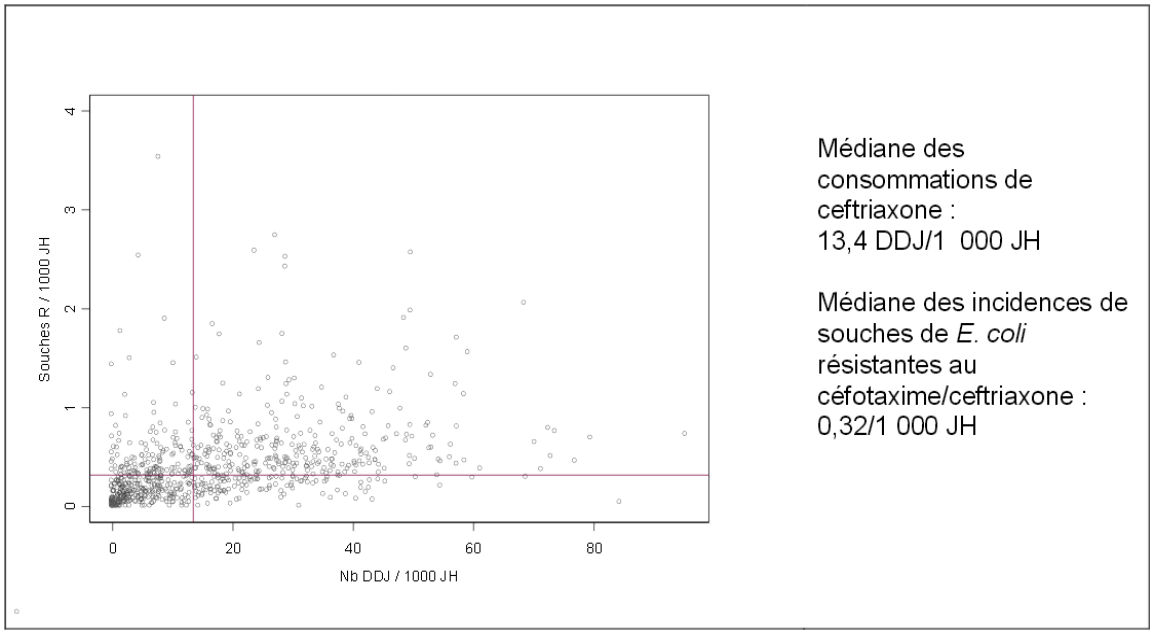

Figure 16 : Incidence des souches d'*E. coli* résistants au céfotaxime/ceftriaxone et consommation de ceftriaxone (résultat obtenu grâce aux données de 817 établissements de santé qui ont transmis leurs données au réseau ATB Raisin) (8)

Dans les deux cas (figure 15 et 16), On peut remarquer que l'incidence de souches bactériennes résistantes à un antibiotique augmente avec la consommation de ce dernier.

Certaines études ont montré le lien entre l'augmentation ou la diminution de l'utilisation d'un antibiotique dans un établissement de santé et la prévalence de bactéries résistantes à cet antibiotique.

On peut remarquer sur la figure 17 l'évolution du pourcentage de souches de *Pseudomonas aeruginosa* et des bactéries du groupe KES (*Klebsiella, Enterobacter, Serratia*) résistantes à la ciprofloxacine suite à une politique de restriction de l'utilisation des fluoroquinolones (la partie grisée étant le pourcentage de patients ayant reçu une fluoroquinolone) dans une unité de soins intensifs entre 1993 et 1995. Une diminution de l'utilisation des fluoroquinolones a tendance à faire diminuer le pourcentage de souches bactériennes résistantes à la ciprofloxacine, tandis qu'une augmentation de leurs utilisations va au contraire avoir tendance à faire augmenter le pourcentage de souches résistantes à la ciprofloxacine. (32)

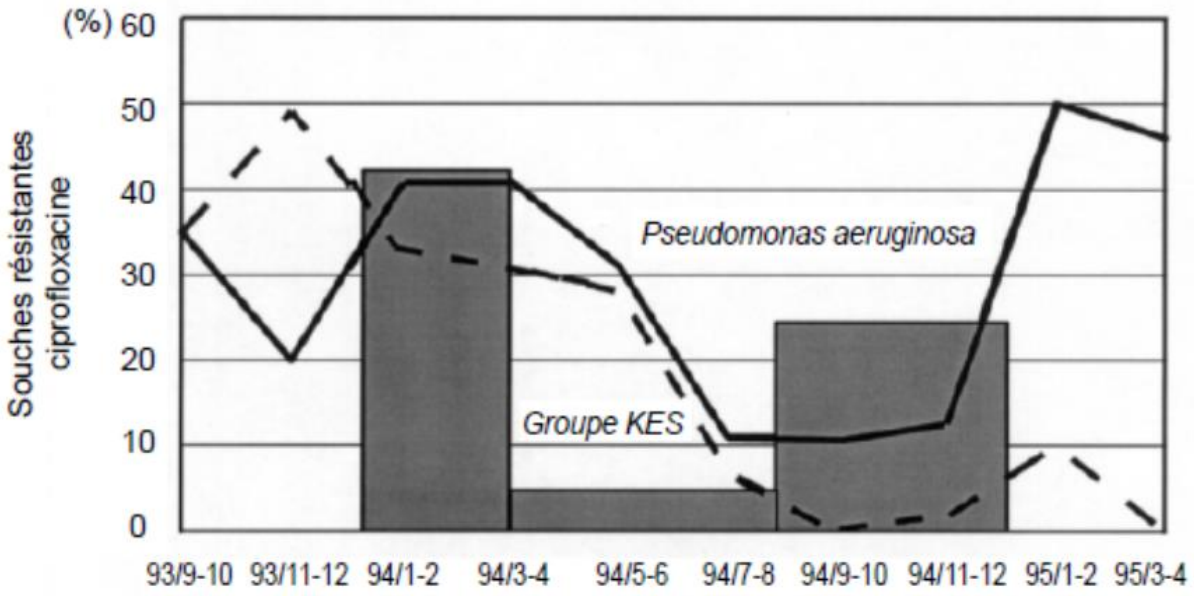

Figure 17 : Effet d'une politique de restriction des fluoroquinolones sur le pourcentage de souches résistantes à la ciprofloxacine dans une unité de soins intensifs entre 1993 et 1995 (32)

Sur la figure 18, nous pouvons voir la corrélation entre la consommation d'imipenème à l'hôpital d'Orihuela en Espagne et le pourcentage de souches de *P. aeruginosa* résistantes à cet antibiotique. On peut remarquer que chaque augmentation de l'utilisation de l'imipenème va entrainer une augmentation du pourcentage de souches bactériennes

résistantes et qu'au contraire, chaque diminution de l'utilisation de cet antibiotique va entrainer une diminution des souches bactériennes résistantes à ce dernier. (32)

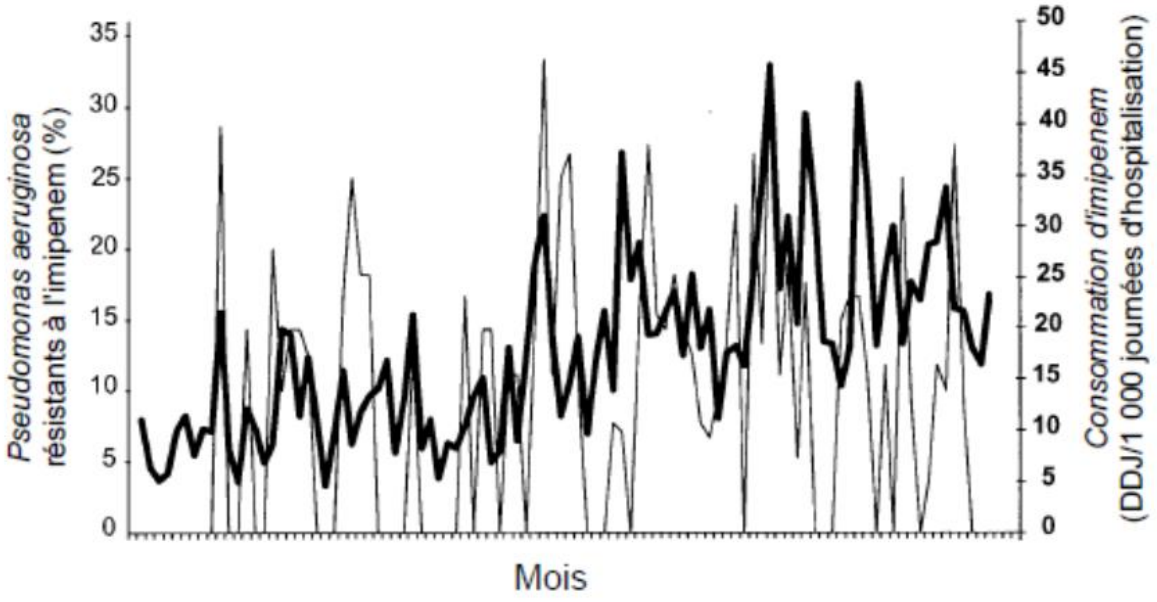

Figure 18 : Corrélation entre le pourcentage de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipenème (—) et la consommation de cet antibiotique (▬) à l'hôpital d'Orihuela en Espagne de 1991 à 1998 (32)

Une autre étude a suivi la consommation de certains antibiotiques dans tous les hôpitaux publics du Danemark entre 2001 et 2007. La figure 19 nous montre donc le lien entre la consommation de fluoroquinolones durant cette période et l'évolution du pourcentage de souches d'*E. coli* résistants aux quinolones. L'augmentation constante de l'utilisation de ces antibiotiques durant cette période a également vu une augmentation constante de pourcentage de souches d'*E. coli* résistantes aux quinolones. (33)

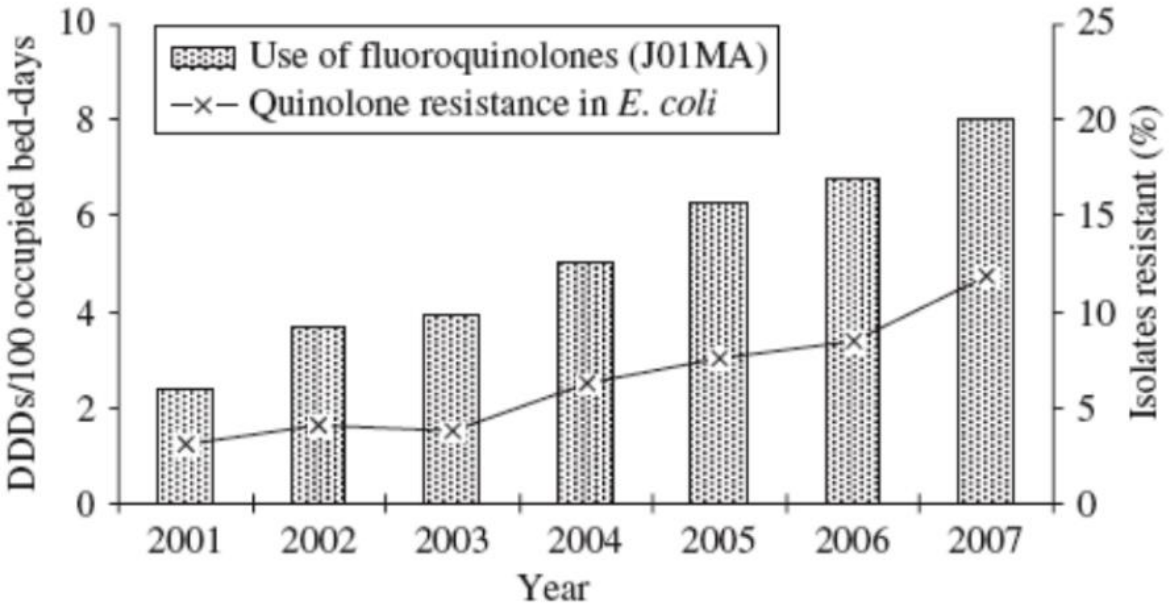

Figure 19 : Corrélation entre le pourcentage de souches d'*E. coli* résistants aux quinolones et l'utilisation des fluoroquinolones dans tous les hôpitaux publics du Danemark entre 2001 et 2007 (33)

B. Le rôle des voyages

Les BHRe (bactéries hautement résistantes et émergentes) font l'objet de recommandations spécifiques qui ont été revues en 2013 par le HCSP (Haut Conseil de Santé Publique), avec une incitation à réaliser un dépistage systématique à l'hôpital de tout patient ayant été hospitalisé à l'étranger dans l'année qui précède son hospitalisation en France. Les plus courantes et liées à un séjour à l'étranger, pour la France, sont les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). (34) (35)

Les EPC restent rares en France (2026 cas recensés en tout au 4 septembre 2015) en comparaison avec d'autres pays, mais une augmentation des épisodes impliquant des EPC signalés à l'InVS est observée depuis 2009 (10 épisodes signalés en 2009 et 582 épisodes en 2015 au 4 septembre) (36). Le rôle du tourisme médical, décrit notamment comme facteur d'introduction du mécanisme NDM (New Delhi metallo-ß-lactamase) en Angleterre chez des patients colonisés/infectés ayant subi des hospitalisations récentes dans le sous-continent Indien, est majeur et préoccupant. Étant donné la circulation des EPC dans de nombreux pays étrangers, le rôle du voyage et de l'hospitalisation à l'étranger est parfaitement démontré sur les données françaises notamment. (35) (37) (38) (39)

Une étude incluant tous les adultes qui prévoyaient un voyage vers les trois principales régions tropicales (l'Afrique subsaharienne, l'Amérique latine et l'Asie) a été réalisée de février 2012 à avril 2013 (40). Un échantillon de selles était collecté dans la semaine précédant le départ et dans la semaine du retour de voyage. Seules les personnes n'ayant pas d'EBLSE détectable dans leurs selles avant le départ étaient éligibles pour l'étude. Si l'échantillon de retour présentait des EBLSE, alors d'autres échantillons étaient demandés à un, deux, trois, six et douze mois après leur retour de voyage. Au total, 574 sujets ont été inclus dans l'étude.

Au moins une EBLSE a été acquise au cours du voyage par 292 des 574 sujets, soit 50,9%. Le taux d'acquisition d'EBLSE a été de 31,1 % en Amérique latine, de 47,7 % en Afrique sub-saharienne et de 72,4 % en Asie. L'acquisition a été plus fréquente pour les voyages vers le Vietnam (92,9 %), l'Inde (90,6 %), le Pérou (84,6 %) et le Togo (75,0 %). L'acquisition d'EBLSE a été rare après un voyage en Guyane (4,8 %) et en Colombie française (0 %).

Parmi les 292 sujets ayant acquis au moins une EBLSE durant leur voyage, 245 sujets ont donné un échantillon de selles un mois après leur retour et 83 (33,9 %) étaient toujours porteurs d'au moins une EBLSE. Deux mois après le retour, 74 de ces 83 sujets ont fourni des selles dont 45 (60,8 %) possédaient encore au moins une EBLSE. 42 sujets ont renvoyé un échantillon à trois mois dont 24 (57,1 %) étaient toujours porteurs. A six mois, 21 sujets ont envoyé un échantillon de selles dont 11 (52,4 %) possédaient encore au minimum une EBLSE. Et enfin à 12 mois, huit sujets ont renvoyé un échantillon dont cinq (62,5 %) étaient positifs à l'EBLSE.

Les résultats de cette étude montrent le risque d'acquisition d'EBLSE au cours de voyages en régions tropicales. La moitié des voyageurs dans cette étude a acquis au moins une EBLSE (une moyenne de 1,8 espèce par porteur).

En 2013, près de 10,6 millions de personnes (vol de correspondance exclus) ont quitté un aéroport français pour aller dans une région tropicale (4,5 millions en Afrique subsaharienne, 1,8 millions en Amérique latine et 4,3 millions en Asie). En se basant sur le taux d'acquisition d'EBLSE de cette étude, au moins 5,8 millions de voyageurs auraient introduit une EBLSE des régions tropicales vers la France. Cette constatation a des implications majeures pour l'évaluation du risque de portage d'une EBLSE chez un patient ayant voyagé récemment dans une région tropicale. Cela devrait être considéré lors de la prescription d'un traitement antimicrobien, en particulier lorsque le malade a pris des antibiotiques pour une diarrhée au cours du voyage. En effet, l'utilisation d'un antibiotique

chez un porteur d'EBLSE pourrait modifier la flore intestinale du patient, ce qui favoriserait la multiplication et la persistance des EBLSE. (40)

C. La contamination environnementale

Les effets directs de la dissémination des antibiotiques dans l'environnement sont encore mal connus mais un impact important sur l'écosystème est évident. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la diffusion de la résistance aux antibiotiques. Nous sommes en effet exposés continuellement à certains antibiotiques à doses non négligeables rien qu'en buvant de l'eau de notre robinet ou bien en étant en contact avec la nature. Cette exposition à long terme a des conséquences sur la promotion de gènes de résistance des bactéries (de l'environnement ou de notre organisme) ou bien la sélection de souches de bactéries résistantes. En effet, certaines études ont montré la présence de gènes de résistances dans les effluents des stations de traitement des eaux usées ou bien dans les déchets d'élevage. L'Etat, prenant conscience de ce problème, a récemment lancé un Plan National sur les Résidus de Médicaments afin d'agir sur cette question. (43) (44)

1. Les différentes sources de contamination

En milieu urbain, des substances pharmaceutiques provenant des rejets hospitaliers et des rejets domestiques se retrouvent dans les stations d'épuration où elles ne sont pas complètement dégradées et sont par conséquent rejetées dans les eaux de surface. Elles peuvent aussi atteindre directement les eaux de surface en cas d'orage. Certaines de ces substances peuvent être adsorbées dans les boues de stations d'épuration. Si ces boues sont épandues sur des sols agricoles, ces substances peuvent également être entraînées par ruissellement vers les eaux de surface. En ce qui concerne les produits vétérinaires administrés à l'animal, ils sont rejetés dans l'environnement directement par les excrétions des animaux ou indirectement par les effluents d'élevage. (41) (42) (43)

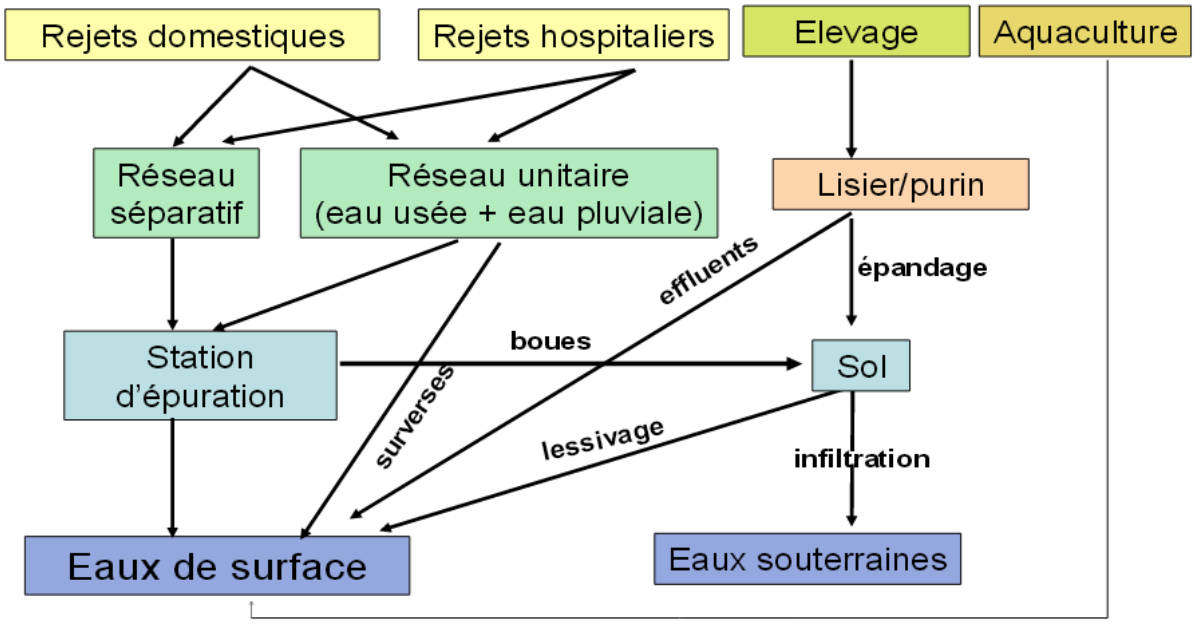

Figure 20 : Sources et voies d'accès des médicaments dans l'environnement (43)

En effet, les stations d'épuration ne sont pas conçues pour éliminer les molécules telles que les antibiotiques des eaux usées. Des quantités non négligeables de ces médicaments sont donc retrouvées dans les eaux traitées destinées à la consommation humaine.

Antibiotiques	Effluents Hôpitaux	Rejets domestiques	Effluents STEP	Boues STEP
Ciprofloxacine	2 - 84 µg L^{-1}	0,020 µg L^{-1}	0,05 - 0,4 µg L^{-1}	3 mg Kg^{-1} poids sec
	Kümmerer (2003)	*Kolpin (2002)*	*Golet (2001)*	*Lindberg (2003)*
Sulfaméthoxazole		0,05 µgL^{-1}	2 µg L^{-1}	
		Kolpin (2002)	*Garric (2003)*	
Oxytétracycline			0,07 - 1,34 µg L^{-1}	
			Lindsey (2001)	

Tableau 5 : Concentration d'antibiotiques dans les eaux usées, les effluents et les boues de STEP (Stations d'Epuration) (43)

Citons le cas particulier de l'aquaculture, qui utilise également de fortes doses d'antibiotiques, essentiellement des quinolones (l'acide oxolinique, la fluméquine), une tétracycline (l'oxytétracycline), l'association triméthoprime-sulfadiazine et plus récemment le florfénicol. Par exemple, pour l'acide oxolinique, bien que la posologie ne soit que de 12 mg/kg pendant six jours, dose peu toxique comparée à la dose létale de 4000 mg/kg pour la carpe, il ne faut pas négliger le risque environnemental lié au rejet d'une fraction d'aliments non ingérés ou non métabolisés. En effet, ces antibiotiques persistent longtemps dans l'eau, peuvent s'adsorber dans les sédiments ou être bioaccumulés par la faune en aval des installations aquacoles (poissons, mollusques et crustacés). (43)

Un programme a été réalisé, le programme « PIREN-Seine » consistant à évaluer la contamination en antibiotiques de la Seine et leurs rejets des stations d'épurations. Seize antibiotiques ont été étudiés dans ce programme. Certains sont uniquement utilisés en médecine humaine (la ciprofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine notamment) et d'autres sont à la fois utilisés en médecine humaine et vétérinaire (comme la fluméquine, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime). Et un antibiotique à usage strictement vétérinaire, l'acide oxolinique, a également été étudié.

Ce programme s'est réalisé en deux étapes, la première étape a été de caractériser le niveau de contamination général des eaux de la Seine à partir d'une série d'échantillons prélevés à une fréquence bimensuelle de Janvier à Juillet 2006. La seconde étape a porté sur l'étude d'un profil longitudinal de la seine, sur 218 km de Paris à Poses, réalisé en période de basses eaux, le 7 septembre 2006.

Les résultats de ce programme ont montré que quatre antibiotiques ont été régulièrement détectés au cours du suivi des concentrations d'antibiotiques. Il s'agit du sulfaméthoxazole, du triméthoprime, de la norfloxacine, et de la fluméquine, à des concentrations pouvant atteindre plusieurs centaines de nanogrammes par litre. (44)

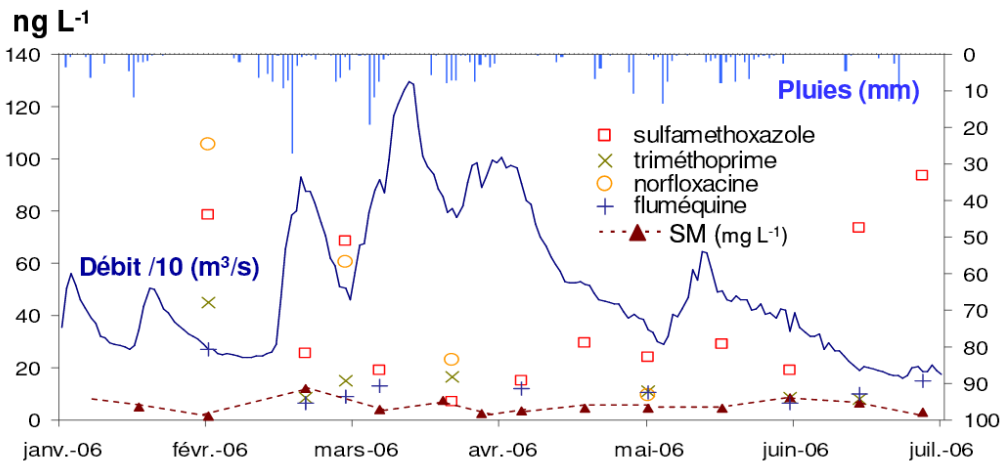

Figure 21 : Evolution des concentrations d'antibiotiques mesurées de Janvier à Juillet 2006 en Seine à Poses. Le débit et les concentrations en matières en suspension, à Poses, ainsi que les pluies à Paris sont représentés (44)

Les concentrations d'antibiotiques mesurées dans les effluents traités de quatre stations d'épurations du bassin de la Seine sont globalement comparables aux concentrations reportées dans la littérature.

	STEP Noisy	STEP Elbeuf	STEP Rouen	STEP Tanc.	littérature
trimethoprime	0,35	0,39	0,07	0,46	1,8 [a]
sulfaméthoxazole	1,17	0,37	0,19	3,11	0,31 [a]
norfloxacine	0,40	0,19	0,02	0,70	0,4 [b]
ciprofloxacine	0,17	0,20	0,05	0,83	0,5 [b]
ofloxacine	0,84	0,71	0,05	0,96	0,87 [b]
fluméquine	0,19	0,36	0,18	0,83	-

Tableau 6 : Concentrations d'antibiotiques (µg/L) dans l'effluent de sortie de 4 stations d'épuration, mesurées en phase aqueuse, comparées à des concentrations reportées dans la littérature (44)

2. Dégradation des antibiotiques dans les sols d'élevages

Le tableau 7 montre que la dégradation des différents antibiotiques dans les sols d'élevage est très différente. Cela montre l'impact que peut avoir l'élevage dans la contamination environnementale par des antibiotiques et ainsi la dissémination des résistances. Cet impact va être plus important pour certains antibiotiques. En effet, on peut voir que le ceftiofur, une céphalosporine de 3ème génération est dégradé très rapidement dans le fumier, à hauteur de 60 % en 1 seul jour. En revanche, l'enrofloxacine, une fluoroquinolone, se dégrade à moins de 1 % en 56 jours dans le fumier bovin. (45)

Antibiotiques	Matrices	Dégradation %	Jours
Chlortétracycline	Fumier bovin	24	84
Tétracyclines	Porc fumier	50	48
Oxytetracycline	Sol + contam fumier	0	180
Oxytetracycline	Sédiment, aérobiose	50	43
TMP	Lisier	50	22-41
Ceftiofur	Urine + fumier	60%	1
Sulfamides	Fumier/lisier	0	28
Aminoglycosides	Fumier	0	30
Tiamuline		50	26
Tylosine	Lisier porc aérobie	50	2
Bacitracine	Sable fèces bovin	77	30
Enrofloxacine	Fumier bovin	<1	56

Tableau 7 : Dégradation des différents antibiotiques au niveau des sols d'élevage (ANSES) (45)

D. Le lien entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire

Une troisième hypothèse qui peut être émise est le lien entre la consommation d'antibiotiques et les résistances bactériennes chez l'animal et la résistance bactérienne chez l'Homme.

Le recours intensif à des antibiotiques dans l'élevage animal industriel contribue également au phénomène de résistance. Une large part des antibiotiques produits dans le monde est destinée aux animaux, pour les soigner ou favoriser leur croissance et ainsi accroître le rendement en viande (pratique encore actuelle dans certaines régions du monde). Comme chez l'Homme, la pression de sélection générée par l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux d'élevage contribue à l'apparition de bactéries résistantes. Ces bactéries peuvent ensuite être transmises à l'Homme, principalement par l'alimentation. Elles peuvent être rejetées dans l'environnement avec les excréments animaux, être présentes dans l'eau, contaminer la viande lors de l'abattage et, se retrouver dans nos assiettes si la température de cuisson est insuffisante pour les détruire.

Cette hypothèse est développée dans la suite de ce travail.

II. TRANSMISSION DES RESISTANCES ENTRE L'HOMME ET L'ANIMAL

La résistance aux antibiotiques chez les animaux est connue et prouvée depuis de nombreuses années. En revanche, très peu d'études scientifiques ont pu montrer et prouver le réel impact que pouvait avoir cet antibiorésistance vétérinaire sur la résistance aux antibiotiques chez l'Homme. Le passage de la résistance a-t-il vraiment lieu ? Si oui, de quelle manière et en quelle quantité ?

La chaîne alimentaire permet aux bactéries de passer d'un hôte à un autre et peut ainsi permettre la transmission du matériel génétique, incluant les gènes de résistance aux antibiotiques. Pour expliquer le schéma suivant, prenons l'exemple d'*Escherichia coli*, une entérobactérie qui prolifère dans le tube digestif des vertébrés. La bactérie se retrouve alors dans les excréments, puis contamine les eaux usées et les sols. Si les règles d'hygiène sont mal respectées, la bactérie peut même contaminer les aliments destinés aux humains.

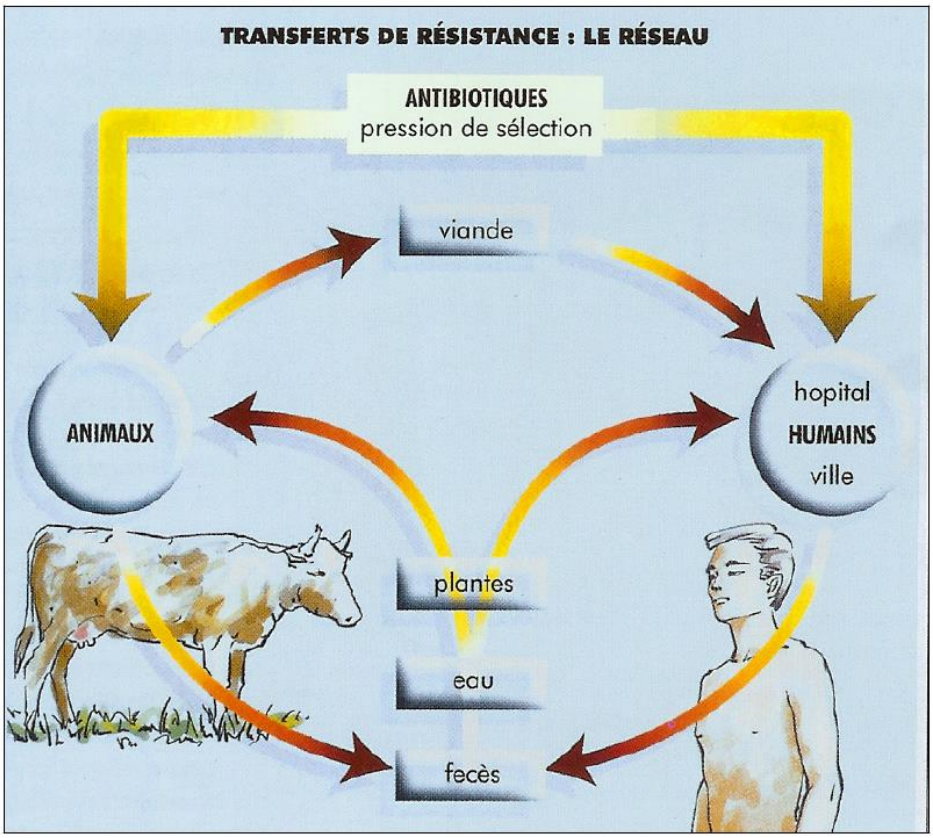

Figure 22 : Passage des résistances entre l'environnement, l'Homme et l'animal (46)

Une autre voie de contamination est plus directe. Certaines bactéries présentes dans la viande et les œufs peuvent survivre à la cuisson si celle-ci n'est pas suffisante. Elles parviendront alors à notre tube digestif. Après un certain temps, les bactéries se multiplieront et provoqueront des infections alimentaires. Puis, en contact avec les autres bactéries du

tube digestif, elles pourront transmettre le gène de résistance. Cette voie directe est plus rare mais on doit envisager toutes les éventualités. Les fèces animales contaminent également les végétaux. La résistance viendrait de l'environnement entier et non seulement de l'animal traité aux antibiotiques. (47)

La résistance chez l'humain peut aussi apparaître à cause de l'effet direct d'antibiotiques encore présents dans les aliments. Ceux-ci laissent des traces, des résidus, dans la viande et le lait. Habituellement, la dose donnée à l'animal est trop faible pour que la consommation de viande ou de lait puisse induire un effet direct sur les bactéries rencontrées dans le corps humain. Mais lorsque l'animal consomme une trop forte dose, comme lors d'un traitement vétérinaire, les résidus sont en plus grande quantité. Il y a alors un délai d'abattage, variant d'une molécule à l'autre, à respecter sinon les résidus se retrouvent dans la viande, c'est le temps d'attente. Il n'y a pas un grand risque microbiologique à consommer de telles viandes mais on n'en connaît pas encore tous les effets. (47) (48)

A. Données scientifiques sur le transfert de résistances de l'Homme à l'animal

1. Etude sur l'émergence d'une sous-population du SARM CC398 retrouvée chez l'animal et chez l'Homme

Les *Staphylococcus aureus* appartenant au complexe clonal (CC) 398 ont d'abord été identifiés en portage asymptomatique chez le porc (décrit pour la première fois en France en 2000), avant d'être détectés chez l'Homme et dans un grand nombre d'autres espèces animales. Parmi une collection de 277 isolats cliniques couvrant diverses espèces animales et principalement issus de Resapath, près de 25 % appartenaient à ce clone. Par ailleurs, sa prévalence est en nette augmentation entre la période 2007-2011 (3,6 %) et 2011-2013 (33,8 %). Les CC398 sont souvent associés à un phénotype de résistance à la méticilline (SARM), même si des souches sensibles à la méticilline (SASM) ont récemment été décrites dans des infections humaines. Les CC398 colonisant les porcs et ceux infectant l'Homme sont tous deux dépourvus des facteurs de virulence communément présents chez les clones de S. aureus nosocomiaux. En revanche, leur contenu en prophages diffère.

Les prophages sont des virus intégrés dans le génome de la bactérie et qui contribuent à la diversité et l'évolution bactérienne. Ils peuvent permettre à la bactérie qui les porte de s'adapter à de nouveaux environnements, ou lui conférer une virulence accrue. Chez CC398, un prophage particulier (dit φMR11-like) est spécifiquement associé aux isolats

adaptés à l'Homme et interagit avec le prophage φ3 qui, lui, permet l'expression de facteurs de virulence.

Dans la même collection de 277 souches animales, ce prophage φMR11-like a été détecté dans 88 isolats (31,8 %). Il est significativement plus prévalent dans les isolats appartenant au CC398 (près de 50 %) mais peut également être trouvé dans d'autres clones (CC1495, CC8, CC5, ...). Ce prophage, connu pour être présent dans les isolats de CC398 adaptés à l'hôte humain, est donc également présent dans les souches infectant les animaux. Dans les souches animales, il est par ailleurs souvent associé au prophage φ3 et d'autres éléments génétiques mobiles codant pour de potentiels gènes de virulence, ce qui contribue ainsi à augmenter la pathogénicité des bactéries les portant. Ces souches infectant les animaux possèdent ainsi un potentiel de virulence probablement plus élevé que celui des souches typiquement adaptées à l'Homme. (49) (50)

De plus, les études les plus récentes ont montré que la proportion de souches de CC398 porteuses du prophage φMR11-like isolée chez l'animal apparaît étonnamment élevée au regard des données précédemment publiées, et semble avoir considérablement augmenté ces dernières années, suggérant une récente adaptation à l'Homme de ces souches par rapport aux souches de CC398 classiquement isolées chez l'animal. (49) (51)

D'autres études ont montré que ce clone CC398 était rapporté dans de nombreux cas d'infections humaines, parfois très sévères. Ce clone représente aujourd'hui plus de 20 % des cas de SARM en pathologie humaine aux Pays-Bas et de près de 30 % au Danemark. Ces chiffres témoignent de la capacité de ce clone à diffuser rapidement et largement dans la population humaine. Par ailleurs, plusieurs études ont clairement établi que ces infections survenaient plus fréquemment dans les populations professionnellement exposées. Il a ainsi été montré que la fréquence du portage de SARM CC398 est 760 fois plus élevée chez les producteurs de porcs que dans la population hollandaise. De même, les vétérinaires et le personnel des abattoirs présentent également un risque d'être colonisés, voire infectés, en raison de leur exposition professionnelle aux animaux de production. D'autres études ont montré que même l'entourage des professionnels exposés présente un risque de colonisation et d'infection, témoignant ainsi de l'existence d'une transmission interhumaine. Cependant, de façon assez rassurante, il a été démontré que cette colonisation est très transitoire.

Au-delà même de la diffusion dans la communauté, plusieurs publications rapportent l'introduction de ce clone en milieu hospitalier avec apparition de cas d'infections liées aux soins et même de véritables bouffées épidémiques dans certains hôpitaux.

Il sera donc important, dans les années à venir, de surveiller étroitement l'évolution des différents sous-types de CC398 dans les réservoirs humains et animaux. (49) (50) (52) (53).

2. MecC, un nouveau gène de résistance pour les SARM faisant le lien Homme-animal

En 2011, de nouveaux clones de SARM multi-sensibles vis-à-vis des autres familles d'antibiotiques (phénotype peu fréquent chez les SARM) ont été décrits pour la première fois dans des prélèvements de mammites bovines et chez l'Homme en France et au Danemark. Ces souches portent un nouveau variant du gène mecA présentant moins de 70 % d'homologie avec le gène mecA classiquement décrit. Compte tenu de cette faible homologie, ce variant peut être considéré comme porteur d'un véritable nouveau mécanisme de résistance. Ce gène de résistance est dénommé mecC.

Ce gène de résistance a été détecté sur différents isolats provenant d'au moins trois clones de SARM différents et de trois zones géographiques différentes. Cela suggère que ce nouveau gène de résistance a un large spectre d'hôtes et une large dissémination géographique.

En France, les sept premières souches humaines ont été identifiées en mai 2011 sur la base de criblage des collections disponibles au CNR des staphylocoques et dans divers laboratoires hospitaliers français. Par ailleurs, deux souches animales ont été détectées par l'ANSES Lyon, dans deux exploitations de Meurthe-et-Moselle. (54)

Aujourd'hui, l'hypothèse d'une origine bovine des souches de SARM présentant le gène mecC est retenue, car les souches bovines et humaines sont co-localisées géographiquement, et bon nombre des souches humaines appartiennent à des clones exclusivement décrits jusqu'ici chez l'animal.

Le transfert de résistance aux antibiotiques via ce gène est donc à prendre en compte. Cependant, les données épidémiologiques concernant ces souches sont encore très fragmentaires, tant dans la population humaine qu'animale, et leur caractérisation moléculaire, leur spécificité d'hôte ainsi que leur potentiel pathogénique et épidémique restent à explorer. De plus, leur détection reste compliquée car les techniques de PCR ciblant le gène mecA, qui sont fréquemment utilisées pour confirmer la nature SARM des souches, ne permettent pas l'amplification du gène mecC. Par conséquent, certaines souches phénotypiquement résistantes à la méticilline et porteuses du gène mecC peuvent au final, sur la base d'une PCR mecA négative, être considérées à tort comme sensibles à la

méticilline. Il s'avère donc absolument nécessaire d'observer avec attention toutes les souches résistantes à la méticilline et, le cas échéant, d'intégrer à l'analyse de routine une PCR permettant de détecter le gène mecC. (55) (56)

3. Le cas des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de dernières générations

La résistance des entérobactéries aux céphalosporines de 3ème et 4ème générations (C3G/C4G) est en pleine expansion, que ce soit au niveau animal ou au niveau humain. Cette résistance est principalement assurée par la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et – dans une moindre mesure en Europe – de céphalosporinases plasmidiques (AmpC). Ces enzymes confèrent une résistance élevée à la plupart des béta-lactamines thérapeutiques (à l'exception notable des carbapénèmes chez l'Homme), et leurs gènes, principalement localisés sur des plasmides, diffusent très facilement entre bactéries. Ces bactéries s'échangent également entre espèces animales, conduisant au constat d'un réservoir animal commun, malgré la diversité des filières et des systèmes de production. La sélection de ces gènes est sans doute très largement à mettre en regard avec l'usage des C3G/C4G en médecine humaine et vétérinaire, même si leur co-sélection par d'autres antibiotiques (tétracyclines ou sulfamides chez l'animal) est probablement aussi une réalité.

Est-ce que les données moléculaires de ces souches bactériennes montrent un possible échange de résistance entre l'Homme et l'animal ?

Chez l'Homme, l'analyse moléculaire montre, au sein des BLSE, une prédominance des gènes des groupes CTX-M. Le gène $bla_{CTX\text{-}M\text{-}1}$ est majoritairement identifié dans les souches isolées de toutes les filières animales. Le gène $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$, fréquent dans les souches d'origine humaine, est rarement identifié dans celles d'origine animale, à l'exception des souches bovines (15% des gènes du groupe CTX-M) et de quelques cas de souches canines. Ces gènes de résistance retrouvés chez l'Homme et certains animaux sont retrouvés chez des individus sans lien épidémiologique et ont essentiellement un support plasmidique.

Pour ce qui est de la transmission entre l'Homme et l'animal, les données scientifiques plaident davantage pour l'existence de deux réservoirs bactériens distincts, Homme et animal. Ceci est surtout vrai lorsqu'on considère la bactérie *E. coli*, pour laquelle on observe que les clones producteurs de BLSE chez l'animal sont très largement différents de ceux trouvés chez l'Homme. En particulier, le clone de *E. coli* O25 :H4-B2/ST131 est rarement décrit chez l'animal, alors que des plasmides BLSE identiques (tels que ceux porteurs du gène $bla_{CTX\text{-}M\text{-}15}$) ont été décrits chez l'Homme et les bovins. Ce sont donc

davantage les plasmides, plutôt que les populations bactériennes, qui sont retrouvés identiques entre l'Homme et l'animal.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces faits, dont celle d'une diffusion du même plasmide au sein des populations animales, et entre l'animal et l'Homme (ou vice-versa). Il est néanmoins tout aussi plausible que le succès de ces plasmides ne soit pas relié à une dynamique de diffusion de la résistance, mais à d'autres conditions de nature écologique ou évolutive, qui pourraient expliquer leur persistance au sein des populations d'Entérobactéries, qu'elles soient humaines ou animales. (50) (57)

4. Exemples d'épidémies humaines à *Salmonella* résistantes aux C3G/C4G d'origine animale

La majorité des cas de salmonelloses humaines est associée à la consommation d'aliments d'origine animale contaminés (crus, peu cuits ou recontaminés après cuisson), tels que viandes, œufs et produits laitiers. Avant 1990, les souches de *Salmonella* isolées sur des cas cliniques humains présentaient peu ou pas de résistances aux antibiotiques. La situation a pris un tournant important avec l'épidémie mondiale, d'abord chez l'animal, puis chez l'Homme, causée par *S. enterica* sérotype Typhimurium DT104 penta-résistante aux antibiotiques. Depuis, les études menées par le Centre National de Référence des *Salmonella* (CNR *Salmonella*) montrent une évolution rapide et inquiétante des souches résistantes aux antibiotiques, tant par leur nombre que par leur spectre, en particulier étendu aux C3G/C4G depuis 2002. (55)

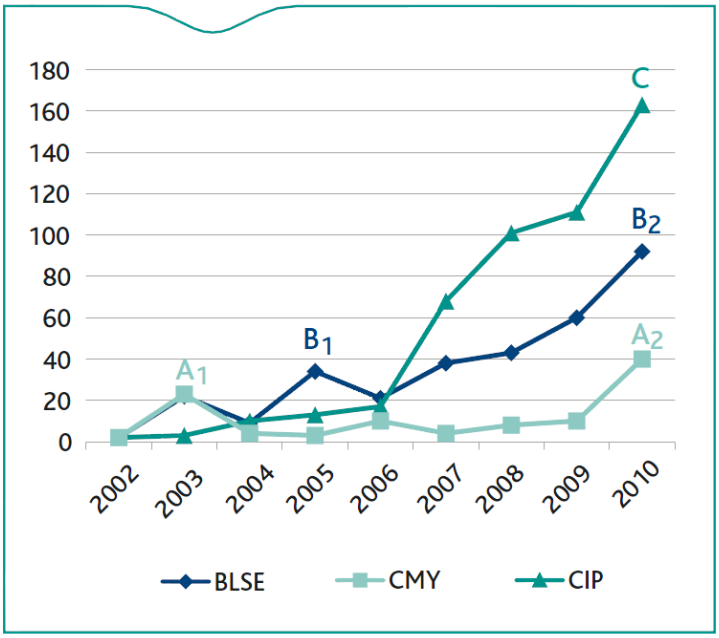

Figure 23 : Nombre de souches de *Salmonella* résistantes aux C3G/C4G et/ou à la ciprofloxacine reportées annuellement en France, données CNR 2002-2010 (55)

CMY : souche productrice de céphalosporinase de type CMY. CIP : souche résistante à haut niveau à la ciprofloxacine (CMI ≥ 4mg/L). Des épidémies humaines marquantes d'origine animale sont exposées dans cet article : A1 et A2 : épidémies à Salmonella exprimant une enzyme de type CMY, B1 et B2 : épidémies à Salmonella exprimant une BLSE, C : épidémies à Salmonella ayant un haut niveau de résistance à la ciprofloxacine.

Voici quelques exemples d'épidémies humaines à *Salmonella* résistante aux C3G/C4G d'origine animale (pour chaque exemple, il y a une référence à la figure 23 ci-dessus).

- *S. enterica* Newport chez les chevaux et les bovins

Depuis 2000, des souches produisant la céphalosporinase plasmidique CMY-2 sont détectées dans ce sérotype. Ces souches sont apparues durant la dernière décennie chez les bovins aux Etats-Unis, et une analyse rétrospective a permis d'individualiser en 2000 un foyer de cas groupés dans la région parisienne. En 2003, une épidémie liée à la consommation de viande de cheval insuffisamment cuite a été détectée dans le Nord de la France (cf figure 23 : A1) (58). Entre 2005 et 2010, treize nouvelles souches ont été confirmées comme productrices de CMY-2. En 2011, aucune *S. enterica* Newport résistante aux C3G/C4G n'a été isolée. (55)

- *S. enterica* Virchow productrice de BLSE chez les poulets

A partir de 2003, des souches résistantes aux C3G/C4G ont été détectées chez le sérotype Virchow. L'analyse moléculaire des souches isolées entre 2003 et 2005 a permis

d'identifier les enzymes CTXM-2 (prévalence de 2 % en 2003, de 6,5 % en 2004 et de 1 % en 2005), CTX-M-9 (prévalence de 1 % en 2003), TEM-52 (prévalence de 1 % en 2005) et SHV-12 (prévalence de 1 % en 2005). Les souches produisant CTX-M-9 et CTX-M-2 ont été retrouvées, respectivement, chez des poulets en France et en Belgique pendant cette période (cf figure 23 : B1) (59) (60). Malgré des mesures sanitaires importantes, des cas sporadiques ont été retrouvés chez l'Homme pour chacune de ces BLSE entre 2007 et 2010. En 2011, aucune souche résistante aux C3G/C4G n'a été isolée. (55)

- *S. enterica* sérotype Typhimurium produisant simultanément une BLSE (CTX-M-1) et une céphalosporinase plasmidique (CMY-2)

En mars/avril 2010, une quarantaine de cas de salmonelloses à *S. enterica* sérotype Typhimurium multirésistante aux antibiotiques, notamment par production des enzymes CTX-M-1 et CMY-2, a été notée par le CNR *Salmonella* (cf figure 23 : A2, B2). Il a été établi que la souche identifiée dans cette épidémie nationale présentait le même profil d'antibiorésistance et moléculaire que celui émit par l'ANSES en février 2010 chez des souches isolées de chevaux et de fromages de chèvre au lait cru contaminés en Normandie (61). Le rappel des lots de fromages incriminés ainsi que la pasteurisation des lots suivants a permis de stopper l'épidémie humaine. Cette souche a également été retrouvée en amont dans une clinique vétérinaire équine et dans différents haras de la région normande, suggérant que le réservoir est possiblement d'origine équine. Toutefois, la transmission aux bovins n'a pas été démontrée lors de l'enquête épidémiologique. Une hypothèse de transmission entre chevaux et bovins est qu'ils aient pu partager les mêmes prés, lieux de convalescence des chevaux après intervention chirurgicale. (55) (62)

B. Cas de réciprocités du passage Homme-animal de l'antibiorésistance

1. Mammite d'une vache laitière causée par un SARM d'origine humain

En France, la prévalence des mammites de la vache laitière dues à des souches de SARM est extrêmement faible. Sur un épisode pathologique particulier dans une exploitation laitière, c'est l'analyse moléculaire de l'une de ces souches qui a montré qu'il s'agissait d'un clone bien connu en médecine humaine en France, le clone Géraldine. C'est également l'enquête épidémiologique qui a révélé le statut immunodéprimé de l'éleveur et ses nombreux séjours à l'hôpital, confortant l'hypothèse du passage Homme-animal. (55) (63)

2. Des SARM d'origine humaine retrouvés chez des chiens et des chats

De même, chez le chien, les infections à staphylocoques à coagulase positive sont principalement dues à l'espèce *S. pseudintermedius*, tandis que *S. aureus* reste un pathogène peu fréquent. Entre 2006 et 2010, parmi 1250 souches infectieuses de staphylocoques à coagulase positive analysées par les laboratoires du réseau Résapath, 23 ont été identifiées comme étant des SARM, chez seize chiens et sept chats n'ayant aucun lien épidémiologique entre eux. A l'exception de trois souches, la totalité des autres souches de SARM appartenait à des clones « humains », communautaires ou associés à l'hôpital. Seize SARM, soit sept sur dix, appartenaient au clone Lyon, qui est le clone majoritairement impliqué dans les infections humaines hospitalières en France. De façon surprenante, le clone communautaire humain USA300 (endémique aux Etats-Unis, mais rare en France) a aussi été isolé chez un chien souffrant d'une complication post-opératoire suite à une chirurgie orthopédique. L'enquête épidémiologique révéla que durant la période entourant la chirurgie, le vétérinaire accueillait sa sœur chez lui, en convalescence après une péritonite aiguë ayant nécessité une longue hospitalisation près de New York, où elle habitait. Le vétérinaire traitant, les propriétaires du chien (et le chien lui-même) n'étaient, quant à eux, jamais sortis de leur environnement géographique proche. L'hypothèse d'une transmission du clone USA300 au vétérinaire par sa sœur encore colonisée, puis au chien au cours du geste opératoire, semble donc très probable. Au final, nos animaux de compagnie sont à la fois victimes et réservoirs de SARM dont l'origine est la plus souvent humaine. (55) (63)

III. DISCUSSION

A. Les données de résistances bactériennes sont-elles fiables ?

1. Les problèmes de recueil de données chez l'Homme

Les résistances aux antibiotiques semblent varier énormément d'une région du monde à l'autre, mais ce qui varie également, c'est la quantité et la qualité des informations qui y sont recueillies. En effet, l'OMS récolte les données d'antibiorésistance des différentes régions du monde, et l'on peut voir que si certaines régions sont très bonnes élèves, comme la région Asiatique, Européenne, et du Sud-Est de l'Asie avec respectivement 79, 70 et 82 % de leurs pays retournant des informations, d'autres régions comme la région Africaine et de l'Est de la Méditerranée ont des réseaux beaucoup moins performants avec respectivement seulement 57 et 52 % d'informations retournées. (12)

	WHO region						Total
	AFR	AMR/ PAHO[a]	EMR	EUR[a]	SEAR	WPR	
No. of Member States returning information (%)	27/47 (57%)	21/35 (60%)	11/21 (52%)	42/53 (79%)	9/11 (82%)	19/27 (70%)	129/194 (66%)
Returned data set(s)/ no. of Member States (%)	23/47 (49%)	21/35 (60%)	7/21 (32%)	38/53 (74%)	6/11 (55%)	19/27 (70%)	114/194 (59%)
Responded "No national data available"	4	–	4	4	3[b]	0[c]	15
No information obtained for this report	20	14	10	11	2	8	65

Tableau 8 : Informations sur la disponibilité des données nationales des résistances aux antibactériens de neuf bactéries concernées par les résistances (12)

AFR : Région Africaine de l'OMS. AMR/PAHO : Région Américaine de l'OMS/Organisation Panaméricaine de la Santé. EMR : Région de l'Est de la Méditerranée de l'OMS. EUR : Région Européenne de l'OMS. SEAR : Région du Sud-Est de l'Asie de l'OMS. WPR : Région de l'Ouest du Pacifique de l'OMS.

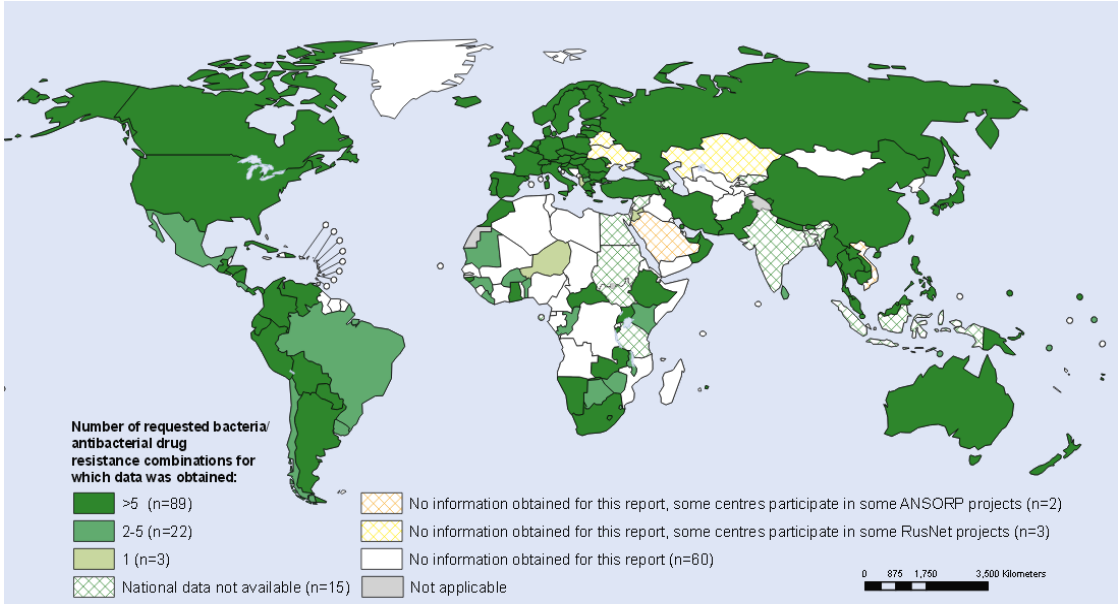

Figure 24 : Carte mondiale des informations sur la disponibilité des données nationales des résistances aux antibactériens de neuf bactéries concernées par les résistances (12)

2. Les problèmes de recueil de données chez l'animal

La surveillance de l'antibiorésistance animale dans le monde est encore très restreinte. Elle n'est réalisée actuellement qu'aux Etats-Unis, au Canada et en Europe. Pourtant, quasiment tous les pays du monde ont des productions animales, et donc potentiellement un problème de résistance aux antibiotiques chez les animaux, qui peuvent également se transmettre à l'Homme. Le principal problème est que l'exportation dans le monde de ces productions animales est encore très peu surveillée, la transmission de maladies dues à des bactéries résistantes peut donc facilement se faire par ce biais. Le problème de l'exportation au niveau mondial est encore plus marqué au niveau de l'aquaculture, avec l'exportation dans le monde entier de poissons tels que le saumon ou le thon.

L'OIE, l'Organisation Mondiale de la Santé Animale a donc mis en place un outil d'évaluation des performances des services vétérinaires (outil PVS). Il s'agit d'un outil sur lequel les services vétérinaires des pays peuvent se baser pour être aux normes de l'OIE au niveau de la santé publique vétérinaire, concernant notamment les maladies transmises par les aliments, et leur influence sur l'accès aux marchés régionaux et internationaux d'animaux et de produits d'origine animale.

Les services vétérinaires compétents dans le domaine de l'aquaculture sont les Services Sanitaires chargés des Animaux Aquatiques (SSAA). L'application de l'outil PVS dans le domaine de la santé des animaux aquatiques a débuté en 2009 afin d'aider ses

SSAA à se conformer aux exigences de l'OIE, entre autres pour la détection, la notification et le contrôle des maladies.

En conclusion, l'OIE est reconnue comme la seule organisation de référence pour les mesures concernant le commerce international des animaux et des produits d'origine animale. L'application des normes de l'OIE, entre autre des textes portant sur la qualité et l'évaluation des SV / SSAA, est la meilleure approche pour contribuer à la sécurité et à l'équité du commerce international. (64) (65)

B. La consommation d'antibiotiques en France

1. Chez les Hommes

La plupart des données de consommations utilisées sont exprimées en Doses Définies Journalières (DDJ) ou Defined Daily Dose (DDD). Établie sous l'égide du « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS, la DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de 70 kilos dans l'indication principale de chaque molécule. (7)

<u>En ville</u>

La France fait toujours partie des pays les plus forts consommateurs d'antibiotiques en Europe. Elle se situe à la 4ème place avec 29,9 DDJ en ville pour 1000 habitants par jour, derrière Chypre, la Roumanie et la Grèce en numéro 1. (66)

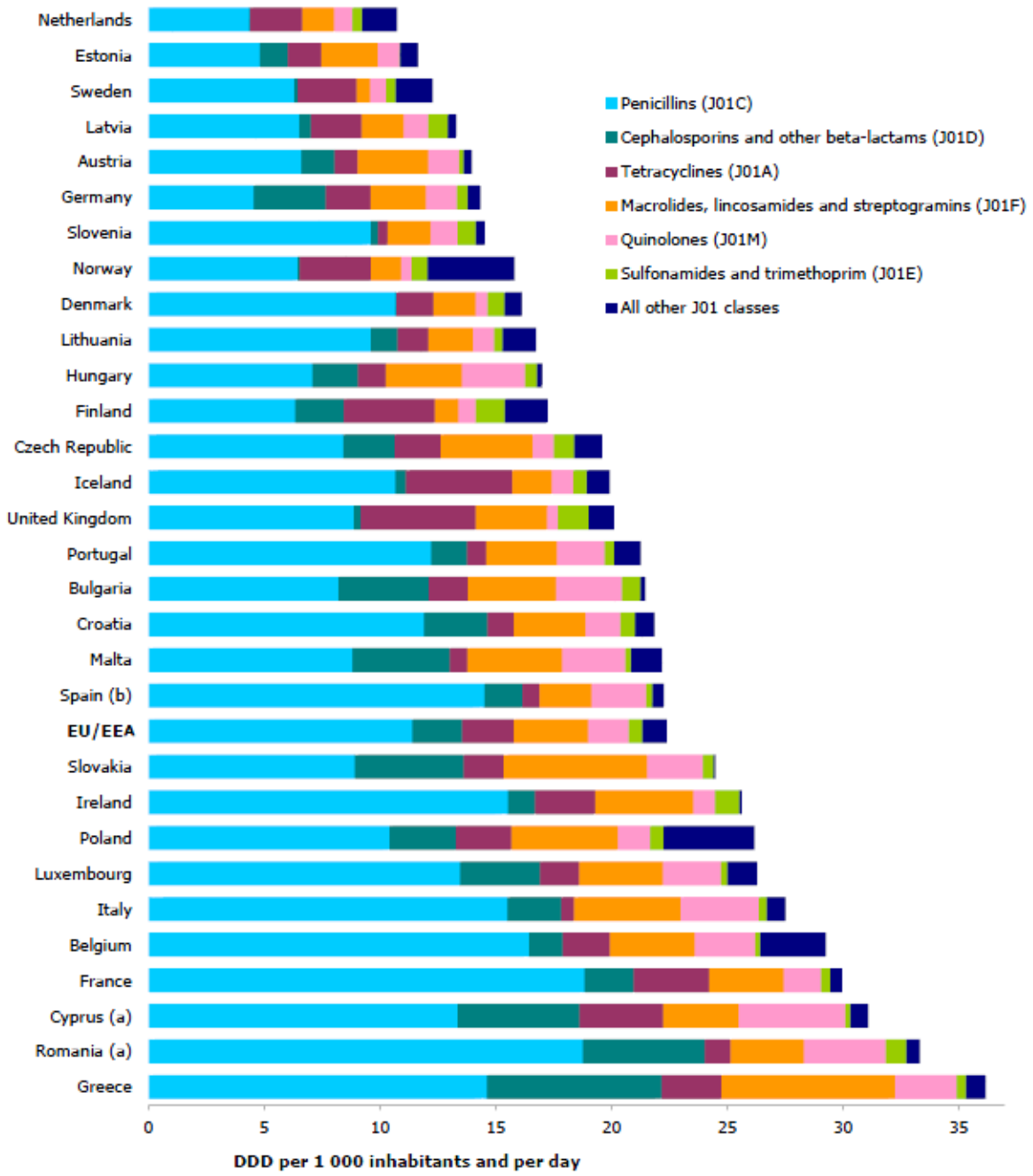

Figure 25 : Quantité d'antibiotiques prescrits en Europe en 2015 en DDD/DDJ (Defined Daily Dose / Dose Définie Journalière) pour 1000 habitants par jour en ville (66)

En France, la consommation d'antibiotiques en ville a tendance à augmenter depuis 2004. Cette évolution se confirme en 2015 avec une consommation en ville de 29,9 DDJ par jour pour 1000 habitants (figure 26).

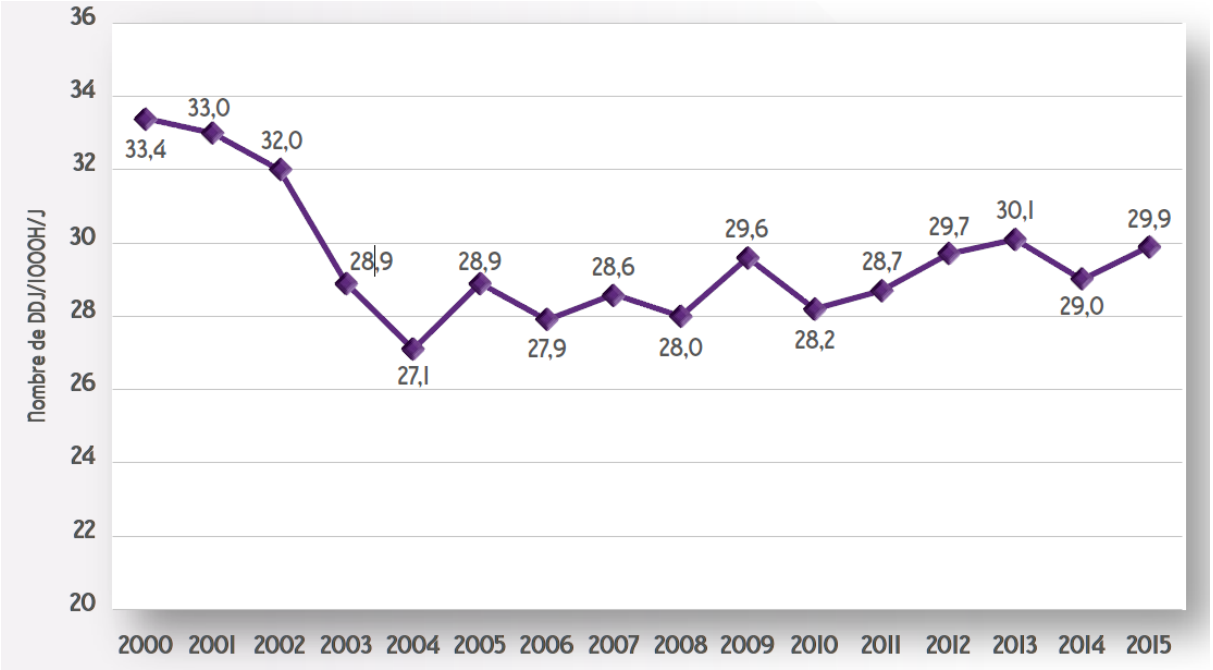

Figure 26 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en ville en France entre 2000 et 2015 en DDJ (Dose Définie Journalière) pour 1000 habitants par jour (ANSM) (67)

La consommation évolue également sur le plan qualitatif en ville. Les pénicillines à large spectre sont de plus en plus utilisées. Concernant l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, la progression est d'autant plus préoccupante que cette association fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances.

En revanche, la consommation des céphalosporines diminue. Contrairement à d'autres pays, les céphalosporines de 1ère et 2ème générations ne sont presque plus utilisées en France. Quant aux céphalosporines de 3ème et 4ème générations, dont la consommation a progressé jusqu'en 2011, leur utilisation est désormais en léger recul. Parmi les autres classes, les macrolides se caractérisent par une forte diminution de leur usage. Quant aux quinolones, leur consommation est également en diminution depuis plusieurs années. (67)

<u>En établissements de santé (ES)</u>

Pour ce qui est de la consommation en établissements de santé, une baisse significative a été enregistrée entre 2000 et 2006, mais l'évolution de la consommation au cours de ces dernières années peut, selon l'indicateur retenu, donner lieu à des interprétations différentes. En effet, le nombre de journées d'hospitalisation décroît d'une année sur l'autre, alors que la population française augmente. Ces évolutions divergentes conduisent à ce que la consommation soit stable quand on la rapporte à toute la population (Dose définie journalière/1000 habitants/Jour), mais en augmentation lorsqu'on prend comme dénominateur le nombre de journées d'hospitalisation complète (dose définie

journalière/1000 journées d'hospitalisation). Ce deuxième indicateur, qui est directement relié à l'activité hospitalière, peut être jugé plus pertinent que le premier. (67)

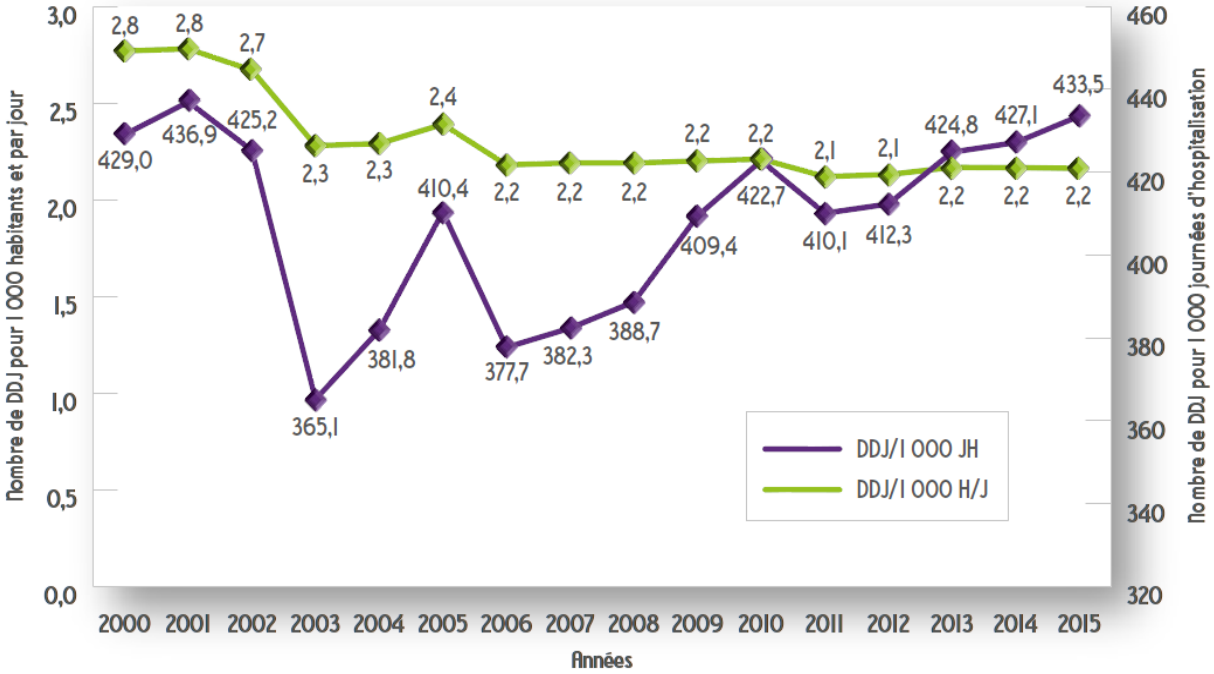

Figure 27 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en ES de 2000 à 2015 (en DDJ/1000 JH et en DDJ/1000H/J) (67)

En ES, sur le plan qualitatif, en 2015, on observe une stabilisation de la consommation des céphalosporines de 3ème et 4ème générations et des carbapénèmes et une diminution de l'utilisation de toutes les autres classes d'antibiotiques. (67)

2. Chez les animaux

En rapportant les estimations de poids vifs traités à la masse de population animale potentiellement traitée aux antibiotiques, on obtient une estimation du niveau de l'exposition (ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials). Cet indicateur est corrélé au pourcentage d'animaux traités par rapport à la population animale totale et constitue un indicateur objectif de l'exposition aux antibiotiques.

Depuis le début du suivi, l'indicateur d'exposition des animaux aux antibiotiques (ALEA) a diminué de 13,6 % en France (moyenne 2014-2015 par rapport à 1999).

Toutes espèces animales confondues, le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques en 2013 est pour la première fois inférieur à celui de 1999, année de lancement du plan de surveillance (- 5,5 %). Depuis 2007, on observe une baisse continue.

Ainsi, sur les quatre dernières années, l'exposition globale a diminué de 20,1 %. L'exposition par voie orale a diminué de 21,1 % et la voie injectable a diminué de 4,9 %. Cette diminution de l'exposition par voie orale est principalement liée à une diminution de l'utilisation de prémélanges médicamenteux (- 39,0 % sur quatre ans et - 63,1 % en tout depuis 1999). Ces variations traduisent vraisemblablement une diminution des antibiotiques utilisés en prévention. (21)

Le tableau 9 ci-dessous nous montre la répartition de l'utilisation des antibiotiques par famille d'antibiotiques et par voie d'administration.

	PREMELANGES MEDICAMENTEUX	FORMES ORALES HORS PREMELANGES	INJECTABLES	INTRAMAMMAIRES ET INTRAUTERINS	TOTAL	PART DE LA FAMILLE (%)
AMINOGLYCOSIDES	8,88	7,64	30,07	1,76	48,34	9,40%
AUTRES FAMILLES[7]	-	0,48	-	0,05	0,54	0,10%
CEPHALOSPORINES 1&2G	-	3,30	0,03	1,09	4,43	0,86%
CEPHALOSPORINES 3&4G	-	-	1,26	0,23	1,49	0,29%
FLUOROQUINOLONES	-	1,26	1,41	-	2,66	0,52%
LINCOSAMIDES	1,14	1,31	0,66	0,03	3,13	0,61%
MACROLIDES	11,27	16,48	8,69	0,03	36,47	7,09%
PENICILLINES	10,14	24,38	27,55	2,28	64,34	12,51%
PHENICOLES	-	0,16	3,66	-	3,81	0,74%
PLEUROMUTILINES	2,97	2,43	0,02	-	5,42	1,05%
POLYPEPTIDES	12,87	17,10	0,43	0,17	30,57	5,95%
QUINOLONES	0,40	2,40	-	-	2,80	0,54%
SULFAMIDES	54,91	48,01	4,09	-	107,01	20,81%
TETRACYCLINES	99,25	77,02	9,48	1,96	187,72	36,50%
TRIMETHOPRIME	8,51	6,47	0,55	-	15,53	3,02%
TOTAL	210,34	208,43	87,89	7,60	514,26	100,00%
POURCENTAGE	40,90%	40,53%	17,09%	1,48%	100,00%	

Tableau 9 : Répartition des ventes en 2015 en tonnage de matière active de chaque famille d'antibiotiques par voie d'administration (21)

En 2015, le volume total des ventes s'élève à 514,26 tonnes d'antibiotiques pour la santé animale (contre 786 tonnes pour la santé humaine) (68). Les ventes se répartissent inégalement sur les 15 familles d'antibiotiques, puisque cinq familles d'antibiotiques (tétracyclines, sulfamides, pénicillines, macrolides et aminoglycosides) représentent près de 86 % du total des ventes d'antibiotiques. La famille des tétracyclines représente à elle seule 36,5 % du tonnage des ventes. Les antibiotiques critiques (céphalosporines de dernières

générations et fluoroquinolones) représentent près de 1 % du tonnage vendu de matière active. (21)

Le tableau 10 nous montre la répartition de la consommation des antibiotiques par espèce animale.

	Bovins	Porcs	Volailles	Lapins	Chats & Chiens	Ovins & Caprins	Chevaux	Poissons	Autres	Total
Tonnage vendu	124,35	185,45	98,98	45,25	12,73	35,51	7,16	2,55	2,28	514,26
Pourcentage	24,18%	36,06%	19,25%	8,80%	2,48%	6,91%	1,39%	0,49%	0,44%	100,0%
Ventes en mg/kg	13,20	65,09	42,61	436,63	79,77	64,17	24,71	62,53	65,32	32,60

Tableau 10 : Répartition entre les différentes espèces des ventes 2015 en tonnage de matière active et en quantité de matière active par kilogramme de poids vif (21)

Compte tenu des informations sur la répartition par espèce transmises à l'ANSES-ANMV par les laboratoires, plus de 36 % du tonnage d'antibiotiques vendus est à destination des porcs, 24 % est à destination des bovins et près de 19 % est à destination de la volaille.

En 2015, il a été vendu 32,60 mg (41,35 mg sur la moyenne 2014-2015) d'antibiotiques par kilogramme de poids vif, avec des disparités selon les espèces.

Exprimés en masse de matière active, les résultats ne sont pas représentatifs de «l'exposition» des espèces animales aux antibiotiques. (21)

C. Lien entre les politiques de lutte contre l'antibiorésistance en médecine humaine et animale

1. Les plans nationaux d'alerte pour préserver l'efficacité des antibiotiques

<u>Chez l'Homme : plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques</u>

Ce plan d'action pour préserver l'efficacité des antibiotiques est le troisième mis en place en France. Le premier a été mis en place de 2001 à 2005 et le deuxième de 2007 à 2010.

L'enjeu de ce plan d'action est de savoir recourir aux antibiotiques (curatif ou prophylaxie) de façon adaptée, en choisissant le bon produit, pour la durée pertinente et sous la forme adéquate, dans tous les cas où ce type de médicament est utile mais exclusivement dans ces cas-là. Le but est de mettre toutes les chances du côté de chaque patient, tout en préservant l'avenir de la collectivité face aux infections bactériennes. (69) (70)

De plus, ce troisième plan d'action s'inscrit aussi bien dans une dimension nationale, qu'internationale, européenne et mondiale. En effet, le rôle majeur du développement des échanges entre pays et entre continents contribue à accroître la globalisation du phénomène de circulation des clones de bactéries multi-résistantes. En effet, ce plan d'action national s'accorde parfaitement avec les différentes actions créées au niveau mondial comme notamment le groupe de travail TransAtlantic Task Force on Antimicrobial Résistance (TASTFAR) créé en 2009 afin d'améliorer la coopération entre les Etats-Unis et l'Union Européenne dans ce domaine. (71)

Ce plan d'alerte est basé sur trois axes stratégiques contenant plusieurs mesures et portant sur 21 actions différentes. Le premier axe a pour but de renforcer l'efficacité de la prise en charge des patients notamment en développant les tests d'orientation diagnostique (TOD) ou en donnant accès aux prescripteurs des outils techniques d'aide à la prescription (sites internet, logiciels spécifiques). Le deuxième axe consiste à renforcer la surveillance des consommations et des résistances afin de mieux maitriser les efforts à faire et le dernier axe a pour objectif de promouvoir la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques. (69)

Chez l'animal : plan EcoAntibio 2012-2017

Le plan EcoAntibio est basé sur 5 axes et 40 mesures afin de diminuer la consommation d'antibiotiques dans le monde animal. Le but de ce plan d'action est de promouvoir les bonnes pratiques et de sensibiliser les différents acteurs (vétérinaires, pharmaciens, laboratoires pharmaceutiques, ainsi que les éleveurs), de développer des alternatives évitant les recours aux antibiotiques, de renforcer l'encadrement des pratiques commerciales et des règles de prescription, d'améliorer le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance et enfin de promouvoir la même approche à l'échelon européen et international.

L'objectif de ce plan d'action est de réduire de 25 % l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire (toutes familles confondues), en 5 ans. (72)

2. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques »

La préoccupation relative à l'antibiorésistance a amené les différentes grandes agences de santé publique chez l'Homme et l'animal à se réunir afin d'établir des listes d'antibiotiques dit « critiques » ou « d'importance critique », c'est-à-dire soit particulièrement générateurs de résistances bactériennes, soit de derniers recours (antibiotiques de dernière ligne sans autre alternative thérapeutique disponible lors d'infections à bactéries multirésistantes).

Chez l'Homme (73) (74)

Les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances :

- l'association amoxicilline-acide clavulanique ;
- les céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable et plus grande préoccupation pour les céphalosporines de 3ème et 4ème générations ;
- les fluoroquinolones.

Les antibiotiques de derniers recours :

- la daptomycine ;
- le linézolide ;
- la colistine injectable ;
- la tigécycline ;
- les carbapénèmes ;
- la fosfomycine injectable ;
- les phénicolés ;
- la témocilline (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale).

Cette liste a été établie par l'ANSM, coordonnée par la DGS, en lien avec des experts du domaine de l'infectiologie.

Chez l'animal

- les aminoglycosides ;
- les céphalosporines de 3ème et 4ème générations ;
- les macrolides ;
- les pénicillines ;
- les phénicols ;
- les quinolones ;
- les sulfonamides ;
- les diaminopyrimidines ;
- les tétracyclines.

Cette liste a été établie par l'Organisation mondiale pour la santé animale (OIE). Elle considère que certaines familles d'antibiotiques sont critiques à la fois pour l'Homme et l'animal et émet des recommandations pour les familles des fluoroquinolones et de céphalosporines de 3ème et 4ème générations. (75)

Concernant ces derniers, un décret de l'ANSES a été mis en place. Ce décret porte sur plusieurs points :

- Les antibiotiques d'importance critique (AIC) autorisés en médecine vétérinaire se limitent aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3ème et 4ème générations. Les autres AIC étant donc interdits d'usage en médecine vétérinaire, y compris dans les cas de recours à la cascade thérapeutique et à des usages hors AMM des médicaments vétérinaires ;
- l'interdiction d'un AIC en préventif. L'utilisation de ces antibiotiques sera uniquement réservée aux traitements métaphylactiques (traitement de l'ensemble des animaux d'un élevage lorsqu'une partie de celui-ci est contaminée par une ou des bactéries ciblées) et curatifs ;
- toute prescription d'un AIC doit être précédée d'un examen clinique ou d'une autopsie, d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne lorsque cela est possible ainsi que d'un test de sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme) ;
- limitation de la durée de traitement dans une prescription d'AIC à 30 jours même lorsque le RCP prévoit des traitements de plus longue durée (cas par exemple des comprimés à base de fluoroquinolones pour le traitement des pyodermites profondes chez le chien).

D. Les initiatives mises ou à mettre en place

1. Les actions en médecine humaine

Bon usage des antibiotiques

Les stratégies de bon usage à mettre en place en ville et dans les établissements de santé comprennent la formation, l'élaboration et la diffusion de recommandations d'antibioprophylaxie chirurgicale et de traitements antibiotiques basés sur les données actualisées de la science, la dispensation contrôlée des antibiotiques et l'implication des référents antibiotiques, des infectiologues, des microbiologistes et des pharmaciens .

Ainsi, de nombreuses règles de bon usage et de prescriptions des antibiotiques ont été mises en place notamment par l'ANSM et la HAS.

Quelques exemples de mesures à conduire (76) (77) :

- la formation continue des prescripteurs ;
- les guides locaux de prescription des antibiotiques, établis à partir de données validées et actualisées ;

- le suivi de la résistance aux antibiotiques afin d'orienter l'utilisation probabiliste des antibiotiques chez les patients présentant une infection sévère ;
- l'évaluation des pratiques d'antibioprophylaxie chirurgicale ;
- pour certaines indications, la limitation des durées de traitement (78) ;
- l'utilisation d'un antibiotique à spectre le plus étroit possible ;
- la réalisation de prélèvements à visée microbiologique avant d'initier une antibiothérapie probabiliste ;
- l'utilisation de Test de Diagnostic Rapide (TDR) lorsque cela est possible ;
- la prise en compte des caractéristiques du patient ;
- éviter de prescrire le même antibiotique ou la même classe dans les trois mois d'une précédente utilisation chez un même patient ;
- la dispensation contrôlée des antibiotiques ;
- le recours accru au référent en antibiothérapie ;
- la réévaluation du traitement antibiotique après 24 à 72h, en tenant compte des résultats microbiologiques et de l'évolution clinique.

La HAS a également établi, en février 2014, une liste d'infections, en majorité virales, où il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique (76).

Les éventuels nouveaux rôles du pharmacien d'officine

En médecine humaine, environ 90 % de la consommation des antibiotiques se fait en ville (7). La prévention de l'antibiorésistance en ville dépend bien entendu surtout des prescripteurs, médecins généralistes et spécialistes de ville, qui ont à disposition bon nombre de recommandations sur la prescription des antibiotiques, comme présenté dans les parties précédentes.

Néanmoins, une étude a montré que la proportion de médecins généralistes considérant les résistances bactériennes aux antibiotiques comme étant un problème à l'échelle de leur cabinet était seulement de 67 % (79). Le rôle du pharmacien d'officine qui fait le lien entre le médecin et le patient en dispensant le traitement n'est donc pas à négliger pour aider à lutter contre l'antibiorésistance.

Le pharmacien a en effet un rôle important à jouer dans la limitation du développement de l'antibiorésistance, que ce soit dans la surveillance de l'observance thérapeutique d'un traitement antibiotique, les conseils associés afin d'éviter les effets

indésirables des antibiotiques, le rappel des règles hygiéno-diététiques, les conseils de prise et médications à mettre en place afin d'éviter une éventuelle infection bactérienne (lavage nasal, auriculaire…). Le pharmacien a également un rôle dans la protection de l'environnement grâce au réseau Cyclamed® qui évite que les résidus médicamenteux et notamment antibiotiques (avec toutes les conséquences bien connues d'antibiorésistance associées) soit retrouvés dans l'environnement. (80)

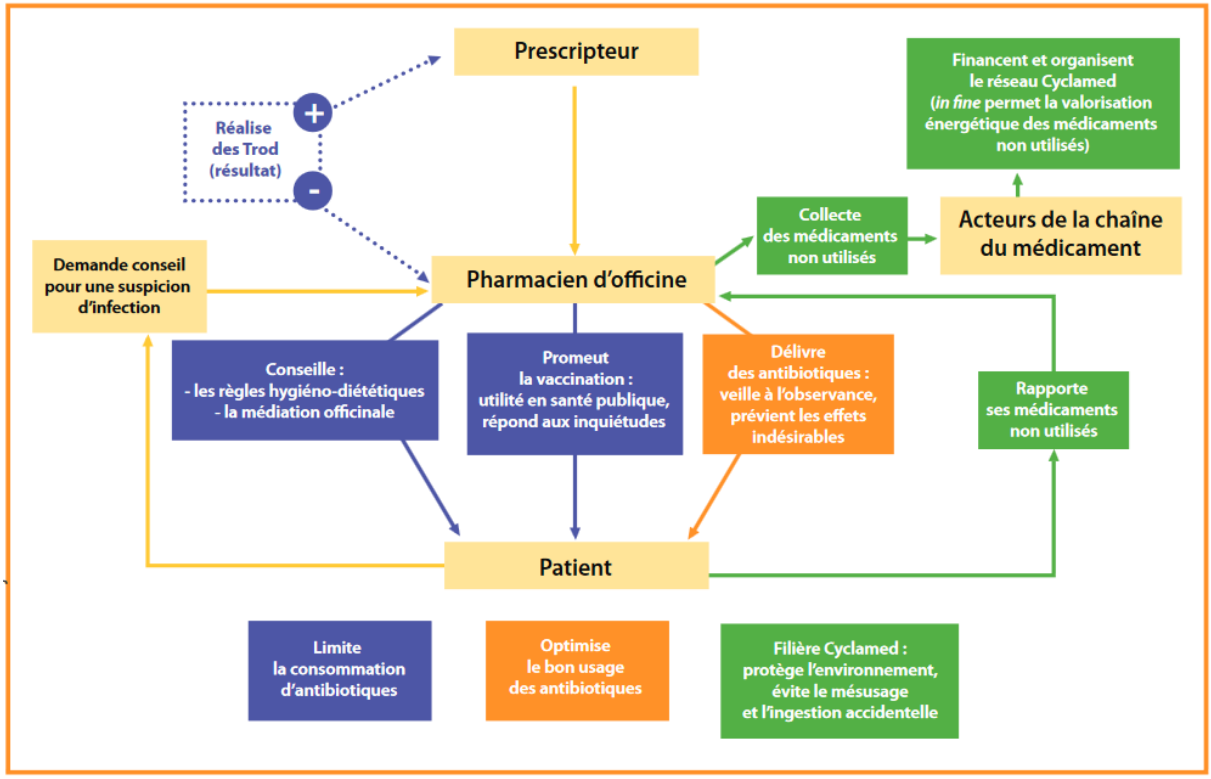

Figure 28 : Rôles du pharmacien d'officine dans la lutte contre le développement de l'antibiorésistance (80)

Dans un but de diminuer les phénomènes d'antibiorésistance, les compétences et les missions du pharmacien d'officine vont possiblement être amenées à évoluer. La dispensation à l'unité est actuellement à l'étude, dans l'objectif de ne délivrer que la quantité nécessaire à la durée du traitement prescrite, pour inciter les patients à être observants, éviter l'automédication (réutilisation inappropriée du stock restant par le patient lui-même ou par son entourage) et limiter la pollution environnementale. Le pharmacien a également un rôle important dans la promotion de la vaccination et le suivi vaccinal auprès de la population, il se doit de rassurer les patients et de les informer, dans un contexte de scepticisme vaccinal. Par ailleurs un débat est actuellement en cours concernant l'autorisation de vaccination par les pharmaciens d'officine. C'est une piste intéressante pour pouvoir améliorer la couverture vaccinale. Dans le cadre du Projet de Loi de Financement de

la Sécurité Sociale (PLFSS), les députés ont adopté, le 18 octobre 2016, l'amendement concernant l'autorisation de la vaccination antigrippale par les pharmaciens officinaux, sur une durée de trois ans, afin d'améliorer la couverture vaccinale en France (81). Cette mesure a été définitivement adoptée le 5 décembre 2016 à l'Assemblé Nationale. (82)

De plus, l'amélioration du diagnostic des infections bactériennes est une stratégie intéressante. Le pharmacien d'officine est autorisé, depuis le 1er août 2016 à pratiquer le test rapide d'orientation diagnostique (TROD) de la grippe et de l'angine à streptocoque du groupe A. En cas d'infection bactérienne, le pharmacien peut ainsi orienter le patient vers une consultation médicale pour une prescription d'antibiotiques. (83)

Le programme de maîtrise de la diffusion des BMR en établissements de santé

Un programme de maîtrise de la diffusion des BMR a été mis en place dans les établissements de santé car de nombreuses études ont montré que la majorité des bactéries résistantes était acquise et disséminée dans les services. Par exemple, des résultats du réseau CClin-ARlin ont montré que les SARM, même si en forte diminution dans les ES, étaient acquis dans le service même d'hospitalisation. Il était donc essentiel de lutter contre ce phénomène. (84) (85)

La politique de lutte contre les bactéries multirésistantes aux antibiotiques repose sur des actions menées selon deux axes complémentaires : prévenir la diffusion des bactéries multirésistantes par transmission croisée et réduire la pression de sélection exercée par les antibiotiques sur les bactéries multirésistantes.

La première règle primordiale à respecter est le respect des mesures d'hygiène standard comme le lavage/désinfections des mains, le port de gants, de surblouses, lunettes et masques, la gestion adaptée des matériels souillés, la désinfection des surfaces souillées…

Les autres actions de ce programme sont (86) :

- l'identification des patients porteurs de bactéries multirésistantes (détection, signalisation, transfert, information au patient) ;
- les précautions d'isolement technique (règles d'hygiène standard renforcées) et géographique (isolement ou regroupement des patients porteurs de BMR dans un « secteur BMR ») ;

- les mesures complémentaires : dépistage (à l'admission et en cours d'hospitalisation), traitement des réservoirs humains (notamment portage nasal de SARM ou portage digestif d'EBLSE).

Le développement de nouveaux antibiotiques

Très peu d'antibiotiques ont vu le jour récemment. De 2000 à 2015, le nombre de substances antibiotiques (à usage systémique, seules ou en association) disponibles en France a diminué de plus de 20 %, passant de 103 à 79 (67). Ce solde négatif résulte de l'arrêt de commercialisation de 34 substances, alors que seules 12 nouvelles substances (ou associations de substances) ont été commercialisées.

La situation actuelle est due au fait que les incitations publiques à une moindre consommation ont découragé les laboratoires pharmaceutiques d'investir dans cette voie de recherche et l'arrivée de nouveaux antibiotiques a fait cruellement défaut au cours des dernières années. C'est pourquoi des plans de financement de la recherche de nouveaux antibiotiques se mettent en place à différentes échelles. En Europe, l'Innovative Medicines Initiative (programme européen) a lancé en mai 2012 « New Drugs 4 Bad Bugs », un programme de recherche disposant de 223 millions d'euros pour le développement de nouveaux médicaments. L'objectif est d'accélérer le développement clinique d'antibiotiques pour les bactéries résistantes prioritaires, notamment les entérobactéries. (87)

Afin de limiter l'impact sur la flore bactérienne et donc la survenue de sélections de bactéries résistantes chez les patients, l'objectif des nouveaux antibiotiques va être qu'ils aient des spectres d'action plus sélectifs. Ceci doit donc être accompagné par des avancées de diagnostic moléculaire des agents pathogènes afin que la détection du pathogène et de sa résistance soient plus accessibles et plus rapides.

Les antibiotiques suivants sont ou vont prochainement arriver sur le marché en France :

La ceftaroline (ZINFORO®) et la ceftobiprole (MABELIO®), des céphalosporines de cinquième génération, ayant obtenu respectivement une AMM en août 2012 et en avril 2014 en France. L'intérêt de la ceftaroline et du ceftobiprole sur les autres traitements est qu'ils possèdent une activité sur les staphylocoques résistants à la méticilline (SARM). (88) (89)

La Tédizolide (SIVEXTRO®) est un nouvel antibiotique réservé à l'usage hospitalier de la famille des oxazolidinones ayant une AMM en France depuis mars 2015. Le tédizolide se positionne dans l'arsenal thérapeutique comme une alternative au linézolide et aux autres agents anti-staphylococciques méti-R. (90)

La ceftazidime-avibactam, qui est en cours de commercialisation en France, associe une céphalosporine de 3ème génération et un inhibiteur de pénicillinase. Il s'agit d'un traitement de dernier recours en cas d'infection à bactéries multirésistantes. Elle est efficace contre les bactéries à Gram négatif ainsi que les entérobactéries et *pseudomonas aeruginosa*. Plusieurs études réalisées ont démontré une efficacité équivalente aux carbapénèmes dans certaines infections compliquées à bactéries multirésistantes. De plus cette association a montré une bonne innocuité dans les différentes phases d'essais cliniques. (91) (92)

Enfin, une molécule avec un nouveau mécanisme d'action, a été récemment découverte : la teixobactine, qui agit sur un motif peptidique, et non lipidique, au niveau de la paroi de la bactérie. (93) (94)

Les pistes de nouvelles voies thérapeutiques

Quelques nouvelles voies thérapeutiques sont en recherche ou en cours de développement, afin de limiter l'utilisation d'antibiotiques.

La phagothérapie peut être une bonne alternative aux problèmes d'antibiorésistance. Cette thérapeutique, découverte dans les années 1920, avait été totalement oubliée dans nos pays à l'arrivée des antibiotiques. Il s'agit de bactériophages, des virus naturels retrouvés un peu partout dans l'environnement, qui vont reconnaître leur cible bactérienne, se fixer sur son enveloppe externe, injecter leur matériel génétique et se reproduire à l'intérieur de l'hôte pour produire des nouveaux phages, qui sortent puis recommencent le cycle. Certains phages dit lytiques vont détruire la bactérie en sortant, c'est ceux-là qui vont nous intéresser (95). Une étude clinique européenne destinée à évaluer la phagothérapie chez les grands brûlés est actuellement en cours (phagoburn®). Ce projet a débuté en 2013 pour une durée de 36 mois et les essais cliniques ont commencé en juillet 2015. (96)

Le « conjugué anticorps-antibiotique » (CAA) est également une voie intéressante, il s'agit d'un antibiotique lié à un anticorps. L'anticorps va être capable de se fixer à la bactérie et le CAA va alors être phagocyté par un macrophage. L'anticorps et l'antibiotique sont reliés par une molécule sensible aux protéases du macrophage, l'antibiotique va être libéré et donc pouvoir agir uniquement à l'intérieur du macrophage. Cela limitera l'action de l'antibiotique sur les flores bactériennes alentours et donc le problème de sélection de bactéries résistantes. (97) (98)

Une voie intéressante est le développement des thérapies anti-virulence qui est rendue possible par la compréhension croissante de la pathogenèse bactérienne et des

voies moléculaires induites. Ces thérapies permettraient de cibler et d'interférer avec les facteurs de pathogénicité et de virulence des bactéries, tout en contournant l'induction de résistance et la pression de sélection de bactéries résistantes comme peuvent le faire les antibiotiques actuels classiques. Jusqu'ici, les antibiotiques utilisés sont bactéricides ou bactériostatiques, alors que les facteurs d'anti-virulence n'ont pas d'action sur la bactérie elle-même mais sur leurs toxines, leur facteur de pathogénicité ou de multiplication, ce qui ne permet pas à la résistance de se mettre en place. (99) Ces nouvelles molécules sont dirigées contre différents aspects de la virulence bactérienne : l'adhésion, le « quorum sensing » (facteur de multiplication bactérienne), la sécrétion de toxines, la résistance aux défenses naturelles…) (100)

D'autres thérapeutiques sont également en recherche comme les ciseaux moléculaires Crispr-Cas9 qui permettraient de découper l'ADN des bactéries à des endroits précis. Ces ciseaux moléculaires pourraient être transportés dans la bactérie à l'aide de bactériophages. (101)

La transplantation fécale est également de plus en plus utilisée en cas d'infection du système digestif par *Clostridium difficile* sélectionné après des traitements antibiotiques à large spectre d'action. (102) (103) (104)

2. Les actions en médecine animale

En France, de nombreuses initiatives pour promouvoir l'usage prudent des antibiotiques dans le monde vétérinaire ont été mises en place depuis fin 2010 (105) :

- initiative de la filière porcine sur la limitation de l'utilisation des céphalosporines (106);
- charte de bon usage des traitements médicamenteux en élevage cunicole (107);
- charte interprofessionnelle de bonne maîtrise sanitaire et de bon usage des traitements médicamenteux en production de veaux de boucherie (108);
- sensibilisation dans de nombreuses filières sur les bonnes pratiques et l'utilisation raisonnée des antibiotiques (109);
- mise en place en médecine vétérinaire du plan national EcoAntibio 2017 qui vise une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques (toutes familles confondues) en 5 ans en maintenant durablement l'arsenal thérapeutique (72);
- auto-saisine de l'ANSES sur l'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale dont le rapport d'experts et l'avis ont été publiés en juin 2014 (75);

- loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt qui fixe un objectif de réduction de 25 % de l'usage des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3ème et 4ème générations d'ici décembre 2016 en prenant comme référence l'année 2013 (110);
- modification des politiques commerciales des achats et ventes d'antibiotiques (dans le cadre de la loi d'avenir agricole) (110).

La législation en termes de prescription d'antibiotiques dans le monde vétérinaire a fortement évolué ces dernières années, afin de limiter le plus possible le phénomène d'antibiorésistance. Les changements ont notamment lieu au niveau de l'agriculture et des élevages en limitant l'utilisation d'antibiotiques en préventif (22) (111), en interdisant l'utilisation d'antibiotiques en tant qu'additif alimentaire (112) ainsi qu'avec la tenue d'un registre d'élevage qui consigne l'enregistrement des traitements médicamenteux et des interventions d'ordre médical conduits par l'éleveur (113).

CONCLUSION

La résistance aux antibiotiques est maintenant un problème reconnu, pris au sérieux et surveillé. En effet, les conséquences envisagées si aucune action suffisante n'était mise en place seraient catastrophiques, autant sur le plan de la santé que sur le plan économique. Des infections aujourd'hui soignées de façon banale par la simple prise d'un antibiotique pourraient devenir mortelles et les soins mis en place seraient alors très coûteux.

Certaines causes de ce constat alarmant sont identifiées depuis maintenant plusieurs décennies, comme la surconsommation et le mésusage d'antibiotiques chez l'Homme notamment, mais d'autres font actuellement l'objet d'études pour en établir le lien. Il s'agit entre autre du lien possible entre la résistance aux antibiotiques chez les animaux et celle chez l'Homme. En effet, depuis quelques années, les grandes instances de santé mondiales et nationales se sont intéressées à l'éventualité de ce lien et ont commencé à créer des actions afin de réduire la consommation des antibiotiques chez l'animal également, à l'image du plan EcoAntibio en France. Entre temps, des études ont en effet pu prouver que des bactéries résistantes ont été échangées entre les Hommes et les animaux. La surveillance des antibiotiques dans le monde animal est donc bien de rigueur.

Outre les actions réalisées chez l'Homme et l'animal afin de permettre la réduction mais surtout la meilleure utilisation des antibiotiques, l'innovation thérapeutique dans le domaine de l'infectiologie va être indispensable pour éviter une potentielle ère post-antibiotique. Malheureusement, très peu de nouveautés dans le domaine ont vu le jour ces 30 dernières années. Du fait de l'urgence de la situation, de nouvelles voies thérapeutiques sont étudiées, amenant certains espoirs pour l'avenir.

L'antibiorésistance est une problématique globale où tous les acteurs de santé (humaine et animale) ainsi que les patients doivent se sentir concernés et agir.

Limiter l'apparition de phénomènes d'antibiorésistance nécessite une approche mondiale harmonisée intersectorielle, permettant de coordonner les politiques sanitaires médicales, vétérinaires et environnementales. C'est la base du concept « one health ». OMS/FAO/OIE. (114)

BIBLIOGRAPHIE

1. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé | Legifrance [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id
2. Définition et Histoire des Antibiotiques - Les Antibiotiques [Internet]. [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: http://www.antibiotique.eu/deacutefinition--histoire.html
3. L'histoire des antibiotiques - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html?pb=histoire
4. Ministère de l'agriculture - Plan ECOANTIBIO - Plan National de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire [Internet]. [cité 25 juin 2015]. Disponible sur: http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/PlanABR-FR-2012-BD_cle8fc22e.pdf
5. Fournier V. Le développement de bactéries antibio-résistantes | Le laboratoire à questions [Internet]. 2003 [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: https://lelaboratoireaquestionstpe.wordpress.com/le-grand-debat/le-developpement-de-bacteries-antibio-resistantes/
6. Gutmann L. INSERM : Résistance aux antibiotiques [Internet]. 2013 [cité 26 juin 2015]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques
7. ANSM - L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 [Internet]. [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: zotero://attachment/91/
8. Réseau ATB Raisin - Surveillance de la consommation des antibiotiques - Résultats 2013.
9. Campagne sur le juste usage des antibiotiques à l'hôpital - Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. [cité 10 oct 2015]. Disponible sur: http://www.fhf.fr/Presse-Communication/Espace-presse/Communiques-de-presse/Campagne-sur-le-juste-usage-des-antibiotiques-a-l-hopital
10. The State of the World's Antibiotics, 2015 | Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP) [Internet]. [cité 18 févr 2016]. Disponible sur: http://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015#sthash.uYcjI9Gk.dpbs
11. Home | Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP) [Internet]. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: http://www.cddep.org/

12. OMS. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. [cité 26 juin 2015]. Disponible sur: http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/

13. Présentation ONERBA [Internet]. [cité 13 juill 2015]. Disponible sur: http://www.infectiologie.org.tn/pdf/ONERBA_tunis_2015.pdf

14. InVS. Résistance aux anti-infectieux / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 juin 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux

15. Demarti C. Le Quotidien du Pharmacien : Antibiorésistance : le nouveau french paradox. 30 nov 2015;

16. BMR-Raisin. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France Réseau BMR-Raisin – Résultats 2013.

17. ONERBA rapport annuel 2013-2014 [Internet]. [cité 7 janv 2016]. Disponible sur: http://www.onerba.org/IMG/pdf/onerba-ra_2013-bd.pdf

18. InVS, ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable / 2014 [Internet]. [cité 26 juin 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable

19. Medqual.fr - Centre Ressource en Antibiologie [Internet]. [cité 25 oct 2016]. Disponible sur: http://medqual.fr/

20. ECDC (European Centre For Disease Prevention and Conrol), Santé Publique France, ONERBA. EARS-Net France 2015.

21. Rapport de l"Anses : Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015 - ANMV-Ra-Antibiotiques2015.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2015.pdf

22. H. Chardon - Centre d'Information des Viandes - Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes - Avril 2014 [Internet]. [cité 10 déc 2015]. Disponible sur: http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2014/04/CIV-AB-BD.pdf

23. Rapport de l« Anses : Réseau d »épidémiosurveillance de l"antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (RESAPATH) - Bilan 2015 - LABO-Ra-Resapath2015.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2015.pdf

24. Rapport de l'Anses : Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (RESAPATH) - Bilan 2014 - LABO-Ra-Resapath2014.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2014.pdf

25. Haenni M. Comparative prevalence and characterization of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dominant versus subdominant enteric flora in veal calves at slaughterhouse, France. Vet Microbiol. 16 juill 2014;

26. Monnet D. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and its relationship to antimicrobial use: possible implications for control. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 1998 [cité 27 oct 2015]; Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758054

27. Harbarth S. Parallel Analysis of Individual and Aggregated Data on Antibiotic Exposure and Resistance in Gram-Negative Bacilli. Clin Infect Dis [Internet]. 2001 [cité 27 oct 2015]; Disponible sur: http://cid.oxfordjournals.org/content/33/9/1462.full.pdf+html

28. Harris A. Risk Factors for Imipenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa among Hospitalized Patients. Clin Infect Dis [Internet]. 2002 [cité 1 nov 2016]; Disponible sur: http://cid.oxfordjournals.org/content/34/3/340.full.pdf+html

29. Lepelletier D. Role of hospital stay and antibiotic use on Pseudomonas aeruginosa gastrointestinal colonization in hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. sept 2006 [cité 27 oct 2015]; Disponible sur: http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-006-0184-1

30. Livermore DM. Trends in penicillin and macrolide resistance among pneumococci in the UK and the Republic of Ireland in relation to antibiotic sales to pharmacies and dispensing doctors. J Antimicrob Agents. oct 2006;

31. D. Lepelletier - Relation entre exposition aux antibiotiques et résistance bactérienne - 28 mai 2008 [Internet]. [cité 27 août 2015]. Disponible sur: http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Reseaux/REA/Journee/2008/8_Lepelletier_PressionATB.pdf

32. Monnet D. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Ann Francaises Anesth Réanimation. mai 2000;

33. Jensen U. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. J Antimicrob Chemother. :24 feb 2009.

34. HCSP - Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautements Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) [Internet]. [cité 26 août 2015]. Disponible sur: file:///C:/Users/medqual1/Downloads/hcspr20130710_recoprevtransxbhre.pdf

35. BEH - recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015 [Internet]. [cité 26 août 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/reco/pdf/2015_reco.pdf

36. Santé Publique France. Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Situation épidémiologique du 4 septembre 2015. [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-4-septembre-2015

37. Anita null, Kumar A, Verma AK, Gupta MK, Rahal A. Multidrug resistant pathogenic Escherichia coli status in water sources and Yamuna River in and around Mathura, India. Pak J Biol Sci PJBS. avr 2014;17(4):540‑4.

38. Maitrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques importées en France par des patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger [Internet]. [cité 26 août 2015]. Disponible sur: file:///C:/Users/medqual1/Downloads/hcspr20101116_bmrimport.pdf

39. CIRCULAIRE du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2010/12/cir_32240.pdf

40. Ruppé E. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. Clin Infect Dis. août 2015;

41. Focazio. Occurrence of Human Pharmaceuticals in Water Resources of the United States: A Review. Pharm Environ [Internet]. 2004 [cité 4 nov 2015]; Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-662-09259-0_7#page-1

42. Kümmerer K. Significance of antibiotics in the environment. J Antimicrob Agents [Internet]. juin 2003 [cité 4 nov 2015]; Disponible sur: http://jac.oxfordjournals.org/content/52/1/5.full.pdf+html

43. Contamination des eaux superficielles par les substances pharmaceutiques : Diffusion d'antibiotiques par la médecine humaine et les activités d'élevage [Internet]. [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: http://www.sisyphe.upmc.fr/piren/?q=webfm_send/361

44. Programme PIREN-Seine - Les antibiotiques dans les eaux de surface : première évaluation de la contamination de la Seine et de rejets de stations d'épurations [Internet]. [cité 4 nov 2015]. Disponible sur: http://www.sisyphe.upmc.fr/piren/?q=webfm_send/137

45. Madec J-Y. ANSM - Les résistances bactériennes en médecine vétérinaire, impact pour l'Homme.

46. Six C. L'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire et l'émergence de bactéries multirésistantes : un problème mondial ? UFR Pharmacie Nantes; 2004.

47. Fournier V. Université de Laval : La résistance bactérienne aux antibiotiques. 2008.

48. InVS - Résistance aux anti-infectieux [Internet]. [cité 13 juill 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances

49. ANSES - Bulletin de veille scientifique n°27 - sept 2015 - Bietrix J. - L'évolution des souches de staphylococcus aureus CC398 chez l'animal représent-elle un danger pour la santé humaine ?

50. Petinaki E, Spiliopoulou I. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus among companion and food-chain animals: impact of human contacts. Clin Microbiol Infect [Internet]. juill 2012 [cité 26 juin 2015]; Disponible sur: https://nomade.etu.univ-nantes.fr/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E66707672617072717665727067 2E70627A++/science/article/pii/S1198743X14645572#

51. Price B. Staphylococcus aureus CC398: Host Adaptation and Emergence of Methicillin Resistance in Livestock. Am Soc Microbiol [Internet]. janv 2013 [cité 30 oct 2016]; Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280451/

52. Voss A. Methicilline-resistant staphylococcus aureus in Pig Farming. Emerg Infect Dis. déc 2005;

53. van der Mee-Marquet N. Emergence of a novel subpopulation of CC398 Staphylococcus aureus infecting animals is a serious hazard for humans. Front Microbiol. déc 2014;

54. Laurent F. MRSA Harboring mecA Variant Gene mecC, France. Emerg Infect Dis [Internet]. sept 2012 [cité 15 déc 2016]; Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437715/

55. Bulletin épidémiologique n° 53 | Alim'agri [Internet]. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: http://agriculture.gouv.fr/ministere/bulletin-epidemiologique-ndeg-53

56. Bulletin épidémiologique n°53 : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) : un partage entre l'Homme et l'animal ? [Internet]. [cité 24 mars 2016]. Disponible sur: https://pro.anses.fr/bulletin-epidemiologique/Documents/BEP-mg-BE53-art12.pdf

57. Madec J-Y. Bulletin épidémiologique n°53 : Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de dernières générations : de l'animal à l'Homme.

58. Ergova S. Ceftriaxone-resistant Salmonella enterica serotype Newport, France. Emerg Infect Dis. juin 2008;

59. Weill FX. Emergence of extendedspectrum - ß - lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of Salmonella enterica serotype Virchow in poultry and humans in France. J Clin Microbiol. déc 2004;

60. Bertrand S. Clonal emergence of extendedspectrum beta-lactamase (CTX-M-2)-producing Salmonella enterica serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). J Clin Microbiol. août 2006;

61. ANSES - Bulletin épidémiologique n°50 : salmonelloses en France [Internet]. [cité 18 déc 2016]. Disponible sur: http://bulletinepidemiologique.mag.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE50-art8.pdf

62. ANSES - Bulletin épidémiologique n° 37 - Granier S. - Détection d'une contamination par Salmonella de sérotype Typhimurium multirésistante dans les filières bovine et équine en Normandie.

63. Madec J-Y. ANSES - Bulletin épidémiologique n°53 - Antibiorésistance : le passage animal - Homme, mythe ou réalité ?

64. WHO_OIE - Operational Framework for good governance at the human-animal interface.

65. OIE - PVS Tools [Internet]. [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Support_to_OIE_Members/pdf/A_PVS_Tool_Final_Edition_2013.pdf

66. EARS-Net surveillance data. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. ECDC; 2016.

67. ANSM - L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015.

68. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report - antimicrobial-resistance-JIACRA-report.pdf [Internet]. [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-JIACRA-report.pdf

69. Ministère de la santé - Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [Internet]. [cité 6 sept 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf

70. La démarche « une seule santé » appliquée à l'antibiorésistance : le temps des actions - 17 novembre 2015 - Bon usage par les professionnels - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 23 sept 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/la-demarche-une-seule-sante-appliquee-a-l-antibioresistance-le-temps-des

71. TATFAR | Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. [cité 26 sept 2016]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/

72. Ministère de l'agriculture - Plan EcoAntibio - Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires [Internet]. [cité 6 sept 2015]. Disponible sur: zotero://attachment/14/

73. ANSM - Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » - Novembre 2013.

74. ANSM - Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015.

75. AVIS de l'ANSES relatif à la saisine 2015-SA-0118 concernant les antibiotiques critiques pour la santé humaine et animale [Internet]. [cité 20 déc 2015]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV2015sa0118.pdf

76. HAS - Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours - Février 2014.

77. ECDC - La résistance aux antibiotiques : les faits et leurs conséquences [Internet]. [cité 15 juill 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_d_information_18112010.pdf

78. SPILF - Recommandations sur l'utilisation des anti-infectieux [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html

79. McCullough AR. Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. 20 juin 2015;

80. Antibiorésistance, quels rôles pour le pharmacien d'officine ? [Internet]. [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Estelle_Jumas-Bilak/publication/301828118_Antibioresistance_quels_roles_pour_le_pharmacien_d'officine/links/573edcf208ae298602e8dee8.pdf

81. Les députés autorisent les vaccinations anti-grippe par les pharmaciens, Pharmacie - Santé [Internet]. [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: http://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/0211407999846-les-deputes-autorisent-les-vaccinations-anti-grippe-par-les-pharmaciens-2036182.php

82. Quel est le texte définitif adopté dans le PLFSS ? - La lettre 76 (jeudi 08 décembre 2016) - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 19 déc 2016]. Disponible sur:

http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-76/Quel-est-le-texte-definitif-adopte-dans-le-PLFSS

83. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques | Legifrance [Internet]. [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032967712&dateTexte&categorieLien=id

84. Guide pratique de la maîtrise des bactéries multirésistantes aux antinbiotiques [Internet]. [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Antennes/LR/Documents&outils/Guide_BMR.pdf

85. CCLIN Paris-Nord-ARLIN Picardie [Internet]. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: http://www.nosopicard.com/iso_album/diapos_kadi_1.pdf

86. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr [Internet]. [cité 2 nov 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/maitrise-de-la-diffusion-des-bacteries-multiresistantes-aux-antibiotiques.html

87. ND4BB | IMI - Innovative Medicines Initiative [Internet]. [cité 11 sept 2016]. Disponible sur: http://www.imi.europa.eu/content/nd4bb

88. Avis HAS - ZINFORO (ceftaroline), cephalosporine par voie IV [Internet]. [cité 25 oct 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/zinforo_synthese_ct12539.pdf

89. HAS - Synthèse d'avis de commission de transparence - MABELIO [Internet]. [cité 13 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/mabelio_sapub_ct13417.pdf

90. HAS - Commision de Transparence - SIVEXTRO (Tédizolide) [Internet]. [cité 13 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14395_SIVEXTRO_PIC_INS_AvisPostObs_CT14395.pdf

91. Avycaz (ceftazidime/avibactam) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. [cité 18 sept 2016]. Disponible sur: http://reference.medscape.com/drug/avycaz-ceftazidime-avibactam-999985

92. Chahine E. Ceftazidime/Avibactam: A New Antibiotic for Gram-Negative Infections. Consult Pharm [Internet]. déc 2015 [cité 18 sept 2016]; Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671269

93. Arunava K. Teixobactin: A Novel Antibiotic in Treatment of Gram Positive Bacterial Infections. J Clin Diagn Res [Internet]. mars 2015 [cité 16 sept 2016]; Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4413068/

94. Giltrap A. Total Synthesis of Teixobactin. Org Lett [Internet]. mai 2016 [cité 16 sept 2016]; Disponible sur: http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.6b01324

95. Bactériophages et phagothérapie : utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes - Ravat F. - Annals of Burns and Fire Disasters - 2015 [Internet]. [cité 23 sept 2016]. Disponible sur: http://www.medbc.com/annals/review/vol_28/num_1/text/vol28n1p13.pdf

96. Pherecydes Pharma [Internet]. [cité 23 sept 2016]. Disponible sur: http://fr.pherecydes-pharma.com/

97. Debroise A. Antibiotiques : contrer la résistance des bactéries. La Recherche. août 2016;

98. Lehar S. Novel antibody–antibiotic conjugate eliminates intracellular S. aureus : Nature : Nature Research [Internet]. 2015 [cité 15 nov 2016]. Disponible sur: http://www.nature.com/nature/journal/v527/n7578/abs/nature16057.html

99. Mülhen S. Anti-virulence Strategies to Target Bacterial Infections. Curr Top Microbiol Immunol. :Mars 2016.

100. Desnottes J-F. L'antivirulence : du concept aux applications. Antibiotiques [Internet]. Fev 2009 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/210728

101. Debroise A. La Recherche n°515 (septembre 2016) : Antibiotiques : contrer la résistance des bactéries.

102. De lastours V. - Transfert de microbiote fécal - IAME [Internet]. [cité 25 sept 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/transfert_de_microbiote_fecal.pdf

103. Chapman B. Fecal microbiota transplant in patients with Clostridium difficile infection: A systematic review. - PubMed - NCBI. J Trauma Acute Care Surg [Internet]. oct 2016 [cité 25 sept 2016]; Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27648772

104. ANSM - La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. 2015.

105. Rapport de l'Anses : Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2014 [Internet]. [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2014.pdf

106. Hemonic A. Les utilisations d'antibiotiques en élevage de porcs : motifs et stratégies thérapeutiques associées. Journées Recherche Porcine; 2014.

107. Lapin de France - Lancement du plan interprofessionnel de médication raisonnée - Décembre 2011 [Internet]. [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: http://www.cplb.fr/media/lapinfos_dec_2011__029174100_1039_25042012.pdf

108. 2015-09-16-charte-interprofessionnelle-bonne-maitrise-sanitaire-bon-usage-traitements.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: http://www.interbev.fr/wp-content/uploads/2015/09/2015-09-16-charte-interprofessionnelle-bonne-maitrise-sanitaire-bon-usage-traitements.pdf

109. Antibiorésistance en santé animale : les taux de résistances se stabilisent, les ventes d'antibiotiques continuent de diminuer | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 6 mars 2017]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/antibior%C3%A9sistance-en-sant%C3%A9-animale-les-taux-de-r%C3%A9sistances-se-stabilisent-les-ventes-d

110. LOI n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt | Legifrance [Internet]. [cité 10 mars 2016]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029573022

111. Journal officiel de la République française - N° 66 du 18 mars 2016 - Décret_du_16_mars_2016.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2016/03/D%C3%A9cret_du_16_mars_2016.pdf

112. Directive 96/22/CE du Conseil du 29 avril 1996 concernant l'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyréostatique et des substances bêta-agonistes dans les spéculations animales et abrogeant les directives 81/602/CEE, 88/146/CEE et 88/299/CEE.

113. Arrêté du 5 juin 2000 relatif au registre d'élevage | Legifrance [Internet]. [cité 20 déc 2015]. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000583065

114. FAO, OIE, WHO unite in the fight against antibiomicrobial resistance [Internet]. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/FAO_OIE_WHO_AMRfactsheet.pdf

Vu, le Président du jury,

Vu, le co-Directeur de thèse,

Vu, le co-Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

UNIVERSITÉ DE NANTES **2017**

Nom – Prénoms : HUOU Nicolas, Paul

Titre de la thèse : Résistance des bactéries aux antibiotiques en 2017 : lien entre l'Homme et l'animal ?

Résumé de la thèse :

La résistance aux antibiotiques chez l'Homme est un problème majeur auquel nous avons à faire face depuis plusieurs décennies. Le problème de l'antibiorésistance dans le monde animal est pris en compte depuis un peu moins longtemps. Pourtant, des études ont prouvé que le passage de bactéries résistantes entre l'animal et l'Homme était possible et plusieurs cas ont été répertoriés. Aujourd'hui la consommation d'antibiotiques et l'antibiorésistance chez l'Homme et dans le monde animal sont surveillées. Un état des lieux de la résistance aux antibiotiques a donc été fait dans ce travail. Parmi les causes pouvant être à l'origine de ce constat alarmant pour l'Homme, l'abus d'utilisation d'antibiotiques en médecine humaine, la contamination environnementale et les voyages internationaux. L'utilisation des antibiotiques chez les animaux est également à prendre sérieusement en compte sachant que le transfert de résistances aux antibiotiques entre l'Homme et l'animal (et réciproquement) est possible. Depuis plusieurs années, plusieurs actions ont donc été mises en place pour lutter contre ce problème : plans d'actions pour préserver l'efficacité des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, établissement de listes d'antibiotiques considérés comme critiques, nombreuses recommandations de bon usage des antibiotiques, recherche et développement de nouveaux antibiotiques et de nouvelles voies thérapeutiques.

MOTS CLÉS : RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES. ETAT DES LIEUX. CAUSES. LIEN HOMME-ANIMAL.

JURY

PRÉSIDENT : **Pr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie**
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : **Dr Dominique NAVAS, MCU-PH de Santé Publique-Pharmacie Clinique**
Faculté de Pharmacie de Nantes

Dr Aurélie MARQUET, Pharmacien hospitalier, MedQual
85, rue Saint-Jacques, 44000 Nantes

Dr Clément PASQUIER, Pharmacien officinal
28, rue du Bois Joly, 85170 les Lucs sur Boulogne

Adresse de l'auteur : 3, square Jean Heurtin, 44000 Nantes