

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

**Soutenue publiquement le 03 Septembre 2020
Par Mlle Sophie Boulert**

**Prévention de l'antibiorésistance et pratiques
vétérinaires d'antibiothérapie : comment
s'impliquer pour s'améliorer ?**

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry Dine ; Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille - Praticien Hospitalier au CH de Loos - Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Bruno Frimat ; Maître de conférence associé en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille - Pharmacien – Praticien Hospitalier au CH Lens

Assesseur(s) : Monsieur Thierry Boucher ; Docteur en Pharmacie – Maître de stage, Avion



du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

Remerciements

A Monsieur le Docteur Frimat,

Pour l'honneur que vous m'avez fait de diriger cette thèse. Merci de votre écoute et de votre investissement tout au long de ce travail.

Sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Dine

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à cette thèse.

Hommage respectueux

A Monsieur le Docteur Boucher Thierry, pharmacien,

Merci d'avoir permis de travailler et d'apprendre au sein de votre officine durant mes années d'étude. C'est un réel plaisir de collaborer avec toute l'équipe. Et je vous remercie d'accepter de juger ce travail.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours encouragé à atteindre mes objectifs et pour les valeurs que vous avez su me transmettre.

Ma reconnaissance la plus grande

A ma sœur, Emilie

Pour être toujours présente à mes côtés et de m'avoir soutenu durant toutes ces années. Merci pour ton aide.

A mes grands-parents,

Un merci pour leurs soutiens et encouragements

Une pensée pour papy qui serait fier de moi.

A ma famille,

Pour avoir cru en moi et m'avoir soutenu depuis le début.

Remerciements chaleureux

A toute l'équipe de la pharmacie Boucher pour m'avoir appris les rudiments du métier

A Jean-Pierre,

Vous avez su m'enseigner et m'aider avec patience et gentillesse. Témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon amitié.

Merci à mes amis de la fac et les autres belles rencontres d'avoir partagé en ma compagnie mes années d'études

Un grand merci aux lecteurs, Nicole et Jean-Pierre ainsi que le Docteur Himpens et son épouse pour leurs précieux conseils

Table des matières :

Introduction	21
I. 1^{ère} partie : Point sur la consommation d'antibiotique en pratique humaine en ville	23
A. <i>Généralités</i>	23
1. Historique	23
2. Définition	24
3. Leur mode d'action	24
B. <i>Évolution de la consommation en Europe</i>	26
1. Méthode de calcul de la consommation antibiotiques chez les humains	26
2. Les chiffres	27
3. La cause	28
4. Le cas de la France	29
(1) Selon l'âge des patients et le sexe	30
(2) Selon la durée de prescription	32
(3) Selon les disparités géographiques	33
(4) Selon la classe de l'antibiotique	33
(5) Selon les pathologies.....	35
(6) La situation en novembre 2019.....	35
5. Les nouvelles molécules disponibles	35
C. <i>Évolution des résistances</i>	38
1. Qu'est-ce que l'antibiorésistance ?	38
2. Comment est-elle apparue ?.....	39
3. Coût économique et nombre de décès.....	42
4. Moyens de la détection de la résistance bactérienne	42
a) L'antibiogramme	42
b) La technique du diagnostic moléculaire.....	44
5. Les mécanismes biochimiques de la résistance	44
6. Le mésusage :.....	46
7. La situation de l'antibiorésistance	47
D. <i>Évolution des recommandations</i>	55
1. Qu'est ce qui rend compliqué la prescription d'antibiotique ?.....	55
2. Journée européenne d'informations	55
3. Semaine mondiale dédiée	56
4. Les campagnes effectuées : évolution des plans nationaux	57
a) Les différents plans nationaux de lutte contre les résistances bactériennes	57
b) De nouveaux outils de diagnostic	59
c) Outils pédagogiques.....	59
d) Bilan des campagnes.....	61
5. Focus sur les voyageurs.....	61
II. 2^{ème} partie : point sur la consommation d'antibiotiques vétérinaires	63
A. <i>Évolution de la consommation en Europe</i>	63
1. Méthode de calcul de consommation et de suivi des antibiotiques vétérinaires.....	63
2. Comment en est-on arrivé là ?.....	66
B. <i>Évolution de la consommation en France</i>	66
1. Répartition d'antibiotiques vétérinaires vendu en fonction de leurs familles.....	68
2. Évolution de l'exposition en fonction de l'espèce.....	69
(1) Classification des antibiotiques vétérinaires utilisés	70
(2) Pourquoi utilise-t-on des antibiotiques dans les élevages ?.....	72
(3) Les dépenses économiques du médicament vétérinaire	73
C. <i>Les résistances bactériennes chez les animaux</i>	73
1. La propagation de la résistance aux antibiotiques.....	74

2.	Antibiotiques critiques.....	76
a)	Le cas des fluoroquinolones et des céphalosporines.....	76
b)	Le cas de la colistine.....	78
3.	Surveillance de l'antibiorésistance pour les bactéries animales.....	78
(1)	Le réseau Résapath.....	78
(2)	Le réseau Salmonella.....	79
D.	Évolution des recommandations.....	79
1.	Plan Ecoantibio numéro 1.....	80
2.	Plan Ecoantibio numéro 2.....	81
3.	La semaine mondiale de sensibilisation au bon usage des antibiotiques.....	82
E.	Comparaison de la consommation homme animal en fonction de la classe d'antibiotique.....	83
III.	Données sur l'impact des pratiques antibiotiques vétérinaires.....	87
A.	Les pratiques exercées par le vétérinaire.....	87
1.	Conditions de prescription.....	87
2.	Diagnostic.....	88
3.	Examens complémentaires.....	88
4.	Critères de choix d'un antibiotique.....	89
5.	Modalités de traitement.....	90
6.	Différentes voies d'administration selon l'animal.....	90
7.	Signification de l'utilisation d'un médicament vétérinaire hors AMM ou validé par l'AMM.....	91
8.	Délivrance.....	91
9.	Traçabilité.....	92
10.	Pharmacovigilance.....	93
B.	Les classes d'antibiotiques en fonction des germes et indications.....	93
C.	Les pratiques commerciales de la consommation d'antibiotiques.....	96
D.	Les différentes conséquences de l'utilisation des antibiotiques.....	97
1.	L'impact des antibiotiques sur les flores commensales.....	97
2.	Impact de l'antibiothérapie sur l'environnement.....	98
a)	Le milieu aquatique.....	98
b)	Le milieu tellurique.....	100
3.	Impact de l'antibiothérapie vétérinaire sur la santé humaine.....	101
(1)	Parcours de l'antibiotique chez l'homme.....	101
(2)	Parcours chez l'animal.....	101
(3)	L'histoire des résidus.....	102
(4)	Passage de l'animal à l'homme.....	103
(5)	Passage de l'homme à l'animal.....	105
IV.	Tous responsables.....	107
A.	Lutte contre l'antibiorésistance.....	107
1.	Les plans nationaux.....	107
2.	Le concept « One health ».....	107
B.	La responsabilité des éleveurs.....	108
1.	En fonction des différentes filières.....	109
(1)	Le groupe des volailles.....	109
(2)	Le groupe des porcins.....	109
(3)	Le groupe des ruminants.....	110
(4)	Le groupe des chiens et chats.....	111
(5)	Le groupe des poissons d'élevage.....	112
(6)	Le groupe équin.....	112
(7)	Le groupe des pigeons.....	113
2.	Les différentes conditions d'élevage.....	114
C.	La responsabilité des professionnels de santé.....	115
1.	Le rôle du pharmacien.....	115
a)	Formation du pharmacien à la médecine vétérinaire.....	115
b)	Conseils du pharmacien dans le milieu vétérinaire.....	116

c)	Exemple de cas de comptoir rencontrés à l'officine.....	116
2.	Le rôle du vétérinaire.....	119
<i>D.</i>	<i>La responsabilité de chacun.....</i>	<i>119</i>
1.	Dans le domaine de l'alimentation	119
2.	En respectant la bonne utilisation	120
3.	En respectant l'hygiène.....	120
4.	En respectant l'environnement.....	121
<i>E.</i>	<i>La responsabilité des acteurs institutionnels</i>	<i>122</i>
1.	Plan politique.....	122
2.	Que savent les français sur la question des antibiotiques ?	122
3.	La situation en 2050 en prévision	123
4.	Le point sur les fluoroquinolones	124
<i>F.</i>	<i>Les pistes de recherches pour lutter contre l'antibiorésistance.....</i>	<i>125</i>
(1)	En développant de nouvelles stratégies.....	125
(2)	En découvrant de nouvelles molécules chez l'homme.....	125
(3)	En explorant la génétique.....	125
<i>G.</i>	<i>Les différentes alternatives / recours aux antibiotiques</i>	<i>126</i>
1.	Les médecines alternatives.....	126
(1)	L'homéopathie	126
(2)	La phytothérapie	127
(3)	L'aromathérapie	127
(4)	La vaccination.....	129
(5)	Tests de diagnostic	129
(6)	Le recours aux probiotiques	129
(7)	La phagothérapie.....	130
<i>H.</i>	<i>Les nouvelles pistes de recherche</i>	<i>130</i>
1.	La méthode Crispr-Cas9	130
2.	Faire du neuf avec du vieux	131
3.	Des algues marines à la rescousse.....	131
4.	Protection de l'environnement.....	132
	Conclusion	135

Liste des figures

Figure 1 : Historique de la découverte des principales classes d'antibiotiques qui seront développés (1)	23
Figure 2 : Mécanisme d'action des différents antibiotiques (2).....	24
Figure 3 : Le calcul de la Dose Définie Journalière pour comparer cette consommation.....	26
Figure 4 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ pour 1000h/jour entre 2000 et 2016 (6).....	27
Figure 5 : Consommation d'antibiotiques en santé humaine en ville en 2016 (7).....	27
Figure 6 : Consommation d'antibiotiques des pays de l'UE de 2000 à 2016.....	28
Figure 7 : Schéma de l'évolution de la consommation d'antibiotiques en santé humaine en ville.....	29
Figure 8 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques par sexe en fonction de l'âge.....	30
Figure 9 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques en fonction du prescripteur	31
Figure 10 : Prescription d'antibiotiques en fonction de l'âge en 2015	31
Figure 11 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques en fonction de leur durée	32
Figure 12 : Consommation d'antibiotiques en ville en fonction de la région en nombre de doses	33
Figure 13 : Répartition en 2016 des antibiotiques en ville en fonction de la classe mesurée en pourcentage	34
Figure 14 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville en fonction de la classe en nombre de DDJ/ 1000h/ jour.....	34
Figure 15 : Les causes de prescription des antibiotiques en ville en pourcentage	35
Figure 16 : Commercialisation et arrêt des antibiotiques : l'évaluation de la situation en 2015	37
Figure 17 : Les anti-SARM du XXIème siècle (10).....	37
Figure 18 : Délai entre leur introduction et l'apparition des résistances.....	39
Figure 19 : Le transfert du matériel génétique d'une bactérie résistante (13)	39
Figure 20 : Les différents mécanismes de transmission (15)	40
Figure 21 : La pression de sélection : des bactéries résistantes peuvent survivre à des concentrations d'antibiotiques qui en tueraient d'autres (16)	41
Figure 22 : Schématisation d'un antibiogramme (20).....	43
Figure 23 : Les mécanismes de résistance aux antibiotiques (22).....	45
Figure 24 : Exemple de boîtes de médicament délivrée aux États Unis (24).....	47
Figure 25 : Évolution en Europe de la proportion des SARM entre 2006 et 2016 (27).....	49
Figure 26 : La propagation de la résistance aux antibiotiques en fonction des pays pour 2 bactéries (30).....	50
Figure 27 : Évolution des principales bactéries résistantes aux antibiotiques.....	51
Figure 28 : Résistance aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération en médecine humaine en Europe en 2013 et 2017 (32)	52
Figure 29 : Les BLSE en France... (34).....	53
Figure 30 : ... et en Europe	53
Figure 31 : Relation entre la consommation d'antibiotiques et niveau de résistance (36)	55
Figure 32 : Les différents axes et les mesures adaptées du plan (38).....	58
Figure 33 : Le nouveau slogan du Ministère de la santé (39)	59
Figure 34 : Plaquette info patient, « les antibios c'est juste quand il le faut » (42).....	60
Figure 35 : Livret d'information destiné aux utilisateurs en Nouvelle Aquitaine (43).....	60
Figure 36 : En 2016, exposition des animaux aux antibiotiques (6)	64
Figure 37 : Le classement des ventes d'antibiotiques vétérinaire en Europe en 2016.....	65
Figure 38 : Évolution du nombre de traitements par espèce (ALEA) en 10 ans.....	67
Figure 39 : Répartition des ventes entre les différentes espèces en tonnage de poids vif traité et	

en indicateur d'exposition ALEA en 2018 (120).....	67
Figure 40 : Répartition par famille d'antibiotiques toutes espèces confondues (52)	68
Figure 41 : Évolution de l'exposition aux antibiotiques par espèce animale (52).....	69
Figure 42 : Cycle de la propagation de la résistance aux antibiotiques (58).....	75
Figure 43 : Le cycle de dissémination des antibiotiques dans l'environnement.....	75
Figure 44 : Vente de fluoroquinolones, cephalosporines toutes espèces confondues et par espèce	77
Figure 45 : Logo du plan Ecoantibio 1	80
Figure 46 : Logo du plan Ecoantibio 2	82
Figure 47 : Comparaison de la consommation d'antibiotique et de l'antibiorésistance chez l'animal	84
Figure 48 : Comparaison Homme animal par famille d'antibiotique	85
Figure 49 : Mieux utiliser les antibiotiques	87
Figure 50 : Évolution du nombre d'antibiogramme par filière	89
Figure 51 : Diagramme décisionnel de traitement des infections urinaires chez les truies.....	90
Figure 52 : Registre d'élevage.....	93
Figure 53 : Voies d'introduction dans l'environnement des résidus de médicaments.....	100
Figure 54 : Limites Maximales de Résidus (LMR) chez les poissons d'élevage en fonction des familles d'antibiotiques.....	103
Figure 55 : Mécanisme de transmission de résistance de l'animal à homme	104
Figure 56 : Voies de transmission entre l'environnement, homme, animal	106
Figure 57 : Logo « One health », interaction entre la santé humaine, animale et l'environnement.....	107
Figure 58 : La nébulisation équine	113
Figure 59 : La ferme des 1000 vaches.....	114
Figure 60 : Élevage des 18000 volailles.....	114
Figure 61 : Différences entre les élevages.....	115
Figure 62 : Le cycle qui entretient l'antibiorésistance	121
Figure 63 : La connaissance des français sur les antibiotiques	123
Figure 64 : Leur connaissance sur l'antibiorésistance	123
Figure 65 : Prévisions pour 2050 des décès attribuables à la résistance	124
Figure 66 : Représentation du fonctionnement d'une zone enherbée	132

Liste des abréviations :

- BLSE : Béta Lactamase à Spectre Étendu
- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
- CMB : Concentration Minimale Bactéricide
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- CNAMTS : Caisse Nationale Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- IMS Health : Entreprise américaine proposant des études de conseil pour les industries du médicament et les acteurs de la santé.
- BMR : Bactérie Multirésistante
- BHR : Bactérie Hautement Résistante
- InVS : Institut national de Veille Sanitaire
- ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control : Centre européen de Prévention et de Contrôle des Maladies
- EARSS : European Antimicrobial Resistance Surveillance System : Système Européen de Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens
- SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline
- ERG : Entérocoque Résistant aux glycopeptides
- EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénémases
- ESVAC : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
- ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials
- OIE : Organisation Mondiale de la santé animale
- FAO : Organisation des Nations Unies pour alimentation et agriculture
- CIS : Comité Interministériel pour la Santé
- ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- LMR : Limite Maximale de résidus
- UEMC : Unité d'Évaluation des Médicaments Chimiques
- ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
- AmpC : Céphalosporine plasmidique
- ARS : Agence Régionale de Santé
- INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
- CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

Introduction

Indispensables et précieux, les antibiotiques ont révolutionné l'histoire de la médecine et ont permis de soigner les infections bactériennes mortelles qui sévissaient dans le monde. De ce fait, les antibiotiques ont occupé une place de plus en plus importante dans les thérapeutiques humaines mais aussi animales, ce qui a conduit à l'émergence de résistances bactériennes, plus scientifiquement appelées antibiorésistance qui se propagent dans l'environnement ou par la chaîne alimentaire.

Au cours des cinquante dernières années, à l'échelle mondiale, plus d'un million de tonnes d'antibiotiques ont été libéré dans la biosphère, on estime à 50% environ ceux qui sont destinés à des fins vétérinaires.

Dans un premier temps, nous ferons donc le point sur la consommation d'antibiotiques en médecine vétérinaire, ensuite nous évoquerons les différentes pratiques antibiotiques vétérinaires, en nous focalisant sur leurs utilisations concernant les animaux de compagnie, les animaux d'élevage et d'aquaculture. L'usage vétérinaire contribue donc à la pression sélective ce qui a poussé les pouvoirs publics à établir des plans depuis plusieurs décennies pour responsabiliser ces consommations que ce soit au niveau national, européen ou mondial.

Puis dans un deuxième temps, les hommes et les animaux interagissant entre eux, nous étudierons leur capacité d'échanges génétiques entre les différentes flores bactériennes, ces mêmes gènes de résistance ayant été retrouvés chez les hommes et chez les animaux, ce qui pose évidemment des problèmes de santé publique. La limitation de sa diffusion impose une prévention globale, le respect du bon usage de l'antibiotique.

Enfin, étant tous responsables face à ce fléau, les professionnels de santé, les patients, les laboratoires, les pouvoirs publics..., nous tenterons de présenter des pistes potentielles en répondant à la question : Comment s'impliquer pour s'améliorer ?

Comment le pharmacien peut-il, à son niveau, agir pour être un verrou efficace ?

Nous essayerons donc de répondre à cette problématique. Tout en sachant que si rien n'est entrepris, l'antibiorésistance deviendra l'une des principales causes de mortalité.

Le but de ce travail est de mieux comprendre les moyens mis en œuvre pour limiter cette diffusion de résistance inter-espèces et justifiant la nécessaire implication des professionnels de santé dans la pharmacie.

I. 1^{ère} partie : Point sur la consommation d'antibiotique en pratique humaine en ville

A. Généralités

1. Historique

La découverte est datée de 1928 par Alexander Fleming de manière fortuite, même si bien des siècles auparavant, des paysans européens ou des cavaliers arabes prélevaient des moisissures sur le pain ou le harnais des chevaux pour contrer l'infection des plaies, ces médicaments possèdent des propriétés antibactériennes ce qui leur permettent d'être indispensables.

En 1939, Florey et Chain reprennent ses travaux et parviennent à produire la pénicilline à grande échelle, c'est l'élaboration du premier antibiotique.

Cette dernière sera utilisée à partir de 1943 pendant la guerre pour combattre les pneumonies, méningites, syphilis, septicémies qui autrefois étaient fatales et étaient la première cause de mortalité avant cette période. En 1945, l'équipe constituée de Fleming, Florey et Chain recevra pour ces travaux le prix Nobel.

Cette découverte a permis un progrès thérapeutique fondamental. Les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie de plusieurs années au XX^{ème} siècle.

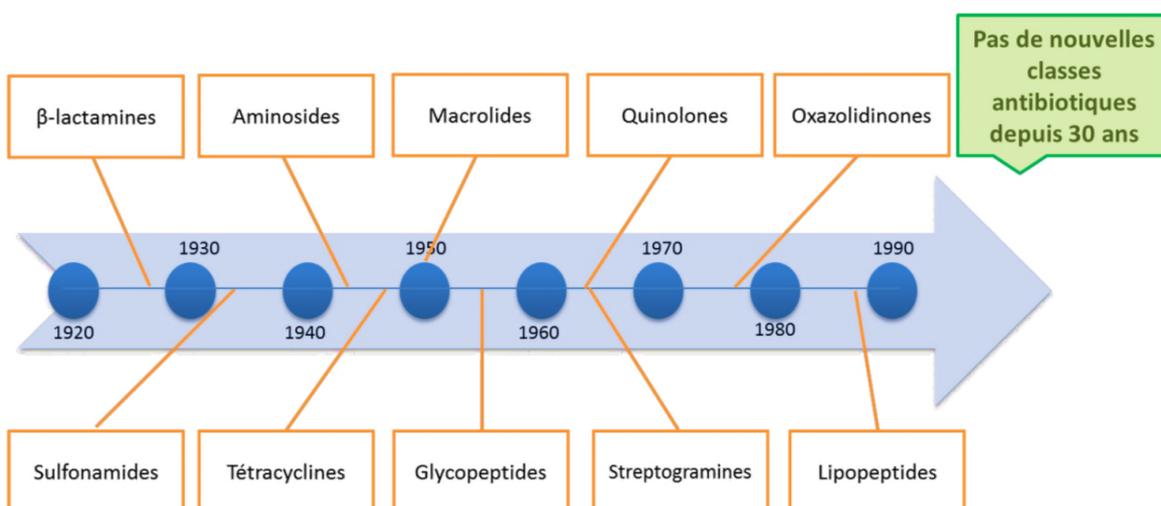


Figure 1 : Historique de la découverte des principales classes d'antibiotiques qui seront développés (1)

2. Définition

Les antibiotiques (du grec *anti* signifiant contre et *biotikos* concernant la vie) peuvent provenir de substances naturelles en étant fabriqués par des micro-organismes. On peut citer les bêta lactamines, aminoglycosides, tétracyclines, macrolides. Ils peuvent également provenir de substances chimiques ou synthétiques comme les sulfamides et les quinolones. Ces substances ont une action sur les micro-organismes, les bactéries. Lorsque ces molécules arrivent à les tuer en agissant sur la paroi, l'ADN, la membrane, la synthèse de protéine, elles sont bactéricides. Elles peuvent aussi se limiter à empêcher leur prolifération : elles sont dites bactériostatiques.

En fonction de leur spectre d'activité, 2 choix s'imposent à nous :

- Le traitement probabiliste consiste en l'administration sans connaître exactement la bactérie en cause ni la sensibilité à l'antibiotique. Dans ce cas, un antibiotique à « large spectre » sera utilisé. Le choix sera effectué selon la bactérie la plus probable avec notamment un risque de toxicité ou allergique le plus bas possible.
- Le traitement documenté consiste en l'administration d'un antibiotique après avoir déterminé la sensibilité de ce micro-organisme vis à vis de l'antibiotique. Pour cela, on isolera auparavant la bactérie en question. Celui-ci sera appliqué en première intention ou après le traitement probabiliste.

3. Leur mode d'action

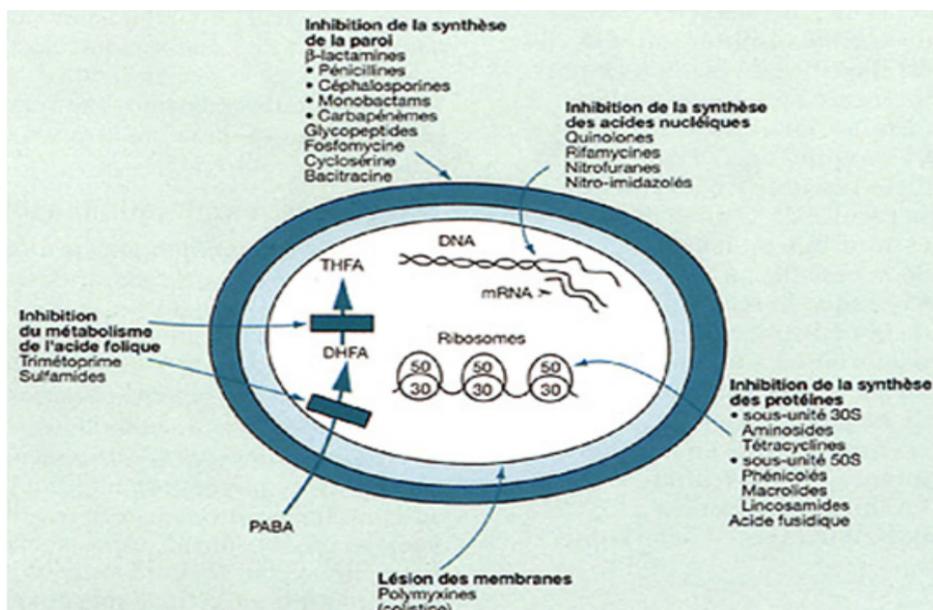


Figure 2: Mécanisme d'action des différents antibiotiques (2)

Ils agissent sur

- La paroi bactérienne : ils bloquent la synthèse de la paroi composée de peptidoglycane avec un réseau d'acides aminés et de polysaccharides formés par la N-acétylglucosamine et N-acétylmuramique. Cela empêchera la formation de nouvelles bactéries et peut entraîner la destruction de celles existantes. Plusieurs familles ciblent la paroi bactérienne à différents endroits.
 - ° On trouvera les inhibiteurs de la transpeptidase comme les pénicillines (M, A, carboxypénicilline, uréidopénicilline, amidopénicilline, carbapénème) mais aussi les céphalosporines
 - ° Les inhibiteurs de la polymérisation de peptidoglycane représenté par la famille des glycopeptides
 - ° La fosfomycine quant à elle inhibe la formation d'acide N-acétyl muramique

- La membrane cellulaire : ils permettent de s'insérer parmi les phospholipides de la membrane externe. Cela perturbe la perméabilité membranaire qui augmente anormalement. Les substances hydrosolubles se diffusent hors de la bactérie ce qui entraîne sa destruction. Les polymyxines sont concernées par ce processus et présenteront une toxicité lors de leur administration.

- L'ADN :
 - ° Ils vont se fixer sur L'ADN et empêcher l'action de l'ADN polymérase en inhibant la réplication de l'ADN, indispensables à la formation de nouvelles bactéries notamment présent chez les quinolones : les fluoroquinolones.
 - ° L'antibiotique est un analogue structurel d'une molécule précurseur des bases entrant dans la composition des acides nucléiques. La bactérie va l'insérer dans son métabolisme mais les différences de structure entre l'antibiotique et le précurseur vont entraîner le blocage des voies métaboliques, la cellule ne pouvant plus synthétiser les acides nucléiques. Les sulfamides agissent de cette manière.

- L'ARN :

Les antibiotiques comme la rifamycine et la rifabutine se lient à l'ARN polymérase et bloquent la formation de l'ARN messager.

- La synthèse protéique.

En décodant l'information contenue dans l'ARN messager, les ribosomes, organites présents dans la cellule, synthétiseront des protéines. Ces antibiotiques agissent au niveau des ribosomes et interfèrent donc avec la synthèse protéique bactérienne. On aura plusieurs familles qui agiront sur les ribosomes. Cela concerne le mode d'action des tétracyclines ainsi que les macrolides.

- ° Les aminosides provoquent des erreurs de décodage.
- ° Les macrolides, lincosamides, synergistines inhibent l'élongation par le site P.
- ° Les phénicolés inhibent l'activité de la peptidyl transférase.
- ° Les cyclines inhibent la fixation de l'ARN de transfert.

- L'inhibition du métabolisme de l'acide folique

On retrouve le trimethoprim qui appartient à la famille des diaminopyrimidines

B. Évolution de la consommation en Europe

1. Méthode de calcul de la consommation antibiotiques chez les humains

La DDJ (Dose Définie Journalière) est une unité définie par l'OMS utilisée pour la comparaison de la consommation de médicaments entre différentes populations. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale d'un principe actif. (5)

$$\text{NOMBRE DE DDJ/1000 JH} = \frac{\text{NOMBRE DE DDJ}}{\text{NOMBRE DE JOURNEES D'HOSPITALISATION}} \times 1000$$

Figure 3 : *Le calcul de la Dose Définie Journalière pour comparer cette consommation*

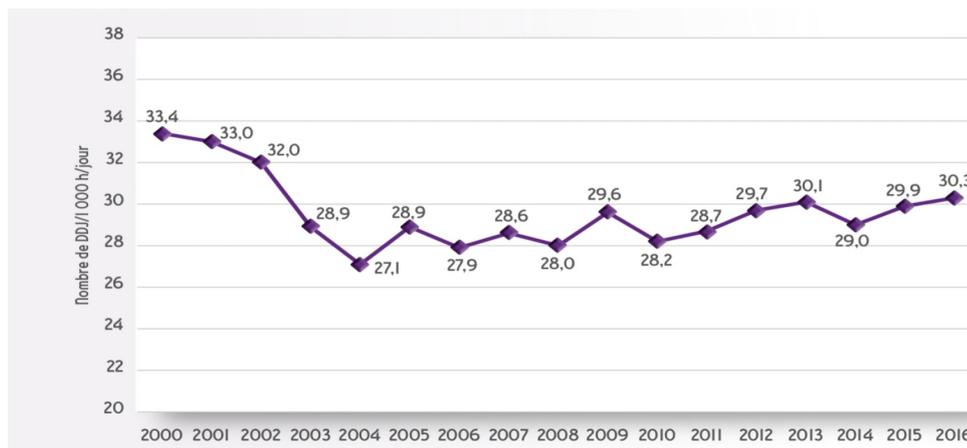


Figure 4: Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ pour 1000h/jour entre 2000 et 2016 (6)

En ville, selon les données de l'ANSM, la consommation DDJ/1000h/ jour atteint en 2016 le niveau de 30,3 DDJ/ 1000h/jour.

2. Les chiffres

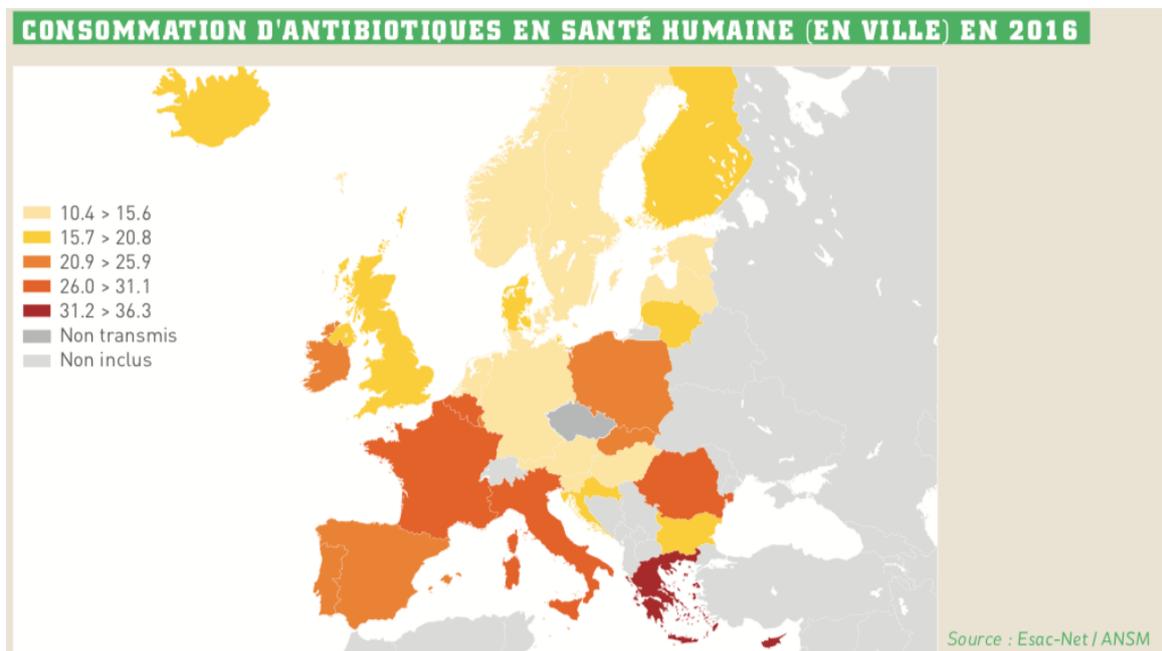


Figure 5: Consommation d'antibiotiques en santé humaine en ville en 2016 (7)

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

- les pays du nord : faibles consommateurs d'antibiotiques,
- les pays de l'est : consommateurs modéré d'antibiotiques,

- les pays du bassin méditerranéen : gros consommateurs d'antibiotiques.

Concernant la consommation de ville, la France se situe parmi les pays gros consommateurs d'antibiotiques.

En 2017, le Centre Européen de prévention et de contrôle des maladies a publié les données de consommation de 2016.

La consommation moyenne des pays de l'Union européenne était de 21,9 DDJ/1000h/jour concernant le secteur de la ville. Avec 30,3 DDJ/1000h/jour, la France restait très au-dessus de la moyenne européenne et se situait au 3ème rang des pays les plus consommateurs derrière la Grèce (36,3 DDJ/1000h/jour) et Chypre (33,0), ce qui fait de la France un très mauvais élève de l'Europe.

Pays	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014	2015	2016
Allemagne	13,6	12,7	13,0	13,6	14,5	14,9	14,9	14,6	14,3	14,1
Belgique	25,3	23,8	22,7	24,2	27,7	28,4	29,8	28,4	29,3	27,5
Bulgarie	20,2	17,3	16,4	18,1	20,6	18,2	18,5	21,2	21,4	19,8
Chypre	n.d.	n.d.	n.d.	31,9	33,7	31	29,7	26,1	31,1	33,0
Espagne	19,0	18,0	18,5	18,7	19,7	20,3	20,9	21,6	22,2	23,0
France	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	29,0	29,9	30,3
Grèce	31,7	32,8	33,0	41,1	45,2	39,4	31,9	34,0	36,1	36,3
Italie	24,0	24,3	24,8	26,7	28,5	27,4	27,6	27,8	27,5	26,9
Pays-Bas	9,8	9,8	9,7	10,8	11,2	11,2	11,3	10,6	10,7	10,4
Pologne	22,6	21,4	19,1	n.d.	20,7	21	19,8	22,8	26,2	24,0
Royaume-Uni	14,3	14,8	15,0	15,3	17,0	18,6	20,1	20,9	20,1	19,6
Suède	15,5	15,2	14,5	15,3	14,6	14,2	14,1	13,0	12,3	12,0

Figure 6 : *Consommation d'antibiotiques des pays de l'UE de 2000 à 2016*

3. La cause

Les médecins prescrivent trois fois plus d'antibiotiques que leurs confrères du nord de l'Europe, alors que l'épidémiologie des maladies infectieuses est comparable même si les habitants des pays du nord de l'Europe les consultent moins fréquemment pour les infections respiratoires bénignes. La différence de comportement des patients n'explique pas la différence de

prescriptions d'antibiotiques.

En France, ces infections sont étiquetées comme "bronchite" et reçoivent un antibiotique dans 96% des cas.

Dans les pays nordiques, elles sont nommées « rhume » ou « grippe » et ne sont pas traitées par antibiotiques.

Les médecins généralistes subissent sans doute une forte pression des patients et de l'industrie, mais l'utilisation d'outils décisionnels peut fortement optimiser les pratiques.

Par exemple, la technique de prescription différée permet à elle seule de réduire les prescriptions de moitié. Les récentes campagnes de la CNAMTS (Caisse Nationale Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) ont permis une diminution perceptible de la consommation d'antibiotiques.

Il est souhaitable que médecins et patients poursuivent leurs efforts sous peine d'être démunis d'antibiotiques efficaces dans quelques années.

4. Le cas de la France

Comme énoncé précédemment, la France se situe parmi les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe même si elle n'occupe pas le premier rang. (8)

Cependant, leur consommation a globalement diminué de 11% entre 2000 et 2015.

Cela n'a pas empêché le retour à la hausse depuis 2015 montré par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

En 2015, il a été vendu en France 786 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine. Chaque seconde, on en consomme 4,55 boîtes, cela représente 143,5 millions de boîtes par an.

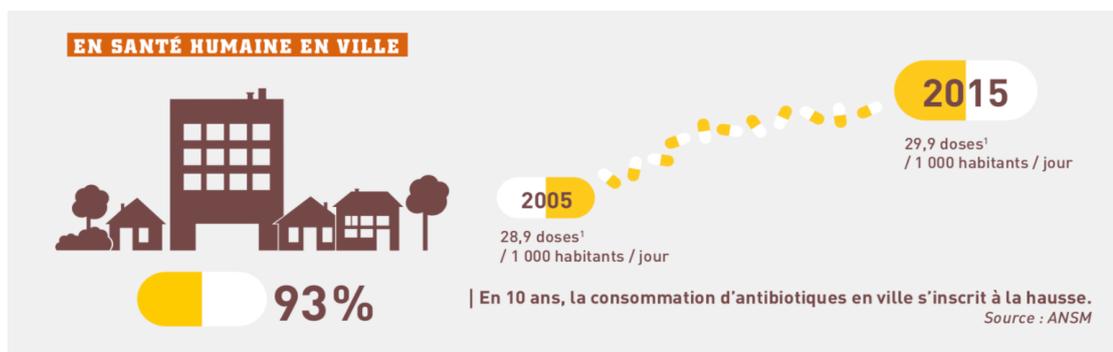


Figure 7 : Schéma de l'évolution de la consommation d'antibiotiques en santé humaine en ville

En santé humaine, 93 % d'antibiotiques sont consommés en médecine de ville.

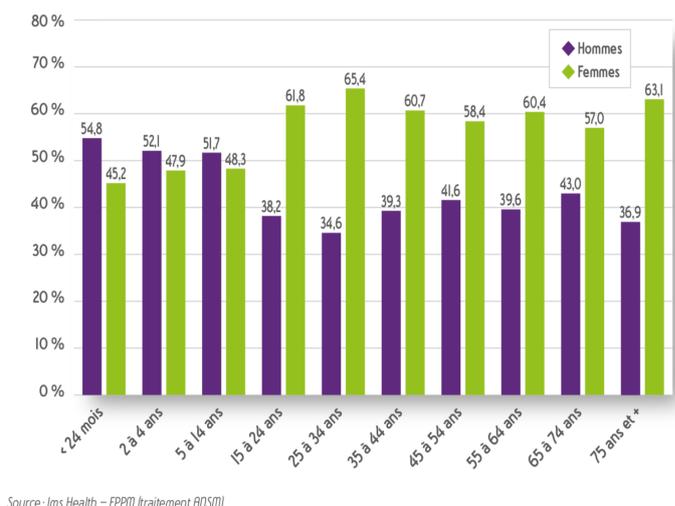


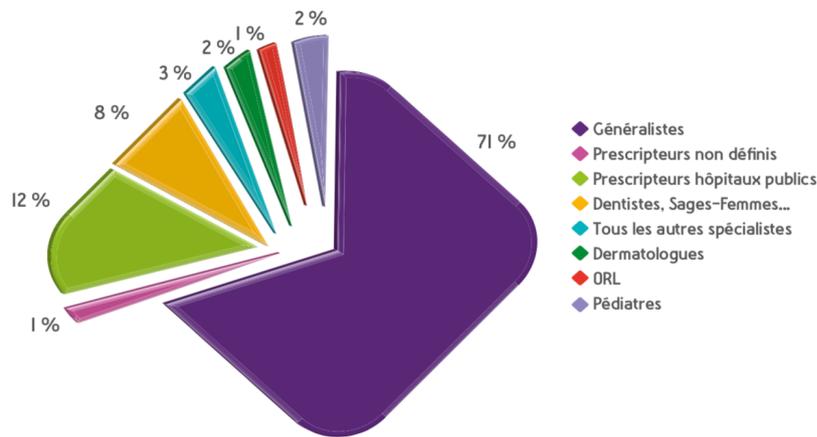
Figure 8 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques par sexe en fonction de l'âge

(1) Selon l'âge des patients et le sexe

La prescription d'antibiotiques augmente en fonction de l'âge.

Les femmes représentent 57,3% des patients les utilisant. Chez les 15-34, elles creusent l'écart par rapport aux hommes car elles sont frappées par la cystite due à des raisons anatomiques principalement. Cela touche plus de 50% d'entre elles et ce plusieurs fois au cours de leur vie. La différence tend à se stabiliser. A l'inverse, le niveau d'utilisation par les hommes augmente après 55 ans et ne cesse de progresser ensuite.

Un des facteurs expliquant ce phénomène est celui de l'espérance de vie supérieure chez la femme car au-delà de 64 ans, cette population s'élève à 59 %.

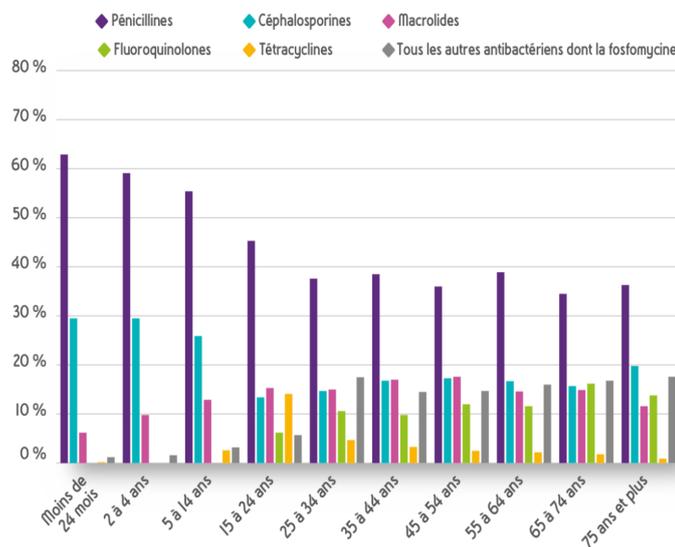


Source : Open Medic (Traitement ANSM)

Figure 9: Répartition des prescriptions d'antibiotiques en fonction du prescripteur

Ces prescriptions sont réalisées par un médecin généraliste en ville dans 71% des cas. On constate que parmi celles-ci, 11% ont une origine hospitalière.

La figure représente la consommation d'antibiotiques par tranche d'âge en fonction des principales classes.



Source : Ims Health - EPPM (traitement ANSM)

Figure 10: Prescription d'antibiotiques en fonction de l'âge en 2015

Les bêta lactamines occupent plus du tiers de prescriptions quel que soit l'âge. Les autres familles d'antibiotiques varient selon l'âge des patients.

Entre 15 et 24 ans, on remarque que l'utilisation de tétracyclines est très représentative par

rapport aux autres tranches d'âge notamment à cause de la doxycycline administrée pour le traitement de l'acné à cette période de la vie.

Cependant, on constate un effet inverse pour l'utilisation de fluoroquinolones lors des infections urinaires, gynécologiques ou de la prostate. Il y a donc une augmentation de ces dernières avec l'âge des patients.

Finalement, on distingue que les céphalosporines sont très prescrites chez les enfants puis cela diminue avec l'âge et ce taux ré-augmente chez les personnes de plus de 75 ans.

Elle se caractérise par :

- un usage important de pénicilline et notamment l'association d'amoxicilline-acide clavulanique
- une diminution des quinolones
- une disparité de consommation entre les régions
- une durée moyenne de prescription de 9,2 jours

(2) Selon la durée de prescription

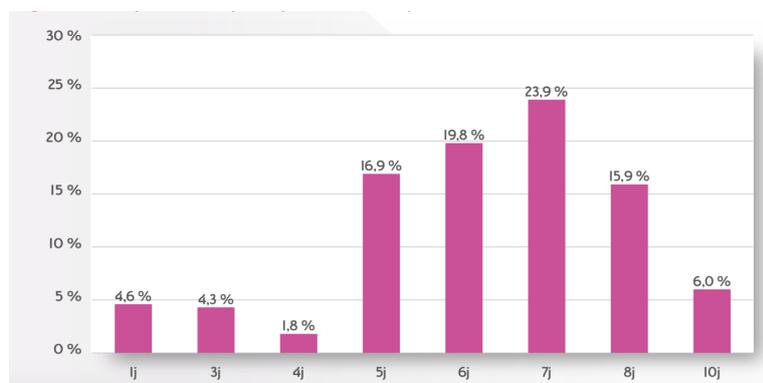


Figure 11 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques en fonction de leur durée

Selon l'ImS Health, la durée de prescription des antibiotiques varie de 5 à 8 jours en 2015. Cependant, pour certaines situations, il peut arriver qu'ils soient prescrits pour une période plus longue dans le cas des prostatites aiguës, tuberculose ou même plus courte c'est notamment le cas lors des cystites simples où la prise unique de fosfomycine est alors nécessaire.

(3) Selon les disparités géographiques

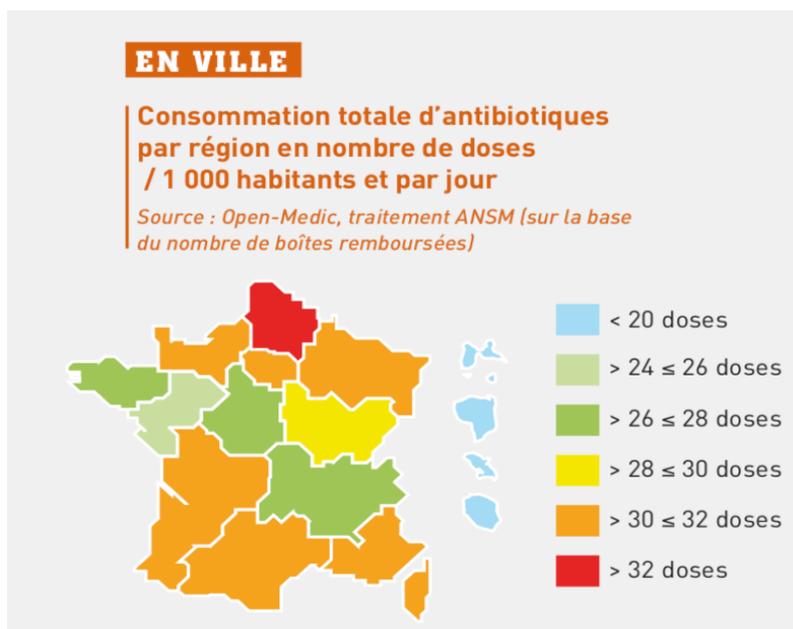


Figure 12: Consommation d'antibiotiques en ville en fonction de la région en nombre de doses

La répartition de la consommation d'antibiotiques en ville fait apparaître d'importantes disparités régionales. Si on exclut les départements d'Outre-mer dont le niveau de consommation est inférieur de 28% à celui de l'ensemble des départements métropolitains, les régions du nord de la France sont celles où la consommation est la plus élevée tandis que les régions pays de la Loire et Rhône Alpes se caractérisent par un niveau de consommation plus modéré.

(4) Selon la classe de l'antibiotique

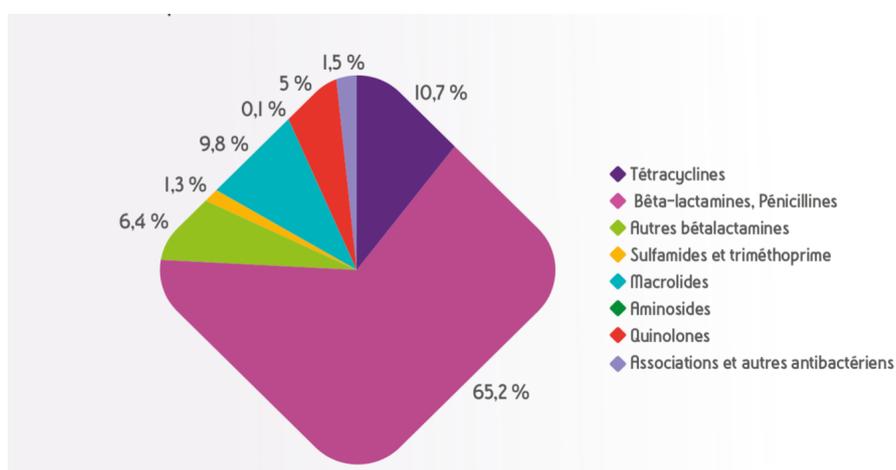


Figure 13 : Répartition en 2016 des antibiotiques en ville en fonction de la classe mesurée en pourcentage

Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	2014	2015	2016
JOIA – Tétracyclines	3,3	3,4	3,5	3,3	3,4	3,2	3,3	3,4	3,0	3,3	3,2
JOIC – Bêta-lactamines, Pénicillines	16,3	16,3	12,8	14,6	14,7	15,6	17,4	18,4	18,0	18,8	19,8
dont JOICA – Pénicillines à large spectre	10,9	9,1	7,0	8,0	8,2	8,5	9,7	10,7	10,4	11,3	12,2
dont JOICR – Association de pénicillines	4,7	6,4	5,2	6,1	6,0	6,6	7,3	7,3	7,2	7,2	7,2
JOID – Autres bêtalactamines	4,6	3,7	3,1	2,8	2,5	2,7	2,4	2,2	2,1	2,1	1,9
dont JOIDB – Céphalosporines de 1 ^{er} génération	1,3	0,6	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
dont JOIDC – Céphalosporines de 2 ^e génération	1,7	1,4	1,3	1,0	0,8	0,8	0,7	0,6	0,5	0,5	0,4
dont JOIDD et JOIDE – Céphalosporines de 3 ^e & 4 ^e gén.	1,6	1,7	1,5	1,6	1,7	1,8	1,7	1,6	1,5	1,6	1,5
JOIE – Sulfamides et triméthoprim	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,5	0,4	0,4
JOIF – Macrolides	6,0	5,2	4,3	3,9	4,1	3,8	3,7	3,5	3,2	3,2	3,0
JOIG – Aminosides	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,05	0,04	0,03	0,04	0,0	0,0
JOIM – Quinolones	2,1	2,1	2,1	2,2	2,1	2,0	1,9	1,8	1,7	1,6	1,5
JOIR+JOIX – Associations et autres antibactériens	0,5	0,8	0,9	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5
Total (nombre DDJ/1 000 h/jour)	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	30,1	29,0	29,9	30,3

Figure 14 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville en fonction de la classe en nombre de DDJ/ 1000h/ jour

D'après le schéma, près de deux tiers de la consommation provient des bêta-lactamines, pénicillines soit 65,2% de la consommation totale d'antibiotiques en ville. Une des causes est que l'amoxicilline possède un spectre élargi c'est à dire qu'elle peut être utilisée contre de nombreux germes et donc un grand nombre d'infections. Parmi cette classe, nous retrouvons également l'association amoxicilline/ acide clavulanique.

De plus, les autres familles les plus utilisées sont les tétracyclines, macrolides, les autres bêta lactamines tels que les cephalosporines...

(5) Selon les pathologies

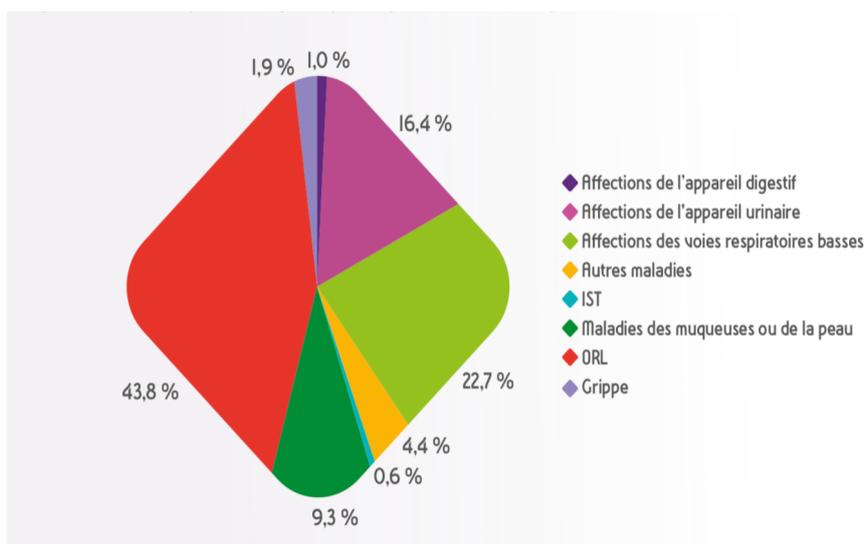


Figure 15 : Les causes de prescription des antibiotiques en ville en pourcentage

Selon le document ci-dessus, les affections ORL et celles des voies respiratoires basses étaient, en ville, à l'origine de deux prescriptions sur trois en 2016. Les affections de l'appareil urinaire (16,4%) ainsi que les maladies des muqueuses et de la peau (9,3%) constituent par la suite les motifs de prescription les plus fréquents.

(6) La situation en novembre 2019

(9) D'après les données de l'Anses et l'assurance maladie, en 2018 on a dénombré 728 tonnes d'antibiotiques qui ont été délivrées en médecine humaine. Ce qui représente 93% des antibiotiques dispensés en ville. En 2018, la consommation d'antibiotiques a été calculé à 23,5 doses pour 1000 habitants alors que 10 ans auparavant cette dernière était de 24,1. Concernant la tranche d'âge de 16 à 65 ans, le nombre de prescriptions a diminué. Néanmoins, depuis l'année dernière, chez les enfants, les médecins généralistes ont réduit leur prescription de céphalosporines de 3ème ou 4ème génération de 2,9%.

5. Les nouvelles molécules disponibles

Depuis le début des années 2000, le nombre d'antibiotiques disponibles en France a diminué de 20%. Cette baisse s'explique par l'arrêt de commercialisation de certains antibiotiques car l'ANSM, l'Agence Nationale de Santé du Médicament a conclu en l'inefficacité de certaines

molécules sur les virus notamment comme la fusafungine, bacitracine, gramicidine...

Dans certains cas, le rapport bénéfices/risques était jugé défavorable.

Les investissements massifs de l'industrie dans la recherche de nouvelles molécules et leur développement ne sont plus à l'ordre du jour. Cela n'est pas dû à un arrêt brutal de la recherche mais les chercheurs se sont plutôt orientés vers des méthodes de criblages moléculaires performantes, ce qui n'a pas eu l'effet escompté.

De même, la recherche de ces molécules est considérée comme peu rentable car les traitements ne sont prescrits que pour quelques jours alors que certains sont utilisés sur du long court comme pour les maladies cardiaques, SIDA, vieillissement mais aussi la présence de résistances qui n'assure pas le retour sur investissement.

De ce fait, depuis le début du XXIème siècle, uniquement une dizaine d'antibiotiques seulement ont été découvertes pour pallier ce manque comme sur la figure présente ci-dessous.

Sur les trois dernières années, il y a eu l'apparition de :

- deux nouveaux glycopeptides : l'oritavancine, la dalbavancine.
- du tédizolide appartenant à la famille de l'oxazolidinone.
- une nouvelle céphalosporine : le ceftobirprole médocaril.
- deux céphalosporines associées à des inhibiteurs enzymatiques : la caftazidime-avibactam et la ceftolozane-tazobactam.

Les substances antibiotiques : bilan 2000-2015

Substance(s) active(s)	Classe ATC	Commercialisé depuis :	Arrêt de commercialisation en France en :
Linézolide	Autres antibactériens	2001	
Démédocycline	Tétracycline	2002	
Méropénem	Carbapénems	2002	
Télithromycine	Macrolides	2002	
Moxifloxacine	Fluoroquinolone	2002	
Ertapénem	Carbapénème	2004	
Tigécycline	Tétracycline	2006	
Daptomycine	Autres antibactériens	2007	
Doripénem	Carbapénème	2009	
Ceftaroline fosamil	Autres céphalosporines et pénèmes	2013	
Ceftoprole médocaril	Céphalosporine	2014	
Témocilline	Pénicillines à large spectre	2015	
Amphotéricine B/Tétracycline	Tétracycline		2000
Oxytétracycline en association	Tétracycline		2000
Sulfadiazine et triméthoprime	Associations de sulfamides et de triméthoprime		2000
Xibornol	Autres antibactériens		2000
Tétracycline	Tétracycline		2001
Subactam	Inhibiteurs de bêta-lactamases		2001
Céfopérazone	Céphalosporine		2001
Dibécacine	Autres aminosides		2001
Sparfloxacine	Fluoroquinolones		2001
Rosoxacine	Autres quinolones		2001
Oxytétracycline	Tétracycline		2002
Ceftizoxime	Céphalosporine		2002
Céfotétan	Céphalosporine		2004
Triméthoprime	Triméthoprime et dérivés		2004
Clofoctol	Autres antibactériens		2004
Isépamicine	Autres aminosides		2005
Nalidixique acide	Autres quinolones		2005
Bacampicilline	Pénicillines à large spectre		2006
Nitroxoline	Autres antibactériens		2006
Pivampicilline	Pénicillines à large spectre		2007
Céfapirine	Céphalosporine		2007
Céfalotine	Céphalosporine		2008
Cefsulodine	Céphalosporine		2008
Bénéthamine pénicilline	Pénicillines à large spectre		2008
Mézlocilline	Pénicillines à large spectre		2009
Dirithromycine	Macrolides		2009
Démédocycline	Tétracycline		2010
Cefpirome base	Céphalosporine		2010
Quinupristine/dalfopristine	Stepogramine		2011
Streptomycine	Aminoside		2012
Cefatrizine	Céphalosporine		2012
Nétilmicine	Autres aminosides		2013
Doripénem	Carbapénème		2015
Spectinomycine	Autres antibactériens		2015

Figure 16: Commercialisation et arrêt des antibiotiques : l'évaluation de la situation en 2015

Les anti-SARM du XXIème siècle

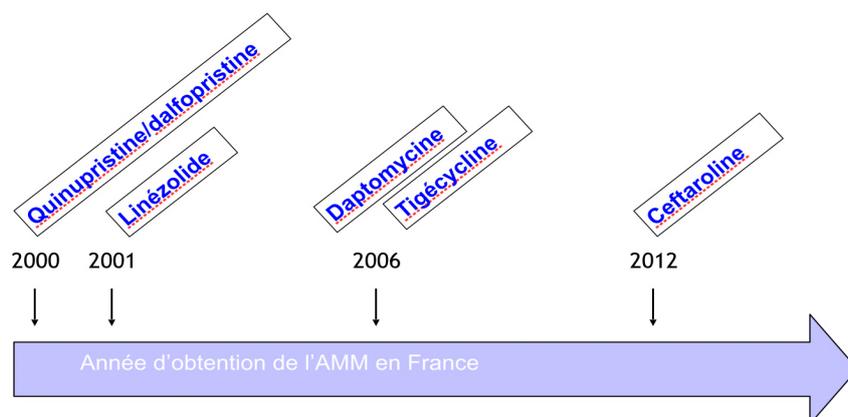


Figure 17 : Les anti-SARM du XXIème siècle (10)

Dans le courant du dernier siècle, les antibiotiques ont radicalement transformé la façon de traiter les infections. Ils sont un outil essentiel en médecine moderne, mais malheureusement leur utilisation massive et répétée a causé l'émergence de bactéries résistantes.

C. *Évolution des résistances*

1. **Qu'est-ce que l'antibiorésistance ?**

L'existence de souches résistantes est connue depuis la découverte des antibiotiques.

Cependant, dès les années 1940, des antibiorésistances ont été identifiées mais, comme de nouveaux antibiotiques étaient régulièrement découverts, l'antibiorésistance n'a pas dans un premier temps attiré l'attention.

L'antibiorésistance est définie comme la résistance des bactéries aux antibiotiques c'est à dire qu'en présence d'antibiotiques, les micro-organismes pourront survivre et se développer. (11)

Ce phénomène est quelque chose de naturel. Ils exerceront un mécanisme de défense vis à vis de l'antibiotique. Ces bactéries qui étaient sensibles autrefois ne le sont plus, de ce fait, la multiplication n'est plus arrêtée.

Le tableau ci-dessous indique les dates d'introduction des grandes familles d'antibiotiques et les dates d'apparition des premières résistances. Nous constatons que peu de temps après la découverte de chaque antibiotique apparaissent les premières résistances.

Antibiotique	Année de commercialisation	Année d'apparition des résistances
Pénicilline	1943	1940
Streptomycine	1947	1947
Tétracycline	1952	1953
Méticilline	1960	1961
Gentamycine	1967	1969
Vancomycine	1972	1987
Céfotaxime	1981	1981

Figure 18 : Délai entre leur introduction et l'apparition des résistances

Bien d'autres molécules seront alors découvertes chez les bactéries ou les champignons et largement utilisées contre les maladies infectieuses bactériennes. Les scientifiques ont répertorié plus de dix mille molécules antibiotiques mais une centaine seulement sont utilisées en médecine.

Le but de ce traitement étant d'aider le système immunitaire à lutter contre les bactéries responsables de maladies.

Aujourd'hui elles représentent uniquement 2% de la mortalité en France.

2. Comment est-elle apparue ?

Cependant, de nos jours avec leur utilisation intensive et répétée en médecine humaine, animale et pas forcément à bon escient, certaines bactéries résistent de plus en plus aux antibiotiques et les infections deviennent de plus en plus difficiles à traiter. (12)

La plupart des antibiotiques étant issus de la nature, certaines bactéries ont déjà acquis des résistances avant même d'y avoir été exposé, la résistance est présentée d'emblée dans toutes les bactéries de la même espèce, c'est la résistance naturelle ou innée.

Cette dernière peut se propager à d'autres espèces puisque le matériel génétique d'une bactérie peut facilement passer de l'une à l'autre même si elles appartiennent à différentes espèces.

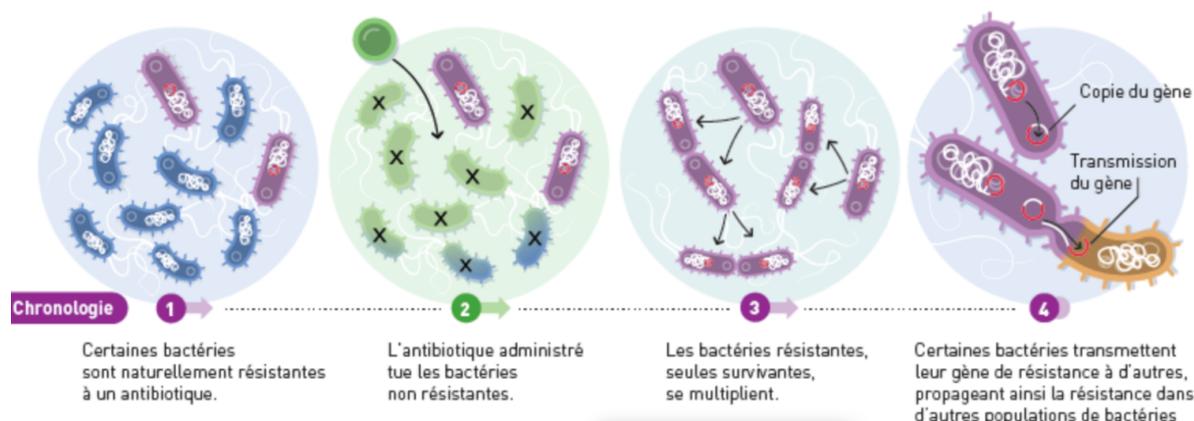


Figure 19: Le transfert du matériel génétique d'une bactérie résistante (13)

Inversement, d'autres peuvent être résistantes à la suite de l'exposition de la bactérie à

l'antibiotique ce qui induit alors une mutation ou une acquisition de certains de leurs gènes concernant les chromosomes ou des éléments mobiles tels que les plasmides bactériens, transposons ou intégrons.

Les plasmides portent l'information génétique et permettent le transfert par conjugaison, transduction ou transformation étant des mécanismes de transferts horizontaux, c'est ce que l'on appelle la transmission comme explicité sur la figure ci-dessous.

Tout d'abord, la conjugaison, qui est le phénomène principal, transfère une partie de l'ADN mais qui correspond à de nombreuses informations génétiques entre deux bactéries appartenant à la même espèce sous la forme d'un plasmide.

Ensuite, on a la transduction qui permet le transfert d'un fragment d'ADN étranger à une bactérie via un bactériophage comme par exemple.

Enfin, on a la transformation qui intègre un fragment d'ADN étranger à une bactérie suite à la lyse d'une autre bactérie. (14)

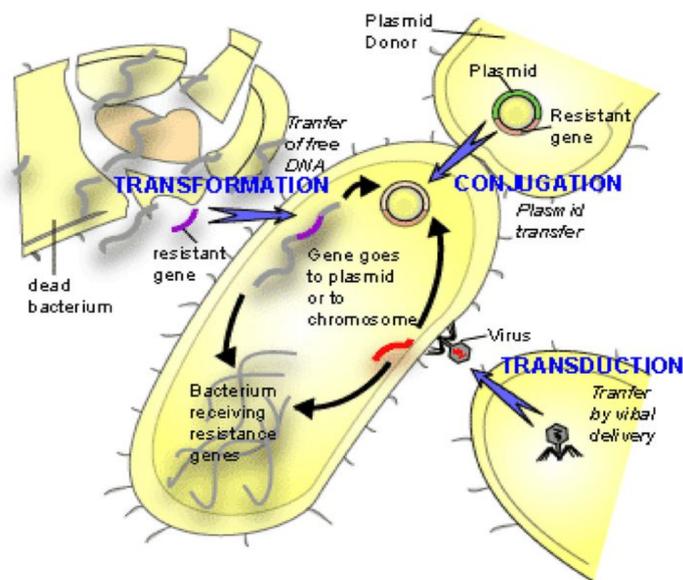


Figure 20: Les différents mécanismes de transmission (15)

Ces derniers peuvent être échangés entre les bactéries de la même espèce ou non.

Les transposons quant à eux sont des fragments d'ADN « sauteur » qui peuvent s'intégrer soit dans le chromosome ou soit dans les plasmides, en allant de l'un à l'autre.

Ce phénomène se nomme la résistance acquise.

Ces résistances peuvent toucher toutes les classes d'antibiotiques ce qui conduit à des bactéries multirésistantes (BMR) voire hautement résistantes (BHR)

Les résistances acquises sont un problème de santé publique mondiale, les bactéries s'adaptent aux thérapeutiques antibactériennes et sont responsables d'échecs de traitement.

Une souche est résistante lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est nettement plus élevée que la concentration qu'on peut atteindre in vivo. Elle supporte une concentration d'antibiotique nettement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

Leur utilisation massive depuis environ huit décennies a conduit à la pression de sélection (visible sur le schéma ci-dessous)

De ce fait, uniquement les bactéries sensibles seront tuées très facilement suite à l'introduction de l'antibiotique, il n'y aura donc plus de compétition, les bactéries résistantes présentes se développeront plus aisément. Ce qui conduira au transfert inter-espèces de nouveaux mécanismes de résistance.

En conclusion, plus l'utilisation des antibiotiques est importante, plus il y aura de développement de résistance.

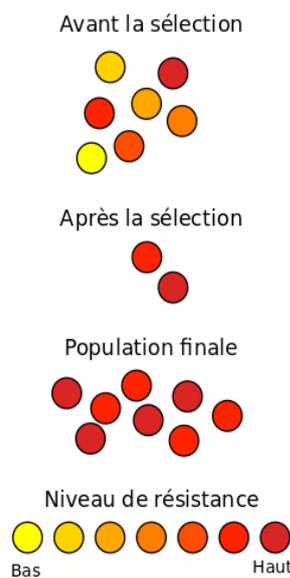


Figure 21 : *La pression de sélection : des bactéries résistantes peuvent survivre à des concentrations d'antibiotiques qui en tueraient d'autres (16)*

Cette accumulation de ces résistances au sein d'une même bactérie conduit à la multi-résistance c'est à dire résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques voire la toto-résistance : résistantes à tous les antibiotiques.

Suite à cela, elle entraîne également la réapparition de maladies quasi disparues comme la tuberculose mais qui deviennent plus difficiles à traiter.

3. Coût économique et nombre de décès

On estime que la résistance aux antibiotiques a causé 25000 morts en Europe en 2017 entraînant également un coût de 1,5 milliards d'euros en Europe.

Tous les ans, en France, plus de 150000 patients sont victimes d'une infection liée à une bactérie multirésistante et plus de 12500 personnes en meurent d'après l'étude Burden menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Le coût économique est très conséquent avec notamment une surconsommation française d'antibiotiques. La France dépense entre 71 millions (par rapport à la moyenne européenne) et 441 millions d'euros (par rapport à la moyenne des pays les moins consommateurs) de plus que ses voisins en antibiotiques en ville.

Cependant, les industries pharmaceutiques sont dans une situation contradictoire car les antibiotiques sont des médicaments de haute technologie bien que leur prix soit peu élevé. Désormais, l'investissement dans ce type de médicament n'est plus rentable. Pour cela, il est nécessaire d'encourager l'investissement dans le développement de nouveaux modèles ce qui visera à lutter contre l'antibiorésistance. (17)

4. Moyens de la détection de la résistance bactérienne

a) *L'antibiogramme*

Lorsque la prescription précède l'antibiogramme, pour utiliser le bon antibiotique, il faut connaître son spectre d'activité. A chaque antibiotique correspond plusieurs espèces bactériennes sur lesquelles il est censé être efficace, il s'agit du spectre d'activité.

L'antibiogramme est considéré comme la technique de référence. Cette dernière consiste à répartir des quantités égales d'inoculum bactérien sur les milieux contenant les antibiotiques à tester. Elle permet de déterminer au sein d'une population donnée le nombre de mutants résistants par rapport à un témoin sans antibiotique. (18)

Un antibiogramme est une technique de laboratoire visant à tester la sensibilité ou la résistance d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques. Il a pour but de déterminer les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) d'une souche bactérienne vis-à-vis des divers

antibiotiques. Par définition d'OMS, la CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée après une période d'incubation.

La concentration minimale létale (CMB) est la concentration la plus faible capable d'entraîner la mort d'au moins 99,9% des bactéries d'un inoculum, c'est une valeur indicatrice du pouvoir bactéricide.

L'activité intrinsèque de l'antibiotique sera déterminée avec la valeur CMB/CMI :

- Lorsque le rapport CMB / CMI < ou égal à 2, l'antibiotique est bactéricide
- Si ce rapport CMB / CMI = 4 à 16, l'antibiotique est bactériostatique
- Si CMB / CMI > 16, la bactérie sera « tolérante » à l'antibiotique

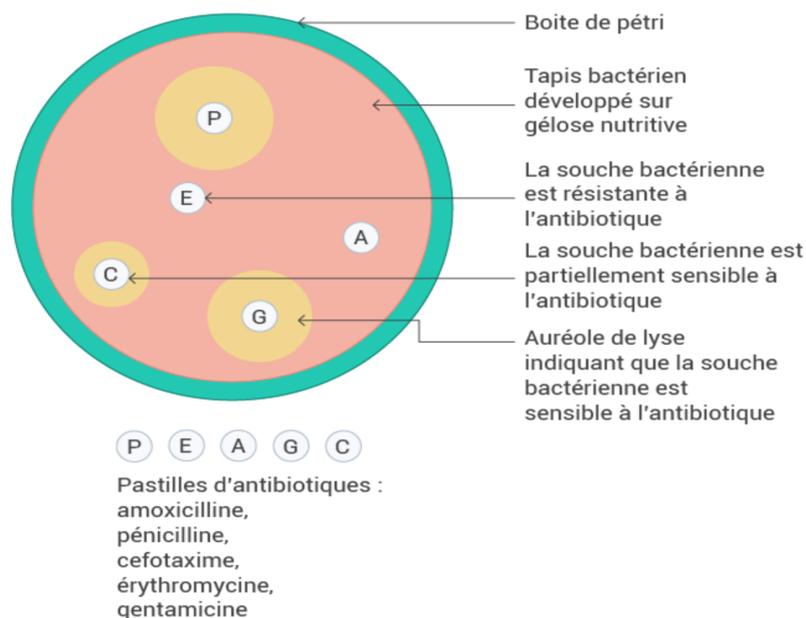


Figure 22 : Schématisation d'un antibiogramme (20)

Les espèces bactériennes sont vis à vis d'un antibiotique, classées en quatre catégories.

S'il apparaît un spectre d'inhibition, la bactérie est sensible à l'antibiotique ce qui signifiera que la CMI de la souche sera inférieure à la concentration sanguine et tissulaire obtenue par l'antibiotique utilisé aux doses usuelles. On aura plus de 90 % des souches de l'espèce qui seront sensibles.

A l'inverse, s'il n'y a pas de spectre, la bactérie y sera résistante, elle supportera un taux d'antibiotique supérieur à la concentration réalisée chez le malade. A ce stade, au moins 50 %

des souches de l'espèce seront résistantes.

Mais aussi, lorsque l'antibiotique est modérément actif in vitro, les souches seront de sensibilité intermédiaire, on pourra alors utiliser l'antibiotique à une posologie élevée.

Enfin, lorsque les souches sont inconstamment sensibles, cela signifie qu'un pourcentage variable de souches a acquis une résistance, ce taux de résistance dépasse en général les 10%. La sensibilité sera imprévisible en l'absence de l'antibiogramme.

b) La technique du diagnostic moléculaire

Les techniques de diagnostic biochimique, biologique et immunologique dans les laboratoires de microbiologie ont pu aboutir à des tests rapides de diagnostic. Cette méthode détecte certains mécanismes de résistance bactérienne surtout chez les patients présentant des infections sévères avec potentiellement un risque de létalité. Au quotidien, on procède à des tests rapides pour révéler les bêta-lactamase ou les staphylocoques résistants à la méticilline.

Les nouvelles techniques moléculaires permettent de mettre en évidence les gènes codant pour la résistance aux antibiotiques et ainsi connaître ces mécanismes mis en jeu.

5. Les mécanismes biochimiques de la résistance

On recense quatre mécanismes principaux pouvant expliquer ce phénomène (21)

- L'imperméabilité de la membrane bactérienne à cet antibiotique qui, grâce à ses pores, l'empêchera de pénétrer.
- L'efflux de l'antibiotique hors de la bactérie après pénétration par des pompes par transport actif
- La réduction de l'affinité de l'antibiotique pour sa ou ses cibles bactériennes par modification quantitative ou qualitative de celles-ci comme par exemple par mutation du récepteur, il empêchera la liaison de l'antibiotique.
- L'inactivation de l'antibiotique par des souches résistantes qui fabriquent des enzymes bactériennes qui modifient la molécule antibiotique.

On retrouve ce mécanisme chez plus de 90 % des souches de *S. aureus* qui sont résistantes à la pénicilline G à cause de la production de pénicillinase qui hydrolyse cette pénicilline.

Associées à de l'acide clavulanique, le tazobactam ou le sulbactam, des inhibiteurs de bêta-lactamase, qui permettent de restaurer l'activité antibactérienne neutralisée par l'action des bêta-lactamase.

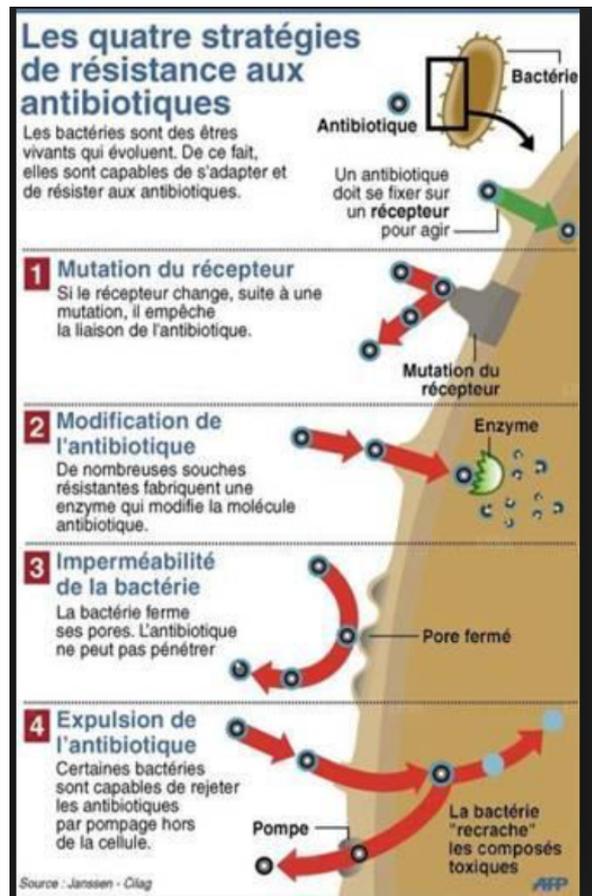


Figure 23: Les mécanismes de résistance aux antibiotiques (22)

Les bactéries produisent des enzymes comme les bêta-lactamases. Ces dernières inactivent les lactamines en détruisant le lien amide sur le cycle lactame. Les bêta lactamines étant un des antibiotiques les plus prescrits, il n'est pas étonnant que la résistance à cette classe pose un problème inquiétant.

Parmi les bactéries à gram positif, le *Staphylococcus aureus* et l'entérocoque sont les pathogènes les plus susceptibles de produire des bêta-lactamases transmises par des plasmides. Elles sont capables d'hydrolyser les céphalosporines ou les pénicillines.

Les bacilles à gram négatif comme les entérobactéries produisent une grande quantité de bêta-

lactamases qui sont subdivisées en plusieurs groupes.

6. Le mésusage :

Le mésusage et le sur usage concerneraient 60% des prescriptions en ville et participent à l'émergence de bactéries résistantes en exerçant les pressions de sélection.

Il concerne une antibiothérapie inutile dans le cas des infections virales, une antibiothérapie inadaptée à la posologie, à la pathologie, un choix d'antibiothérapie à spectre trop large ou trop étroit exerçant une pression de sélection sans avoir d'effet thérapeutique.

Le sur-usage concerne quant à lui le temps de prescription trop long ou un dosage trop important.

Les prescriptions sont inadaptées lorsqu'elles ne respectent pas les recommandations d'experts actuelles.

Un autre problème est l'absence de conditionnement adapté pour la durée de l'antibiothérapie c'est à dire qu'à la fin du traitement, il reste quelques comprimés qui sont susceptibles d'être réutilisés en automédication par la suite.

Une expérimentation a été menée en 2015 dans plusieurs régions comme la Lorraine, Limousin, Provence-Alpes-Côte d'Azur... où la délivrance des antibiotiques à l'unité comme l'amoxicilline/ acide clavulanique, cefixime, cefpodoxime, ciprofloxacine, levofloxacine... a été testée dans une centaine de pharmacies. Cela relève de nouvelles règles d'étiquetage, on y appose l'identité du patient, la spécialité, le dosage, la forme, le numéro d'enregistrement, la date limite d'utilisation, et le nom de la pharmacie. On a remarqué que les patients étaient plus réceptifs au problème d'antibiorésistance et de ce fait avaient tendance à être plus observants. Le constat a été une diminution de 10% du nombre de comprimés dispensés comparé aux boîtes. A l'heure actuelle, des discussions ont lieu pour que quelques antibiotiques soient délivrés à l'unité puisque cette mesure existe déjà dans certains pays européens comme l'Espagne, l'Allemagne, la Belgique ou les Pays Bas, également au Canada même si ça représente une charge de travail supplémentaire pour le pharmacien. (23)



Figure 24: Exemple de boîtes de médicament délivrée aux États Unis (24)

7. La situation de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est dépendante du pays. En Europe, on dénombre environ 670000 infections à des bactéries résistantes aux antibiotiques en 2015. Nous constatons que dans les pays nordiques, la résistance est peu élevée contrairement aux pays de l'est et du sud de l'Europe. Ce phénomène est dû à différents paramètres comme une administration massive d'antibiotiques, le non-respect de leur bonne utilisation. La vente d'antibiotiques sans ordonnance est donc répandue dans ces parties de l'Europe.

L'enquête « Antimicrobial Resistance and causes of Non-prudent of Antibiotics » a montré que les pharmaciens de ces pays : la Roumanie, Chypre, Bulgarie, Italie, Estonie, Espagne, Portugal et même la Grèce cédaient à la pression du patient dans 39% des cas sous peine de se rendre chez un autre pharmacien.

Le pourcentage des antibiotiques vendus en Grèce sans ordonnance représente alors 16% en 2017. De même, 65% des pharmaciens grecs reconnaissent qu'ils leur arrivent de vendre des antibiotiques sans ordonnance.

En conclusion, l'enquête a évoqué que 7% des antibiotiques étaient vendus sans ordonnance.
(25)

En France, on recense à peu près 125000 infections à bactéries multirésistantes et 5500 décès lié à ce fléau en 2015.

En Europe, le Centre européen de contrôle des maladies (ECDC) évalue à 25000, le nombre de décès par an résultants de la résistance aux antibiotiques.

Un Système de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARSS) est en place depuis 1999 pour sept bactéries pathogènes pour l'homme et dont la résistance est en progression :

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Escherichia Coli*
- *Klebsiella pneumonia*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Pour cela, un récent rapport de l'OMS a établi que la résistance des bactéries courantes aux antibiotiques avait atteint des niveaux alarmants dans de nombreuses régions du monde.

En Europe, par exemple, on observe une résistance accrue à la plupart des bactéries courantes telles que l'*Escherichia coli* à l'origine d'infections des voies urinaires, le *Staphylococcus aureus* (le Staphylococcus Résistant à la Méricilline), responsable d'infections diverses, pulmonaires, osseuses, septicémies, en particulier dans les unités plus sensibles comme les soins intensifs, le *Klebsiella pneumoniae* et le *Pseudomonas aeruginosa*. (26)

On remarque que *E.coli* semble de plus en plus résistante dans toute l'Europe, notamment aux aminopénicillines (de 32% à 78% des bactéries y résistent et ce taux continue de croître). La résistance aux quinolones gagne aussi du terrain. Un recul des résistances des staphylocoques dorés à la méricilline est néanmoins observé.

Selon le réseau Oscar qui permet de donner de la visibilité à l'activité menée dans le champ de santé publique, en France, on aperçoit une diminution entre 2006 et 2016 de la proportion des souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méricilline (SARM) de 24% à 14%. Dans le même temps, la proportion de souches *E.coli* résistante aux céphalosporines de 3ème génération a été multiplié par 3 de 1,3 à 4,2.

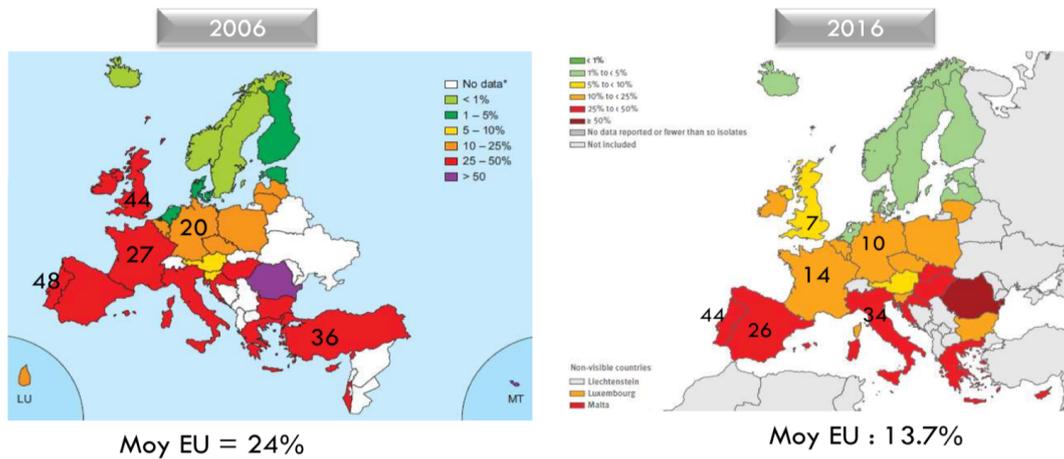


Figure 25 : Évolution en Europe de la proportion des SARM entre 2006 et 2016 (27)

→ Le Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline (SARM)

C'est une bactérie commune que l'on retrouve sur la peau des sujets sains ou dans le nez sans provoquer des pathologies. Si ce dernier pénètre à l'intérieur du corps comme c'est le cas lors d'intervention chirurgicale, il peut causer des infections cutanées légères comme des furoncles ou des boutons mais aussi plus graves comme une pneumonie, une septicémie voire un choc toxique et le décès du patient. La méricilline qui appartient au groupe des bêta lactamines efficace pour traiter ces infections, ne l'est plus pour certaines bactéries qui ont développé des résistances. Les SARM sont résistants à l'amoxicilline ou à la ceftriaxone. Certains d'entre eux sont résistants à quasiment tous les antibiotiques (28)

D'après l'OMS, lorsqu'une personne contracte un SARM, le risque de décès est de 64% contrairement à une autre qui posséderait la forme non résistante.

Les SARM sont présents en milieu hospitalier dus aux infections nosocomiales et constituent un réel problème de santé publique. Pour contrer ce phénomène, l'hygiène doit occuper une place prépondérante grâce au port des gants, d'une blouse, d'un masque, au lavage des mains.

→ Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

Les entérocoques sont naturellement résistants à plusieurs familles d'antibiotiques dont les céphalosporines et les fluoroquinolones. Ces enterocoques sont résistants à au moins une molécule de la famille des glycopeptides. Les *Enterococcus faecium* sont aussi très souvent résistants à l'amoxicilline. Ils appartiennent au groupe des Bactéries Hautement Résistantes responsables de nombreuses épidémies.

La diffusion des ERG en France reste à ce jour encore limitée : moins de 1% des souches de *E. faecium* isolées d'infections invasives sont résistantes à la vancomycine en 2016. Dans certains pays d'Europe, cette proportion de résistance dépasse 25%. (29)

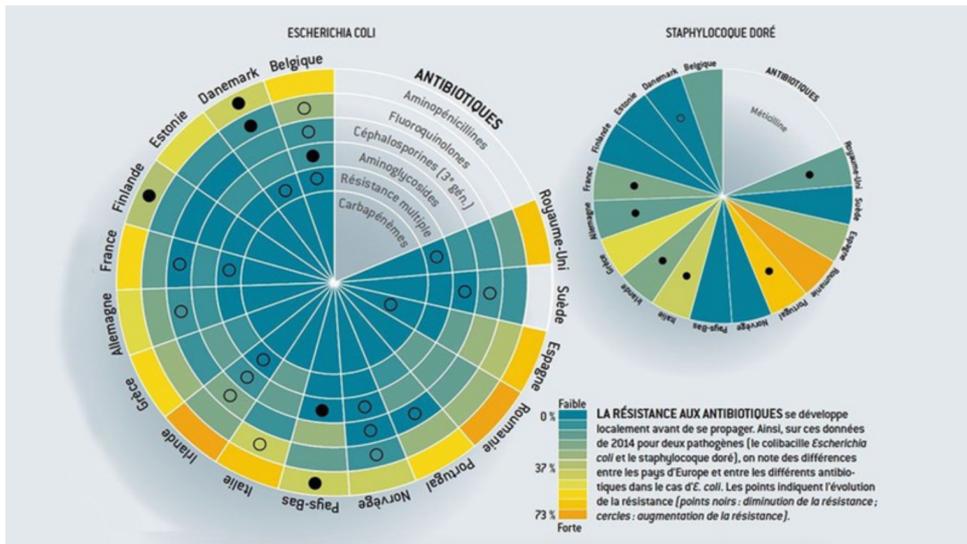


Figure 26 : La propagation de la résistance aux antibiotiques en fonction des pays pour 2 bactéries (30)

Sur cette figure datant de 2014, on distingue les différences entre les pays d'Europe pour l'antibiorésistance concernant *E. Coli* et le staphylocoque doré. Les points noirs représentent une diminution de la résistance tandis que les cercles une augmentation. De ce fait, on peut évoquer que les pays du nord (sauf quelques exceptions) ont observé une baisse de l'antibiorésistance. On peut imputer cette décroissance à l'abolition d'antibiotique préventif au bétail depuis 2006.

→ Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

Les entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) ont acquis une résistance aux carbapénèmes, antibiotiques de dernier recours figurant sur la liste des antibiotiques « critiques » de l'ANSM. (7)

En France, les premiers signalements impliquant une EPC remontent à 2004 et leur multiplication à 2009. (31)

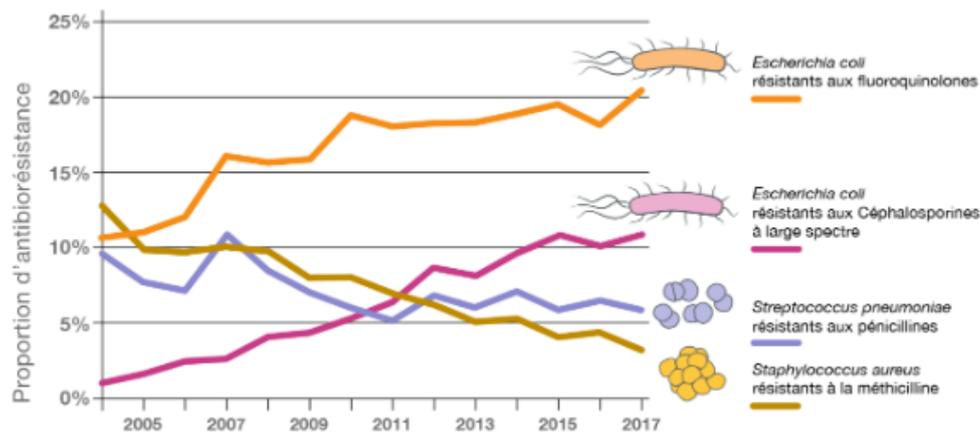


Figure 27 : *Évolution des principales bactéries résistantes aux antibiotiques*

La diffusion des EPC en France reste à ce jour encore limitée : inférieur à 1% des souches de *K.pneumoniae* isolées d'infections invasives sont résistantes aux carbapénèmes en 2016. Dans certains pays du sud de l'Europe, cette proportion de résistance dépasse les 30%.

La consommation des céphalosporines de 3ème génération progresse en Europe entre 2008 et 2012 dans les établissements de santé et a bondi de 33%. L'utilisation de ceftriaxone est responsable de ce phénomène.

Ce qui explique que la résistance augmente en Europe quelque soit l'antibiotique.

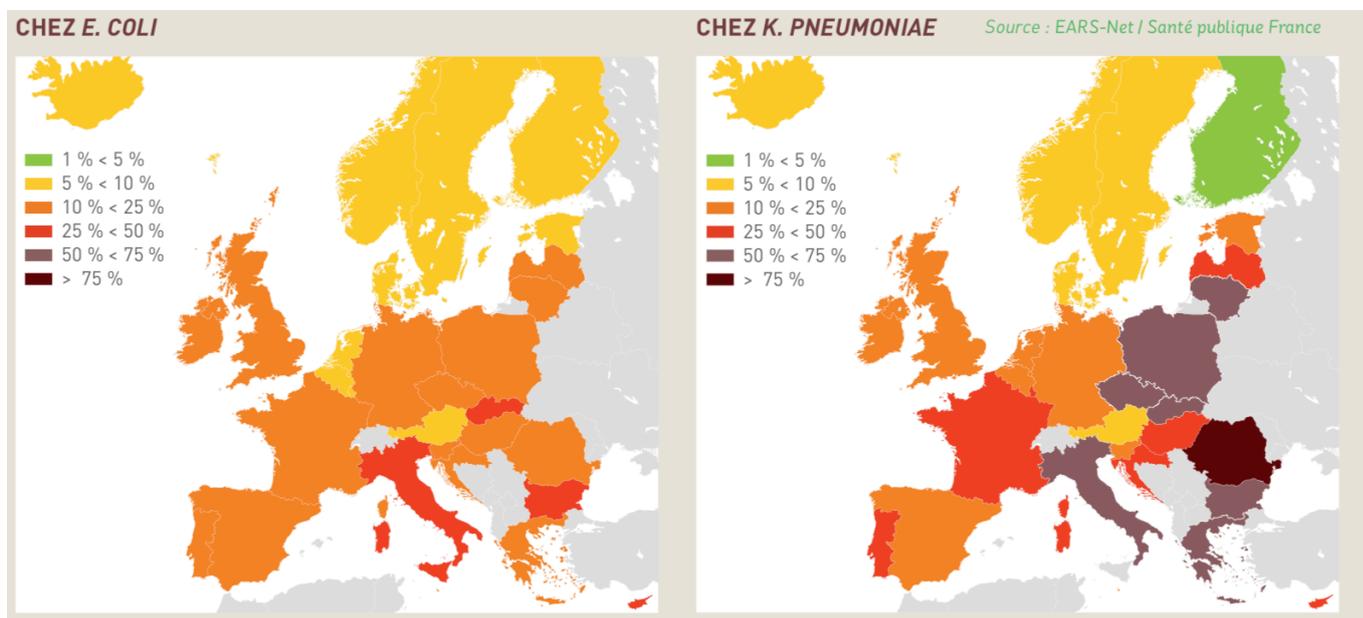
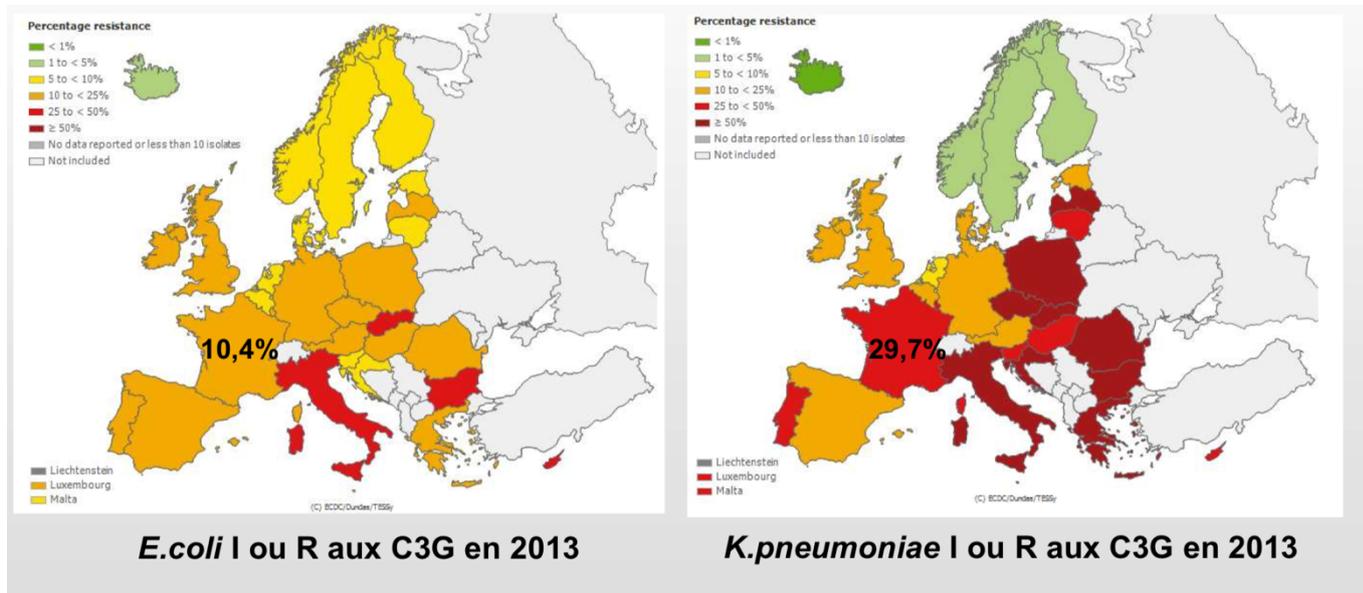


Figure 28 : Résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération en médecine humaine en Europe en 2013 et 2017 (32)

→ Les E.Coli bêta lactamase à spectre élargi (BLSE)

Une personne saine peut être porteuse d'*E. Coli* productrice de BLSE présente dans les intestins de l'homme et de l'animal sans forcément développer de pathologie. Pourtant, il peut arriver que dans certains cas, les bactéries productrices de BLSE peuvent entraîner des infections comme les cystites ou entérites. De ce fait, la transmission entre patient peut avoir lieu notamment dans les hôpitaux. Le traitement par l'intermédiaire d'antibiotiques devient plus compliqué. Les BLSE résistent aux bêta lactamines qui regroupent également les céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} génération. (33)

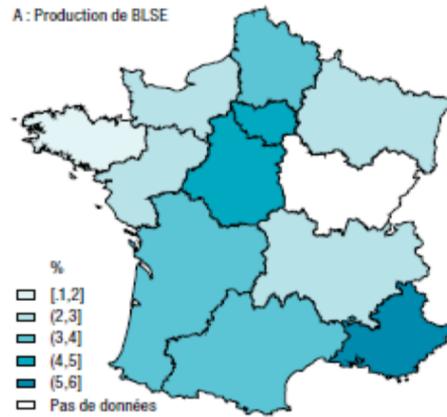


Figure 29: Les BLSE en France... (34)

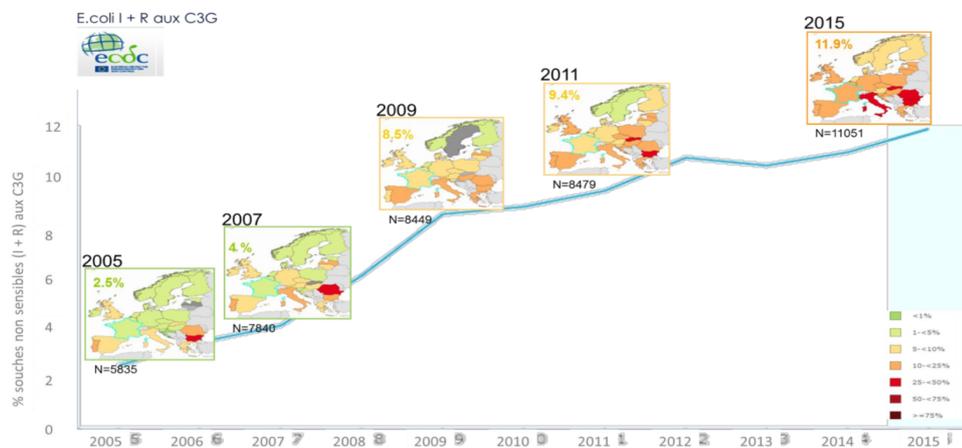


Figure 30 : ... et en Europe

Nous constatons une nette augmentation des BLSE de 2007 à 2015, notamment dans les pays du sud et de l'est de l'Europe.

En France, on a remarqué qu'elles étaient présentes dans les régions : centre, PACA, ensuite viennent les Hauts de France, l'Occitanie et la nouvelle Aquitaine.

→ Les *pseudomonas aeruginosa*

On retrouve cette bactérie pathogène chez l'Homme. Dans l'environnement, chez les animaux, ils sont également présents sur les surfaces humides et ne sont pas forcément pathogènes mais le deviennent lorsque les êtres vivants ont un système immunitaire diminué comme par exemple s'ils sont atteints de mucoviscidose ou chez les grands brûlés).

Chez les animaux, ils sont responsables des otites chez les canidés ou de mammites chez les vaches, d'autant plus s'il y a un manque d'observance dans le traitement. C'est à ce moment-là que les bactéries deviennent résistantes et que les antibiotiques pour contrer cela, sont limités.

De plus, cette bactérie est de manière naturelle, résistante aux antibiotiques, si on ajoute à cela la pression antibiotique, *pseudomonas aeruginosa* assimile alors plus facilement les résistances ce qui implique la non-réussite du traitement. (35)

Cependant, il existe une population de *pseudomonas* chez l'homme qui est différente de celle de l'environnement. On se doit d'essayer de surveiller cette bactérie car on a expliqué précédemment qu'elle possédait une résistance naturelle mais aussi que son profil diagnostique est compliqué à définir par le laboratoire. Les chercheurs travaillent sur un répertoire qui sera utilisé pour caractériser le phénotype de la résistance et ainsi indiquer le choix de la thérapeutique.

Lien entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne (36)

Le diagramme ci-dessous permet d'effectuer un diagnostic de la situation en comparant le niveau de résistance des bactéries à la consommation d'antibiotiques, de ce fait de trouver le problème et ainsi présenter des propositions d'amélioration. Effectivement, si le pourcentage de résistance est important alors que la consommation d'antibiotique est dans les normes, on retiendra que c'est une résistance importée et qu'il faudra se focaliser sur la transmission croisée. En outre, si la résistance est forte comme la consommation d'antibiotiques, cela pourra être atténué en ralentissant la pression de sélection, on rappellera alors les règles de bon usage. En soi, les personnes qui possèdent peu ou pas de bactéries résistantes sont susceptibles d'être contaminées par des bactéries résistantes suite à un contact avec d'autres personnes même si ces dernières n'en ont jamais absorbées. Ce phénomène a lieu en de nombreux endroits et pas seulement à l'hôpital.

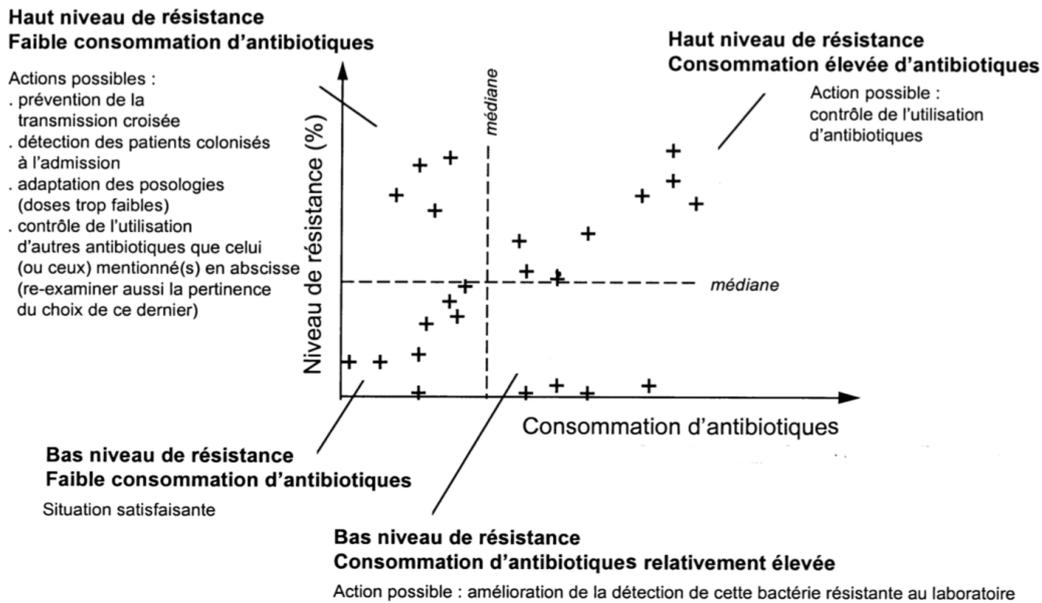


Figure 31 : Relation entre la consommation d'antibiotiques et niveau de résistance (36)

D. Évolution des recommandations

1. Qu'est ce qui rend compliqué la prescription d'antibiotique ?

Un antibiotique est « viable » lorsqu'il est capable de bloquer ou tuer la prolifération des bactéries en cause dans l'infection. Pour cela, il doit accéder au site de l'infection et ne doit pas être modifié ou détruit par les bactéries résistantes.

La prescription ne doit pas être systématique mais plutôt justifiée en apportant un bénéfice aux patients. La molécule sera choisie avec un spectre le plus étroit possible ainsi qu'une durée de traitement la plus courte possible.

2. Journée européenne d'informations

Suite au rapport inquiétant à l'échelle mondiale, en 2015, l'OMS a émis un plan d'action globale à tous les états membres recommandant d'élaborer un plan d'action global de maîtrise des résistances.

Le bon usage des antibiotiques devient une priorité de santé publique que ce soit au niveau

national ou international. La mise en place d'une semaine mondiale pour le bon usage des antibiotiques par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été instaurée.

L'antibiorésistance pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Elle remet en question la capacité de soigner les infections même les plus courantes. Cela concerne tous les secteurs de soins et toutes les espèces.

La journée européenne d'information sur le bon usage a lieu chaque année le 18 novembre et est suivi par de nombreux pays européens. C'est l'occasion de mobiliser l'ensemble des différents acteurs.

La première journée européenne de sensibilisation a été planifiée en 2008, initiée par le Centre Européen de Contrôles des Maladies (ECDC). Son objectif était de rappeler la menace représentée par la progression des résistances et d'insister sur la nécessité de préserver un capital précieux, aujourd'hui en péril.

En 2016, cette journée a reçu de l'European Health Forum Gastein une récompense pour cette action,

Le nombre de recommandations pour le bon usage des antibiotiques en médecine générale s'est intensifiée depuis une dizaine d'années.

L'étude des résistances, le nombre important d'infections virales traitées par des antibiotiques, les écarts entre les pratiques, les coûts sont des facteurs justifiant l'élaboration et la diffusion de recommandations.

3. Semaine mondiale dédiée

La semaine mondiale mise en place par l'OMS quant à elle a pour but de mieux faire connaître et de comprendre ce phénomène au grand public pour éviter la propagation de ce problème grâce à une action de communication, d'éducation et de formation. Elle se déroule du 13 au 19 novembre.

Son but étant de faire connaître ce phénomène mondial de résistance et d'encourager la population et les professionnels de santé à choisir les meilleures pratiques pour éviter l'apparition de ce problème et ainsi éviter sa propagation.

4. Les campagnes effectuées : évolution des plans nationaux

a) Les différents plans nationaux de lutte contre les résistances bactériennes

Le premier plan national s'étale sur la période de 2001 à 2005 a pour but de préserver l'efficacité des antibiotiques. Ce dernier repose sur une action de santé publique qui consiste à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques. Il vise à impliquer tous les acteurs de la santé. Les actions menées sont la création d'un réseau de surveillance, améliorer la coordination des actions, la formation des médecins ainsi que l'information destinée au grand public avec le célèbre slogan : « les antibiotiques c'est pas automatique »

Le deuxième plan qui s'étend de 2007 à 2010, quant à lui, reprend les objectifs de 2001, en poursuivant les actions mais en améliorant certains points. Ces dernières sont développées en 7 axes : (37)

- Axe 1 : Les pratiques médicales : il faut aider les prescripteurs grâce à la mise à disposition de tests pour le diagnostic rapide du streptocoque A, mise en place d'indicateurs de suivi de prescription
- Axe 2 : Action d'information vers le grand public, les professionnels de la petite enfance de 0 à 6 ans ainsi que leurs parents, cela consistera à mieux les informer sur leur usage raisonné.
- Axe 3 : Intégration dans une gestion plus globale du risque infectieux et médicamenteux en augmentant la couverture vaccinale, l'hygiène des mains, l'utilisation d'antibiotiques chez les personnes âgées par des recommandations spécifiques.
- Axe 4 : Règle de bon usage des antibiotiques
- Axe 5 : Mise en place du système d'information du plan sur les résistances bactériennes en collectant les données de consommation d'antibiotique, en effectuant le suivi d'infections ciblées.
- Axe 6 : Communication et valorisation des actions et des résultats obtenus dans le cadre du plan
- Axe 7 : Encourager la recherche

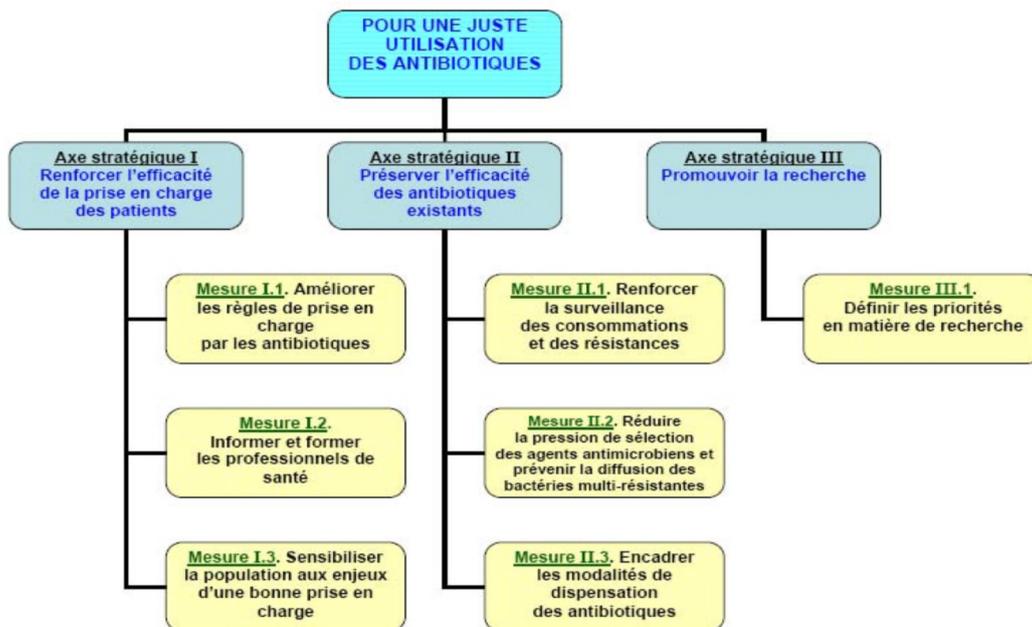


Figure 32 : Les différents axes et les mesures adaptées du plan (38)

Le troisième plan qui date de 2011 à 2016 se décline en 21 fiches d'action. (38)

Le premier point se focalise sur l'amélioration de la prise en charge des patients. Cela repose sur l'information, la formation des professionnels de santé pour leur bonne utilisation ainsi que l'adhésion du patient à son traitement.

Le deuxième point est axé sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques c'est-à-dire la surveillance des consommations, des résistances de manière à réduire les pressions de sélection. Le troisième point complète le précédent en effectuant des promotions sur la recherche pour qu'il y ait toujours une panoplie d'antibiotiques efficaces mais aussi limiter les situations qui conduiraient à des impasses thérapeutiques.

Le quatrième plan

Le ministère a lancé un nouveau logo et un slogan : « Ils sont précieux, utilisons les mieux » afin de limiter cette consommation d'antibiotiques. Son but est d'alerter sur la surconsommation d'antibiotiques et leur objectif est une baisse de moins 25% en 2020. Le slogan s'inscrit dans une campagne abordant la santé humaine, animale, l'environnement.



Figure 33 : *Le nouveau slogan du Ministère de la santé (39)*

b) De nouveaux outils de diagnostic

Le Test Rapide d'Orientation Diagnostique appelé TROD ou kit angine permet de discerner une angine virale d'une angine bactérienne et d'éviter alors une erreur de diagnostic. On dénombre près de 20% de prescriptions contenant des antibiotiques utilisés pour traiter des angines, rhinopharyngites. On recense environ 80% d'angines virales pour lesquelles la prescription d'antibiotique est inutile. Cependant à l'heure actuelle, ces kits restent très peu utilisés.

A partir de 2020, ces tests pourront être effectués à l'officine pour détecter des angines à streptocoque A, dans un espace de confidentialité et remboursés par la sécurité sociale. Le prélèvement sera prélevé à partir de l'amygdale grâce à un écouvillon. Le pharmacien adressera alors le résultat au médecin traitant. (40)

c) Outils pédagogiques

Il existe des dépliants d'information, des films pour faire connaître le bon usage au public notamment pour les parents des enfants qui pourront tenter de leur expliquer. (41)

antibiotiques.

d) Bilan des campagnes

On a vu que depuis plusieurs années, la France veut diminuer sa consommation d'antibiotiques que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire par l'intermédiaire de ses campagnes, de ses plans Eco-Antibio. Une étude parue dans la revue PloS Medicine en 2009 a démontré qu'en 5 ans, il y a eu une diminution de 26,5% du nombre de prescription d'antibiotiques. (44)

Cependant, on remarque que cette prescription d'antibiotiques a finalement subi une augmentation de 8,6% entre 2006 et 2016. Cela correspond à la fin de cette campagne de sensibilisation.

Le bilan est donc mitigé dénonçant ses succès mais également ses limites.

De même, la dernière campagne concernant l'antibiorésistance, un thème méconnu du grand public, n'a pas eu l'effet escompté car la population française n'a pas réellement compris l'enjeu de ce concept.

En 2016, malgré la volonté de Marisol Touraine, Ministre de la Santé, de mobiliser les pouvoirs publics, ce sujet occupe peu les débats politiques.

Puis en 2017, la ministre Agnès Buzyn a mis en place un Comité Interministériel pour la Santé (CIS) pour contrôler l'antibiorésistance. Cela fait partie de son plan intitulé Stratégie Nationale de Santé.

5. Focus sur les voyageurs

Il est nécessaire de questionner le patient sur ses voyages récents.

Les voyageurs peuvent être contaminés par une bactérie multirésistante aux antibiotiques. En outre, dans quelques parties du monde, ces bactéries sont plus présentes qu'en France surtout dans les régions tropicales. Les voyageurs peuvent être infectés par l'alimentation, les surfaces ou lors d'une hospitalisation à l'étranger.

Une étude française récente a prouvé qu'après un voyage datant de moins de 3 mois dans l'une des régions tropicales suivantes (Amérique latine, Afrique subsaharienne et Asie), 51% des voyageurs étaient porteurs d'une entérobactérie multirésistante à leur retour. Cette infection est plus élevée après un voyage en Asie (72%) qu'en Afrique (48%) ou Amérique latine (31%).

Les chercheurs ont remarqué que la prise d'antibiotiques pendant le voyage ou la survenue d'une diarrhée pendant celui-ci était associé à un risque plus élevé d'avoir acquis une bactérie résistante. Ce risque dépend du type de voyage réalisé.

Il s'agit de portage et non d'infection. Le risque principal est de transmettre cette bactérie résistante et de contribuer à la diffusion de cette résistance en particulier lors de l'hospitalisation. Par contre, l'étude rapporte que la durée de portage est limitée dans le temps, seulement 5% des personnes étaient toujours porteuses 3 mois après leur retour.

Pour éviter cela, il est nécessaire de suivre les recommandations d'hygiène pour les voyageurs et ne pas prendre d'antibiotiques sans l'avis d'un médecin et le prévenir s'il est hospitalisé lors de son retour. (45)

Quelle est la différence entre l'homme et l'animal ?

En santé humaine concernant environ 65 millions d'individus en France, on s'adresse à une seule espèce contrairement aux animaux représentés par 15 milliards d'individus.

De ce fait, l'utilisation d'antibiotique est complexe. On est face à des animaux avec un poids très variable qui s'étend d'une centaine de gramme à plus de 1000kg selon les individus et qui possèdent une espérance de vie plus courte pour la majorité que les hommes.

Pour certaines zoonoses telles que la brucellose ou la tuberculose des bovins, ces maladies ne sont pas traitées et donc l'abattage est obligatoire et cela mène à l'incinération. La résistance aux antibiotiques dans ce cas est inexistante.

De plus, l'antibiothérapie est à la charge de l'éleveur, ils ne peuvent pas se permettre de multiplier les traitements de ce genre et le vétérinaire envisage l'euthanasie en accord avec le propriétaire. (46)

II. 2ème partie : point sur la consommation d'antibiotiques vétérinaires

Suite au triomphe obtenu en médecine humaine grâce à l'utilisation des antibiotiques, les vétérinaires ont suivi le même exemple. Chez l'animal, leur administration a subi une ascension fulgurante depuis le début des années 50. C'est dans cette période que les conditions des animaux d'élevage ont changé en passant d'un format d'élevage traditionnel, familial peu étendu à celui d'un élevage intensif, industriel spécifique de chaque filière qui vise à augmenter le rendement. Les antibiotiques ont donc contribué à ce phénomène. (47)

Les caractéristiques d'un antibiotique vétérinaire, pourquoi doit on traiter les animaux ?

Chez les animaux, les antibiotiques sont des médicaments presque incontournables car ils sont plus facilement touchés par des pathologies infectieuses.

De même, la présence de poils, plumes, le manque d'hygiène ont tendance à favoriser des infections de la peau mais aussi la promiscuité, le fait qu'ils vivent en communauté avec un confinement des animaux favorise la propagation de maladies. D'autant plus que lors des premiers mois de vie, les animaux possèdent un système immunitaire immature, sont rassemblés même s'ils proviennent de différentes origines.

Enfin, le bien-être animal est également concerné, il est inconcevable de laisser souffrir des animaux. D'un autre côté, si les denrées alimentaires comme la viande ou le lait étaient issus d'animaux contaminés, elles seraient impropres à la consommation.

A. Évolution de la consommation en Europe

1. Méthode de calcul de consommation et de suivi des antibiotiques vétérinaires

La France participe au projet ESVAC (l'European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) qui fut lancé par l'Agence Européenne du Médicament. Son objectif était de collecter les données de vente d'antibiotiques harmonisées pour les pays de l'Union Européenne.

Le suivi des ventes est alors basé sur la déclaration des titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché. Par la suite, ces données sont croisées avec d'autres sources d'informations comme la déclaration de chiffres d'affaire des laboratoires ainsi que des données d'enquêtes épidémiologiques sur les consommations d'antibiotiques.

On utilise différents indicateurs ce qui permet d'évaluer plusieurs corrélations entre la vente des antibiotiques et la résistance par rapport à ces derniers ou de suivre l'évolution globale de la prescription d'antibiotiques au cours du temps pour mesurer l'efficacité des mesures en vigueur au niveau national.

De ce fait, en médecine vétérinaire, le réseau Européen pour la surveillance des antibiotiques appelé donc ESVAC fournit des résultats en mg/PCU c'est à dire le nombre de mg d'antibiotiques par kg de poids vif obtenu en divisant la quantité pondérale de matière active par la masse d'animaux traitée par les antibiotiques

Entre les années 2000 et 2016, on remarque que la France a diminué sa consommation d'antibiotiques vétérinaires de 46% tandis que les pays du reste de l'Europe ont connu une diminution de 24%.

Cette tendance a contribué à ce que la France soit placée en 2016 au 12ème rang sur 30 pays participants avec une consommation très inférieure à la moyenne de celle des pays européens.

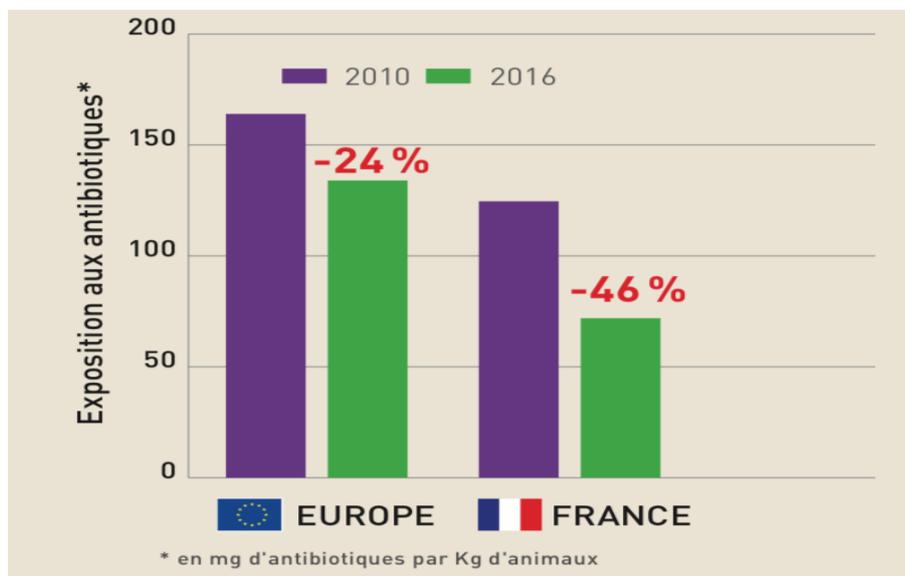


Figure 36 : En 2016, exposition des animaux aux antibiotiques (6)

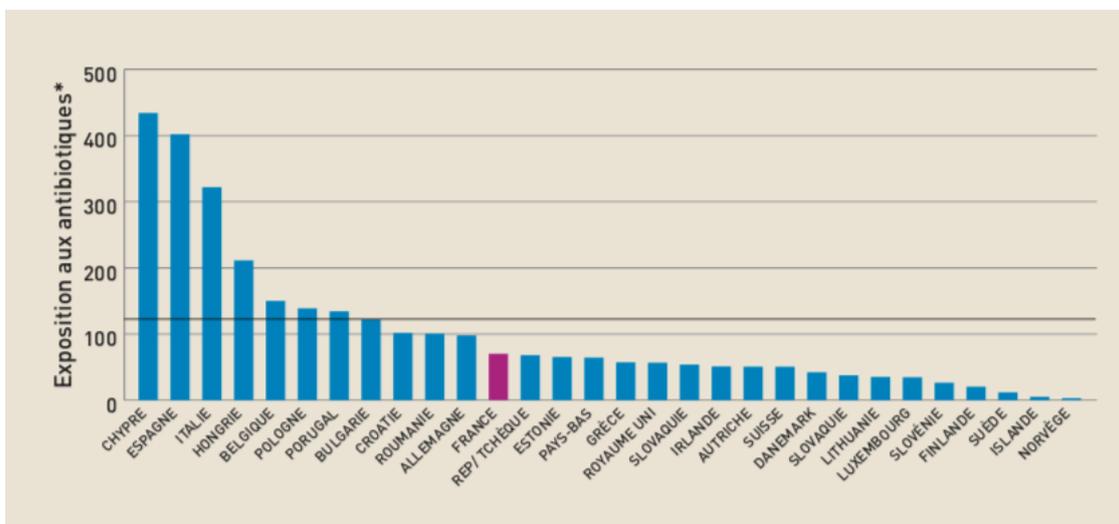


Figure 37: Le classement des ventes d'antibiotiques vétérinaire en Europe en 2016

Le rapport ESVAC a suivi les ventes d'antibiotiques vétérinaires pour l'année 2016 en Europe et ce dernier met en évidence une diminution de 20% en six ans sur les 25 pays suivis entre 2011 et 2016.

Cette étude datant d'octobre 2018, nous indique que quatre pays ont fortement augmenté leur consommation depuis 2011 : l'Espagne avec une hausse de 8%, le Portugal (+30%), la Bulgarie (+67%) et Chypre (+11%) championne en Europe.

Entre 2011 et 2016, l'Allemagne a baissé sa consommation de 67%, les Pays Bas de 54%, la Suisse de 41% et la France de 40%. Ce sont les pays qui ont le plus diminué leurs ventes. Cependant, les autres pays sont en baisse plus faible sur 6 ans jusqu'à une diminution de moins de 20% (48)

Ce qui pourrait expliquer la grande différence de consommation entre les différents pays est tout d'abord que le nombre d'animaux fluctue en fonction des pays. Ensuite que ce soit l'élevage de bovins, porcins, caprins, volailles, ovins, on n'utilise pas les mêmes antibiotiques ni les mêmes quantités, dosage ou durée de traitement. Nous verrons plus tard que cela dépend également du type d'élevage. Certains d'entre eux seront actifs à des dosages plus faibles que d'autres.

2. Comment en est-on arrivé là ?

Dès les années 1950, les laboratoires pharmaceutiques ont émis l'idée de la consommation d'additifs appelés aussi facteurs de croissance qui sont alors associés à des antibiotiques et administrés dans la nourriture animale pour le bétail, les volailles, poissons... améliorent la productivité, la rentabilité c'est-à-dire qu'ils développent plus rapidement une masse musculaire importante ce qui a permis la formation des élevages intensifs. Sauf que depuis les années 90, on a vu apparaître la crise de l'avoparcine, un dérivé de la vancomycine utilisé comme promoteur de croissance qui a été retrouvé dans la viande et qui induit une résistance chez l'homme. Ce phénomène a touché le Danemark, l'Angleterre, la France dans les élevages de volailles, de porcs qui ont conduit progressivement à l'arrêt de ces pratiques sous la pression des consommateurs. (49)

Même si l'administration des facteurs de croissance est interdite depuis 2006, on remarque que quelques pays européens en font encore l'usage comme en médecine préventive ce qui engendre l'antibiorésistance (50)

B. Évolution de la consommation en France

Le tonnage d'antibiotiques vendu en France en 1999 était de 1311 tonnes, en 2011, année de référence pour le plan Ecoantibio se situait à 910 tonnes. Les 530 tonnes enregistrées en 2016 correspondent à une réduction de 41,8% par rapport à 2011.

En 2018, ce chiffre a baissé et est passé à 471 tonnes. (51)

96% de l'utilisation des antibiotiques concernent les animaux destinés à la consommation humaine.

On notera qu'un temps d'attente est recommandé pour éliminer les résidus.

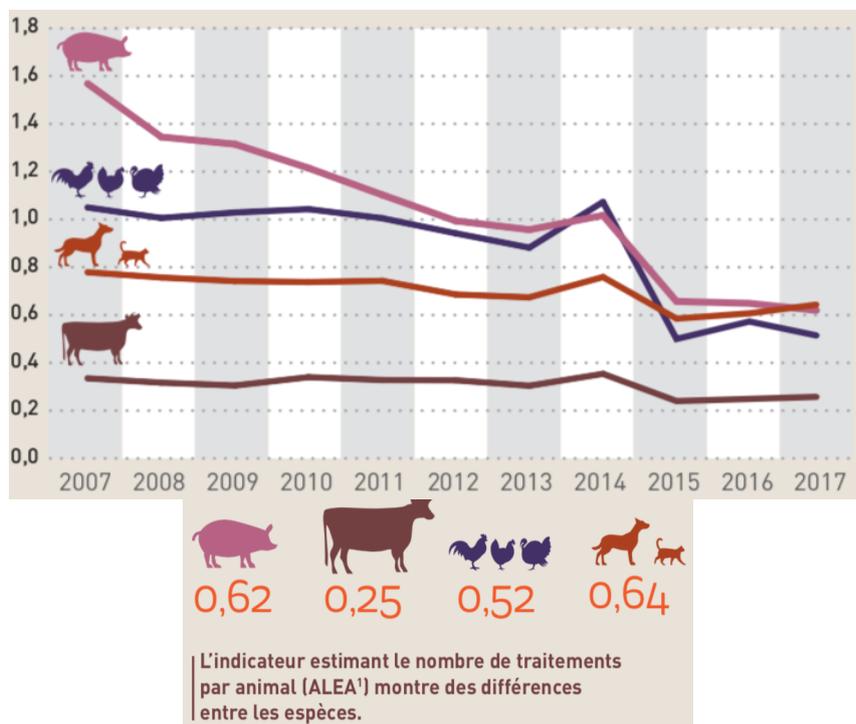


Figure 38 : Évolution du nombre de traitements par espèce (ALEA) en 10 ans

L'interprétation des chiffres de ventes par espèce est difficile car un même médicament vétérinaire peut être destiné à plusieurs espèces animales. Donc, il faut réaliser une estimation par espèce. (50)

On remarque que leur vente a baissé de 37 % entre 2012 et 2017.

Suite à des activités et des posologies qui diffèrent entre les antibiotiques, on sait que les tonnages vendus ne traduisent pas exactement leur utilisation.

Cependant, ces chiffres de ventes d'antibiotiques ne reflètent pas exactement leur administration car les « nouveaux » antibiotiques sont plus actifs que les autres et de ce fait, leur utilisation est plus faible. Ce suivi des ventes d'antibiotiques est réalisé par les laboratoires qui les commercialisent.

	Bovins	Porcs	Volailles	Lapins	Chats & Chiens	Ovins & Caprins	Chevaux	Poissons	Autres	Total
Poids vif traité (tonnes)	2 489 381	1 717 114	1 009 035	154 053	107 424	177 734	101 578	8 332	4 169	5 768 820
Pourcentage	43,15%	29,77%	17,49%	2,67%	1,86%	3,08%	1,76%	0,14%	0,07%	100,00%
ALEA	0,273	0,607	0,454	1,832	0,629	0,322	0,197	0,181	0,119	0,370

Figure 39: Répartition des ventes entre les différentes espèces en tonnage de poids vif traité et en indicateur d'exposition ALEA en 2018 (120)

Chez les animaux en particulier les bovins, lapins, poissons, ovins et caprins, c'est-à-dire destinés à l'alimentation humaine, on utilise l'ALEA. Ce terme signifie Animal Level of

Exposure to Antimicrobials et il est un indicateur du niveau d'exposition. Il est obtenu en divisant le poids vif traité par la masse animale totale pour une espèce donnée, il estime le nombre de traitements par animal en comparant également l'exposition aux différentes familles d'antibiotiques.

$$ALEA = \frac{\text{Poids vif traité}}{(\text{Nombre total d' animaux}) \times (\text{Poids des animaux adultes ou à l' abattage})}$$

(119)

De même, il prend en compte la posologie, la durée d'administration et l'évolution de la population animale au cours du temps. C'est pour cela, qu'une diminution de volume des ventes ne reflète pas une baisse de l'utilisation. Cet indicateur est le plus fiable pour comparer les ventes d'antibiotiques entre pays, familles de molécules et années. Un ALEA de 1 indique que le poids vif traité sera le poids vif des individus dans l'espèce correspondante. En conclusion, si la valeur de l'ALEA est de 0,25, cela veut dire que 25% de la population a reçu le traitement.

En 10 ans, l'évolution des consommations d'antibiotiques est à la baisse pour l'ensemble des espèces animales.

1. Répartition d'antibiotiques vétérinaires vendu en fonction de leurs familles

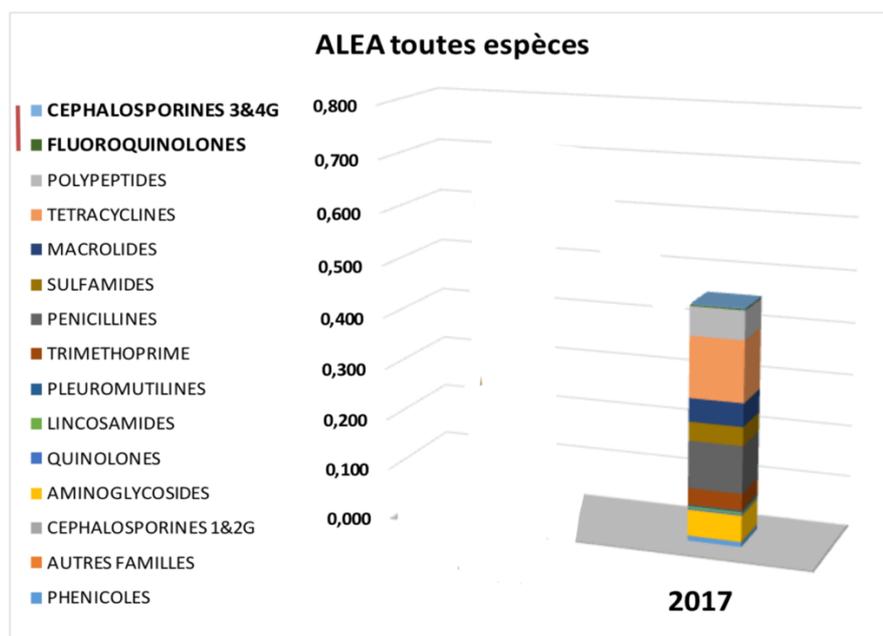


Figure 40 : Répartition par famille d'antibiotiques toutes espèces confondues (52)

Le volume total d'antibiotiques a été estimé à 498,74 tonnes en 2017, on a alors remarqué grâce à la figure 40 que 5 familles d'antibiotiques étaient représentées par 89% du total des ventes comme les sulfamides, tétracyclines, pénicillines, macrolides, aminoglycosides.

Les tétracyclines représentent 25,8% des traitements antibiotiques, les pénicillines 20,4%, les polypeptides 12,3%, les sulfamides 8,1%. Le point positif étant la proportion de vente des antibiotiques critiques tels que les céphalosporines de dernière génération 0,2% et les fluoroquinolones qui occupe désormais 0,7% du tonnage vendu. (7)

2. Évolution de l'exposition en fonction de l'espèce

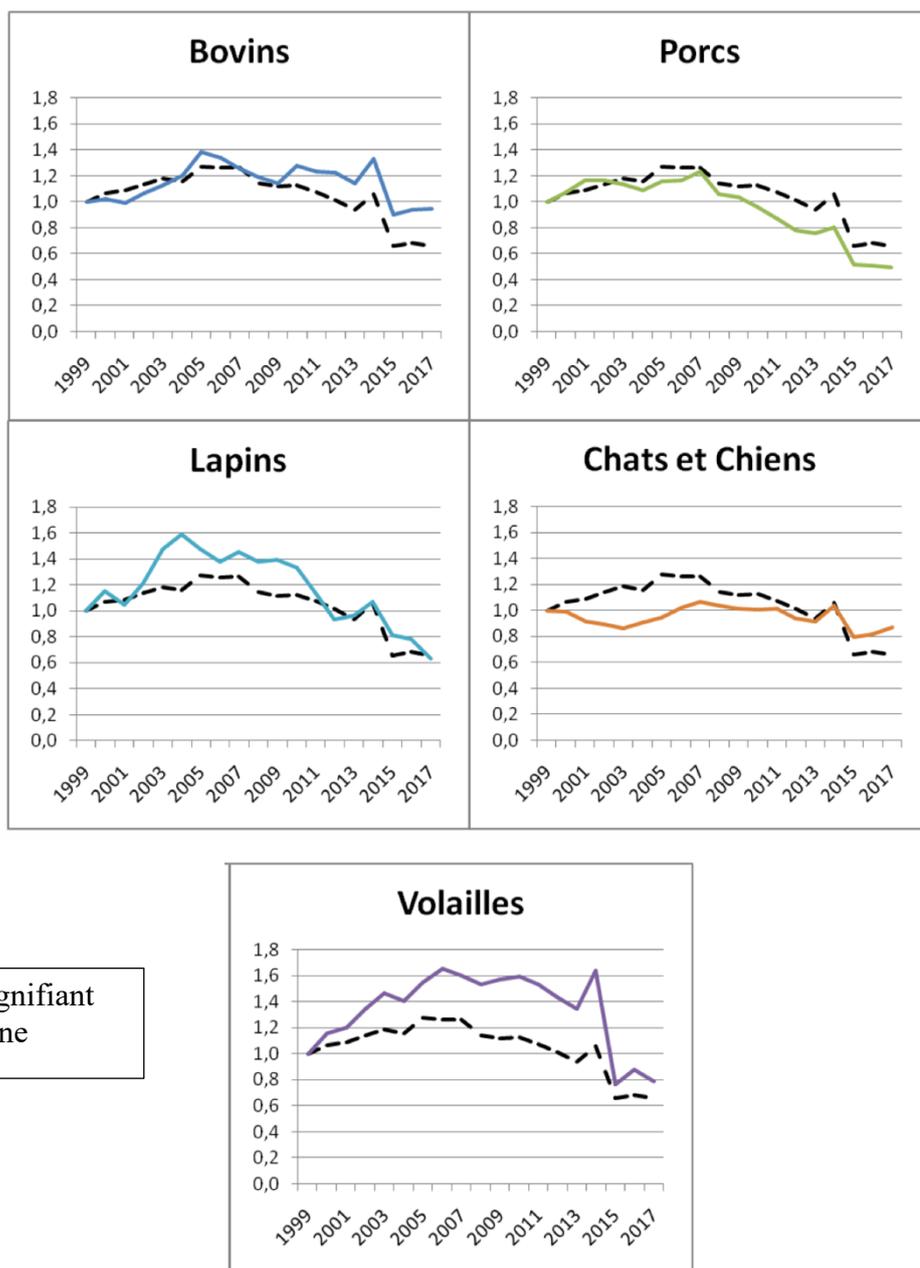


Figure 41 : Évolution de l'exposition aux antibiotiques par espèce animale (52)

Entre 2011 et 2017, l'exposition aux antibiotiques a diminué de

- 44,3% pour les lapins
- 43,5% pour les porcs
- 14% pour les chiens et les chats
- 48,7% pour les volailles
- 23,3% pour les bovins

(1) Classification des antibiotiques vétérinaires utilisés

Principale famille	Sous-famille	Exemples de principes actifs
Béta-lactamines	Pénicilline	Pénicilline G, Oxacilline et Cloxacilline M Ampicilline et amoxicilline A
	Céphalosporine	Céfalotine, Céfalexine (1 ^{ère} génération)
		Céfalonium (2 ^{ème} génération)
		Céfopérazone, Ceftiofur (3 ^{ème} génération)
		Céfquinome (4 ^{ème} génération)
Polypeptides	Colistine Bacitracine Polymixine B	
Aminosides	Streptomycine Kanamycine Gentamycine Apramycine	

Macrolides et apparentés		Erythromycine Spiramycine Clindamycine Lincomycine Tiamuline Tylosine Sipramycine
Tétracyclines		Doxycycline Oxytétracycline Chlortétracycline
Phéniols		Florfenicol Thiamphenicol
Quinolones		Acide nalidixique et oxolinique Fluméquine (1 ^{ère} génération)
		Ciprofloxacine Danofloxacine Difloxacine Enrofloxacine Marbofloxacine Ibafloxacine Orbifloxacine (fluoroquinolone)
Sulfamides		Sulfadiazine Sulfathiazole Sulfaguanidine Sulfadimidine Sulfadiméthoxine Sulfaméthazine Sulfaméthoxazole + Triméthoprim

Antibiotiques NON autorisés en médecine vétérinaire	Antibiotique autorisés en médecine humaine et vétérinaire	Antibiotiques autorisés en médecine vétérinaire uniquement
Carbapenemes	Aminoglycosides	Pleuromutilines
Glycopeptides	Betalactamines	Novobiocine
Carboxypénicillines	Cephalosporines 1 2G	Thiostrepton
Uréidopénicillines	Cephalosporines 3 4G	
Streptogramines	Diaminopyrimidines	
Monobactames	Lincosamines	
Glycylcycline	Macrolides	
Oxazolidinones	Phenicolés	
Lipopeptides	Polypeptides	
Fosfomycine	Quinolones	
Mupirocine	Fluoroquinolones	
	Sulfamides	
	Tétracyclines	

(2) Pourquoi utilise-t-on des antibiotiques dans les élevages ?

Les animaux étant des êtres vivants, sont susceptibles de développer des maladies qu'il est alors nécessaire de prévenir ou de traiter. Si ces derniers sont sujets à une infection bactérienne, on les traite par un antibiotique.

Les produits issus des animaux d'élevage sont parfois destinés à la consommation humaine, ce qui implique qu'ils doivent être absolument sains.

La prescription d'antibiotique par les vétérinaires est dans ce cas nécessaire.

Le traitement thérapeutique à but **curatif** consiste à soigner par des antibiotiques les animaux lorsque ces derniers présentent les symptômes de la pathologie et ainsi de favoriser leur guérison à titre individuel en rétablissant les performances économiques et le bien-être.

Lorsque les animaux de production sont élevés en groupe tels que les volailles, bovins, ovins..., il existe un risque d'infection élevé, de ce fait, on utilise un traitement à titre **préventif** ou **prophylactique**. Ce dernier est donc utilisé pour éviter l'atteinte des animaux. Il est également

présent en traitement individuel lors du sevrage, transport, tarissement où le taux de probabilité de développer une pathologie est plus importante.

De même, l'utilisation à titre **métaphylactique** est aussi autorisée. Lorsqu'une bactérie responsable d'une maladie grave est détectée, le vétérinaire traite l'ensemble du groupe même si un seul animal est concerné par la maladie sans attendre que les autres manifestent les symptômes.

Avant 2006 dans l'Union Européenne, on pouvait retrouver les antibiotiques comme additifs alimentaires car on les administrait à faible dose dans l'alimentation animale de manière à avoir un effet préventif sur certaines infections bactériennes mais cela modifiait également la flore intestinale des animaux ce qui permettait une meilleure assimilation des aliments et de ce fait une vitesse de croissance plus élevée (53).

Depuis 2006, cette pratique d'amélioration des performances est interdite chez toutes les espèces dans l'Union Européenne. (54)

(3) Les dépenses économiques du médicament vétérinaire

En France, les ventes de médicaments vétérinaires occupent une place importante dans ce circuit. Ils représentent un chiffre d'affaires de 2 milliards d'euros. Les antibiotiques affichent un peu plus de 15% de ce chiffre d'affaires. Les industries pharmaceutiques vétérinaires étant les premières en Europe, elles sont donc exportatrices. L'achat, la détention, la prescription et la délivrance sont encadrés et doivent suivre un cheminement précis. Sont alors autorisés à dispenser les médicaments vétérinaires, les pharmaciens, les vétérinaires.

De ce fait, l'ordonnance pour les antibiotiques est obligatoire, leur prescription n'est effectuée que par un vétérinaire. Ces derniers vendent 78,4% des médicaments vétérinaires commercialisés (55)

C. Les résistances bactériennes chez les animaux

Durant l'histoire, les antibiotiques ont été administrés aux animaux sans pour autant se douter des conséquences fâcheuses à travers le temps. Ils sont administrés par voie orale en poudres

ou solutions, sous forme de prémélanges médicamenteux pour faciliter l'administration à un groupe d'animaux, plus spécifiquement associés à un aliment ou via l'eau de boisson avec la présence d'une pompe doseuse. La voie parentérale peut être privilégiée lorsque la rapidité d'action est recherchée ou si on veut limiter une infection digestive, générale.

L'antibiorésistance touche toutes les espèces que ce soit les animaux de compagnie comme les chiens ou les chats mais aussi ceux d'élevage tels que les porcs, bovins, volailles, ovins, équidés et poissons.

Même si les animaux de compagnie consomment moins d'antibiotiques que le reste du monde animal. Évoluant dans le même environnement, leurs antibiotiques peuvent favoriser la résistance des bactéries chez l'humain.

De la même manière, depuis plusieurs années, on a constaté que la faune sauvage était contaminée par l'antibiorésistance suite aux relargages dans l'environnement de résidus. Par exemple, on a observé la présence d'un gène résistant à la colistine dans les fientes de goélands migrateurs. Il a été montré que ces derniers avaient tendance à se nourrir dans les décharges. L'eau qui a été contaminée par les fientes se comporte donc comme un vecteur de transmission de bactéries résistantes. (56)

Le milieu de l'élevage est tout particulièrement touché car la quantité d'antibiotiques est conséquente malgré un faible contact avec la population. (57)

1. La propagation de la résistance aux antibiotiques

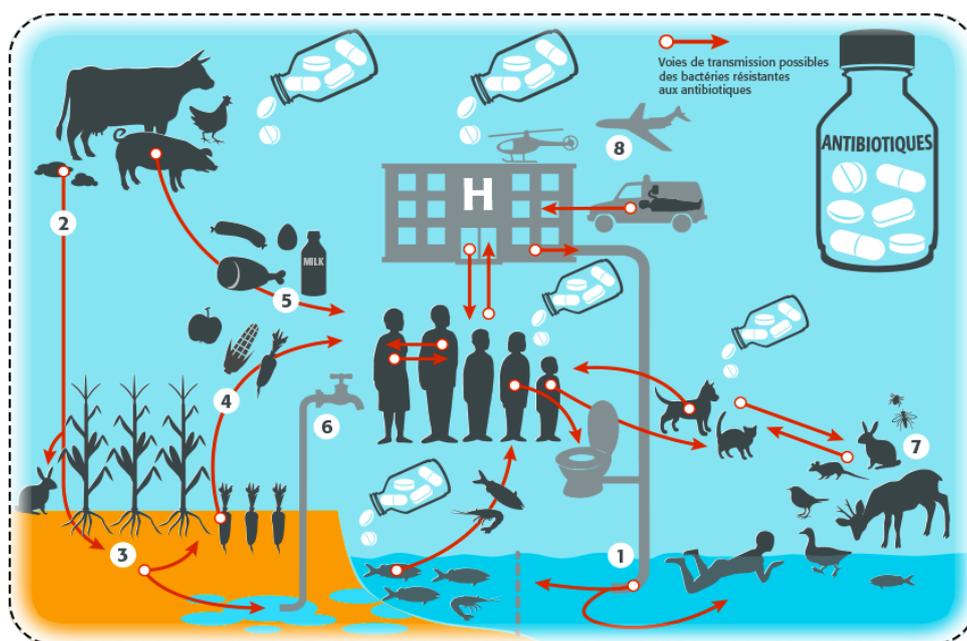


Figure 42 : Cycle de la propagation de la résistance aux antibiotiques (58)

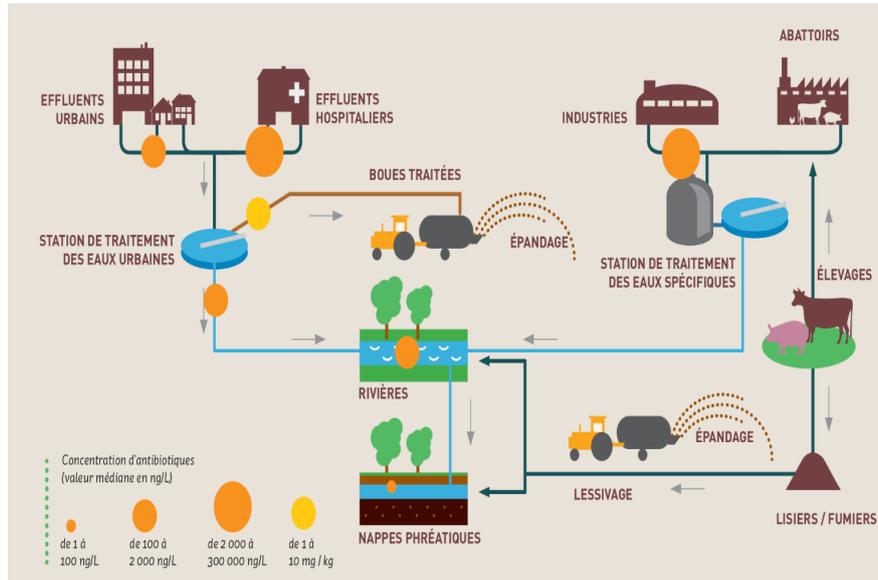


Figure 43 : Le cycle de dissémination des antibiotiques dans l'environnement

L'échange de bactéries pathogènes ou non est permanent entre les hommes et les animaux qu'ils soient domestiques, issus du système d'élevage ou même piscicoles et par conséquent tous les secteurs environnementaux sont concernés. La plupart du temps, la transmission s'effectue par les mains par contact direct avec des personnes contaminées ou en touchant des surfaces porteuses de ces bactéries.

La figure 42 explicite le fait que les bactéries résistantes à ces antibiotiques se propagent dans l'environnement par différentes voies nombreuses et complexes comme les systèmes d'assainissement de l'eau. Ces stations d'épuration des eaux usées n'éliminent pas entièrement ces bactéries comme ici représentée par le (1) et sont rejetées dans le milieu naturel.

De même, l'engrais animal épandu par les agriculteurs dans les champs (2) a permis d'identifier des bactéries résistantes qui initialement étaient présentes dans le tube digestif de ces animaux de la ferme. Suite à l'épandage, ces bactéries peuvent soit atteindre les réserves d'eau (6) par le phénomène d'infiltration de l'eau de pluie ou soit être déposées sur les plantes (3) et ainsi se multiplier.

Elles peuvent être transmises dans la chaîne alimentaire par l'intermédiaire des animaux, des insectes, des poissons (5) ou même de l'homme qui les consomme directement. Il est possible de retrouver des résidus dans nos assiettes si les règles d'hygiène ne sont pas respectées comme notamment une température de cuisson qui n'est pas suffisante ou que les délais entre le traitement et la consommation ne sont pas suivis. Avec la mondialisation et le tourisme (8), les

bactéries résistantes n'ont pas de frontière.

2. Antibiotiques critiques

Depuis 2016, la réglementation a changé, certains ont été interdits et pour les autres la prescription a été restreinte. Ces substances listées sont interdites pour l'usage préventif mais doivent respecter certaines conditions pour l'usage métaphylactique ou curatif. Ils regroupent les antibiotiques générateurs de résistances ainsi que ceux utilisés en dernier recours. Pour cela, la prescription et/ ou la dispensation doivent être contrôlées même si le traitement prescrit ne devra pas excéder plus d'un mois. La réalisation préalable d'un examen clinique sur un être vivant ou mort, d'une analyse du contexte épidémiologique sont à effectuer par le vétérinaire. On identifiera la souche bactérienne responsable de l'infection par un antibiogramme et sa sensibilité vis à vis de cet antibiotique. (59)

a) Le cas des fluoroquinolones et des céphalosporines

Sachant qu'elles représentent 0,8% du tonnage vendu, les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3ème et 4ème génération ont été classées parmi les antibiotiques critiques malgré une stabilisation de la consommation ces dernières années après une augmentation constatée entre 1999 et 2008 avec des résultats encourageants pour l'élevage porcin et cunicole. Cependant, on peut noter une augmentation des céphalosporines chez les bovins, les animaux domestiques même si pour eux une diminution importante en 2012 de 32,1 % a été notée en un an.

Ces différences sont plus marquées en fonction des filières ayant menées des actions. La préoccupation est plus grande par voie orale que par voie injectable mais aussi pour celles de 3ème et de 4ème génération par rapport aux autres.

(46)

Cependant d'après la publication des dernières études datant de 2017, le tonnage de céphalosporines et de fluoroquinolones a diminué toute espèce confondue.

Concernant les céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} génération, de 2013 à 2017, on estime une

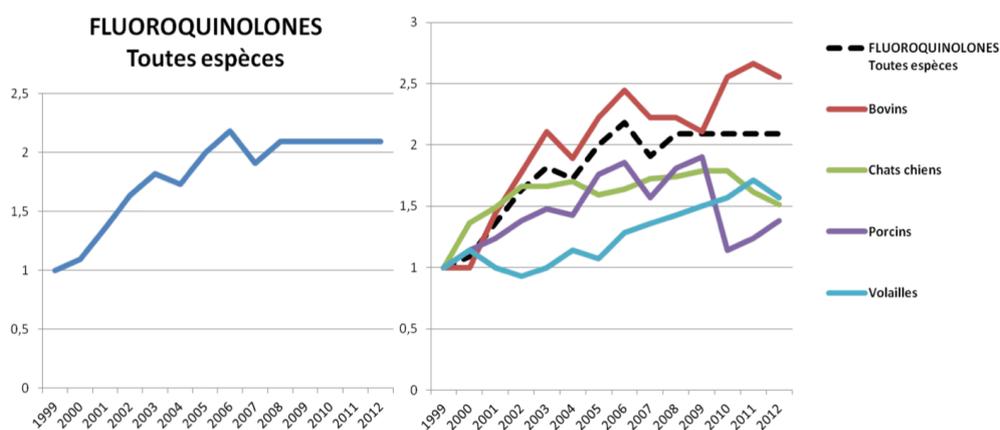
diminution :

- de 94,9% pour les bovins
- de 93,7% pour les porcs
- de 65,5% pour les chats et chiens

Concernant les fluoroquinolones, sur cette même période, on note également une diminution :

- de 93,1% pour les bovins
- de 93,9% pour les porcs
- de 50,3% pour les volailles
- de 73% pour les chats et chiens

Fluoroquinolones



Cephalosporines

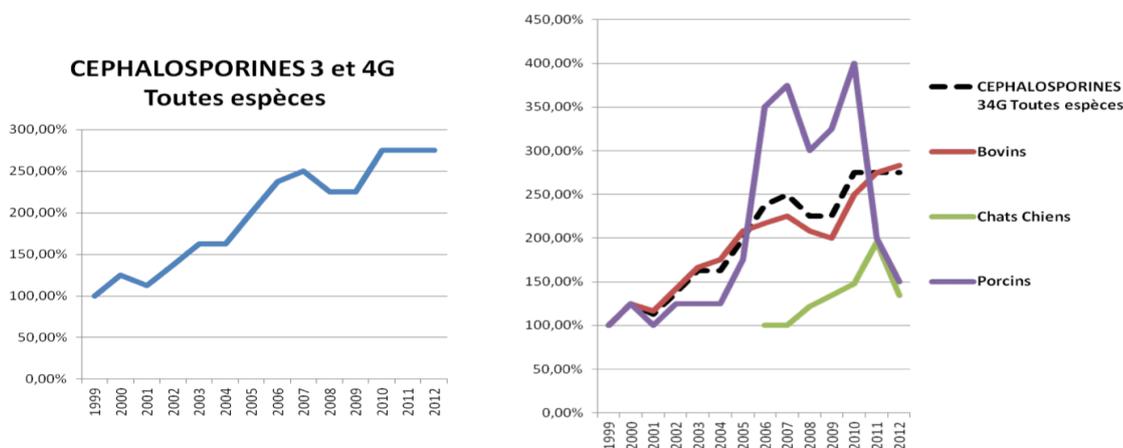


Figure 44 : Vente de fluoroquinolones, cephalosporines toutes espèces confondues et par espèce

Pour conclure, les objectifs du premier plan EcoAntibio ont été parfaitement respectés. Cela

montre l'impact des actions engagées, le respect du bon usage par les vétérinaires, éleveurs ainsi que les recommandations concernant l'usage des antibiotiques humains de dernier recours.

b) Le cas de la colistine

Depuis les années 1950, la colistine qui appartient à la famille des polypeptides est administrée fréquemment en médecine vétérinaire.

Leur tonnage vendu en 2015 en France a été de 30,6 tonnes pour toutes les espèces. Cette molécule est utilisée en préventif et en curatif pour les pathologies induites par les entérobactéries principalement les volailles ou porcins mais aussi chez les lapins, bovins...

Par contre, chez les humains, la colistine est peu utilisée à cause de sa toxicité rénale. Pourtant son spectre représente un intérêt particulier pour certaines bactéries multirésistantes.

Cependant, en 2015, la Chine a vu l'apparition des résistances à la colistine retrouvées dans la viande de porcs, poulets ou même chez des patients hospitalisés. Les scientifiques se demandent si le risque de sélection de résistance à la colistine chez l'homme serait dû à son utilisation chez l'animal.

L'année suivante, la colistine a été inscrite sur la liste des antibiotiques critiques (60) voir *annexe 1*.

3. Surveillance de l'antibiorésistance pour les bactéries animales

La surveillance de l'antibiorésistance est effectuée par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation et de l'Environnement (ANSES) qui est le principal interlocuteur mais également par des réseaux.

(1) Le réseau Résapath

Depuis 1983, ce réseau permet de surveiller l'antibiorésistance pour les bactéries isolées de toutes les espèces animales malades comme les ovins, caprins, bovins, porcs, volailles ou carnivores domestiques. Basé sur le bénévolat, il rassemble toutes les informations de résistance recensée. Il collecte les données de 16 réseaux de médecine humaine de ville ou à l'hôpital en France.

Les résistances recueillies chez les bactéries animales sont comparées à celles des bactéries

humaines.

Ce réseau possède plusieurs missions, il analyse les évolutions de l'antibiorésistance, décèle les nouvelles émergences en fonction de leur phénotype, définit les mécanismes moléculaires contribuant à la résistance. Enfin, il coordonne les études entre les laboratoires. (61)

En 2018, ce réseau a comptabilisé 55401 antibiogrammes, ce qui implique une très légère diminution par rapport aux années précédentes due à la diminution de 12% des antibiogrammes issus de volailles. On dénombre une part importante d'antibiogrammes concernant les chiens environ 25,9%, devant les bovins, 23% et volailles 21,1%.

On a remarqué une diminution de la résistance due aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et aux fluoroquinolones. Concernant la colistine, on distingue depuis une dizaine d'années une diminution constante. (62)

(2) Le réseau Salmonella

Il surveille la résistance chez des souches de salmonelles issues de l'alimentation, de l'environnement ou des animaux.

Les plans de surveillance annuels sont établis par la Direction générale de l'alimentation en association avec l'ANSES. Ils suivent l'évolution des souches sentinelles telles que *E.coli*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter* ou *Salmonella*, grâce aux échantillons collectés dans les abattoirs, fèces provenant d'animaux sains. (63)

D. Évolution des recommandations

L'organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) englobant 182 pays, s'intéresse à la santé humaine, animale ainsi que son bien-être. Elle propose plusieurs outils pour lutter contre l'antibiorésistance dans les pays membres. Pour cela, ils mettent en œuvre les actions suivantes :

- Réglementer la fabrication, la circulation et l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux sur la base des normes internationales
- Former les professionnels de la santé animale
- Communiquer pour sensibiliser les différents acteurs
- Mettre à disposition des produits de qualité et des alternatives à leur utilisation

- Assurer le contrôle par les vétérinaires de l'utilisation des antimicrobiens en santé animale
- Surveiller leur utilisation et le développement des résistances

1. Plan Ecoantibio numéro 1



Figure 45 : Logo du plan Ecoantibio 1

Ce plan, pluriannuel et national, a été mis en place par le ministère de l'agriculture. Il s'inscrit dans le sens des recommandations internationales de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), de l'OMS et de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO). Des échanges ont été organisés entre les représentants des agriculteurs, vétérinaires, pharmaciens, scientifiques, des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires qui deviennent alors acteurs. Cela a permis de mettre en œuvre des propositions d'actions visant à diminuer ce problème d'antibiorésistance sur la période de 2012 à 2017.

Le plan national des risques de l'antibiorésistance lancé en novembre 2011 prévoit un usage prudent et raisonné. Il énonce plusieurs principes :

- Une réduction de 25% de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire en 5 ans c'est à dire que seules les quantités nécessaires aux animaux doivent être prescrites et administrées.
- Une réduction des antibiotiques appelés critiques comme explicité précédemment concernant les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3ème et 4ème génération

Les 5 axes principaux développés sont :

- promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs
- développer les alternatives évitant les recours aux antibiotiques
- renforcer l'encadrement des pratiques et des règles de prescription commerciale

- améliorer le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance
- promouvoir la même approche à l'échelon européen et international

Il y a nécessité de sensibiliser tous ces acteurs, faciliter les initiatives des professionnels en développant la recherche, en faisant évoluer les méthodes d'élevage, la réglementation concernant la commercialisation et la prescription des antibiotiques.

Les attentes seront différentes en fonction des filières :

- Concernant l'éleveur, l'amélioration des pratiques d'élevage comme l'hygiène, l'entretien des bâtiments, le suivi sanitaire est primordial. Le suivi des mesures de prévention, de formation sur le bon usage des antibiotiques, de la biosécurité devront être respectés.
- Pour les vétérinaires, l'amélioration des pratiques de prescription permettent de moins recourir aux antibiotiques mais aussi de limiter les prescriptions d'antibiotiques critiques dont il faut réserver l'efficacité pour l'homme. Des conseils sont également à dispenser pour les éleveurs de manière à améliorer les conditions et éviter l'apparition des maladies.
- Les scientifiques quant à eux, doivent accroître les connaissances en immunologie de manière à développer des vaccins. Il faut orienter les recherches sur des méthodes de soins alternatives et mettre en place des méthodes d'évaluation des risques d'antibiorésistance.
- Les laboratoires pharmaceutiques doivent développer de nouveaux antibiotiques mais aussi des alternatives notamment les vaccins qui permettent d'éviter leur utilisation.

2. Plan Ecoantibio numéro 2

Pour poursuivre l'action de ce premier plan, a été mis en place le plan Eco antibio numéro 2 qui est actif de 2017 à 2021.

ECOANTIBIO²
PLAN NATIONAL
DE RÉDUCTION DES RISQUES
D'ANTIBIORESISTANCE
EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE
2017-2021

Figure 46 : Logo du plan Ecoantibio 2

Les buts de ce deuxième plan sont d'évaluer l'impact du premier plan, d'en valoriser les résultats et d'en poursuivre les actions déjà engagées. Il a aussi pour objectif de garder cette tendance à la baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques. Il compte 20 actions que l'on retrouvera en *annexe 2* et s'articule autour de 4 axes.

Les 4 axes représentés sont :

- Développer les mesures de prévention des maladies infectieuses et faciliter le recours aux traitements alternatifs
- Communiquer et former sur les objectifs de lutte contre l'antibiorésistance, sur leur prescription raisonnée et sur les autres moyens de contrôle des maladies infectieuses.
- Développer des outils partagés d'évaluation et de suivi de prescription d'antibiotiques
- S'assurer de l'application des règles de bon usage au niveau national et permettre leur diffusion en Europe et dans le monde. (64)

3. La semaine mondiale de sensibilisation au bon usage des antibiotiques

En 2019, cette semaine s'est déroulée du 18 au 24 novembre, où étaient invitées toutes les personnes concernées à utiliser ces médicaments de manière raisonnée. L'objectif étant de réduire la résistance aux antibiotiques et d'améliorer la santé animale et publique dans le cadre d'une approche « One Health » (65)

En 2016, le Comité Interministériel pour la Santé (CIS), suite à la demande du premier ministre, a élaboré une feuille de route gouvernementale visant à maîtriser l'antibiorésistance, 330 millions d'euros sur 5ans seront mobilisés pour mettre en œuvre ces mesures.

Les points abordés dans cette feuille de route sont :

- la sensibilisation et la communication auprès des professionnels de santé et du grand public
- la formation des professionnels de santé et le bon usage des antibiotiques en médecine vétérinaire et humaine.
- La recherche et l'innovation pour la maîtrise de l'antibiorésistance
- la mesure et la surveillance de l'antibiorésistance

E. Comparaison de la consommation homme animal en fonction de la classe d'antibiotique

Pour que les données humaines et animales puissent être comparables, les valeurs seront énoncées en mg/kg de poids vif. (La masse corporelle a été évaluée dans la population humaine en fonction du sexe et de l'âge et a été considérée comme constante. Pour les animaux, on a pu le calculer pour les espèces principales, le poids moyen en fonction de l'âge et de l'état physiologique de ces derniers) Ensuite, les valeurs de consommation d'antibiotiques seront indiquées pour toutes espèces confondues.

Pour que cette comparaison puisse être possible, on a d'abord calculé le tonnage d'antibiotiques et la biomasse. En 2012, en totalisant les 26 pays de l'Union Européenne, le tonnage d'antibiotiques vendu a été de 3400 tonnes chez l'homme et de 7982 tonnes chez les animaux. La biomasse se définit comme le poids standard multiplié par le nombre d'animaux.

$$\text{Poids standard} \times \text{Nombre d'animaux} = \text{Biomasse}$$

Cela a permis de déterminer la consommation d'antibiotiques en 2012, ce qui correspond à 116,4mg/kg chez l'homme et 144,0 mg/kg chez l'animal. (66)

On peut conclure que la consommation d'antibiotiques en 2012 est plus importante chez l'animal que chez l'homme.

Il a été démontré que chez l'homme, il y avait une corrélation entre la consommation de céphalosporines de 3ème génération et la résistance d'*E.Coli* aux céphalosporines de 3ème génération.

De même, il y a une corrélation entre la consommation de fluoroquinolones et la résistance vis

à vis de *E. Coli*.

Par contre, il n'y a pas d'association entre la consommation et la résistance aux fluoroquinolones chez *Salmonella spp*, *Salmonella Enteritidis*.

Pour les fluoroquinolones et les céphalosporines, il y a une relation entre la résistance de *E. Coli* chez l'animal et la résistance retrouvée chez l'homme. (67)

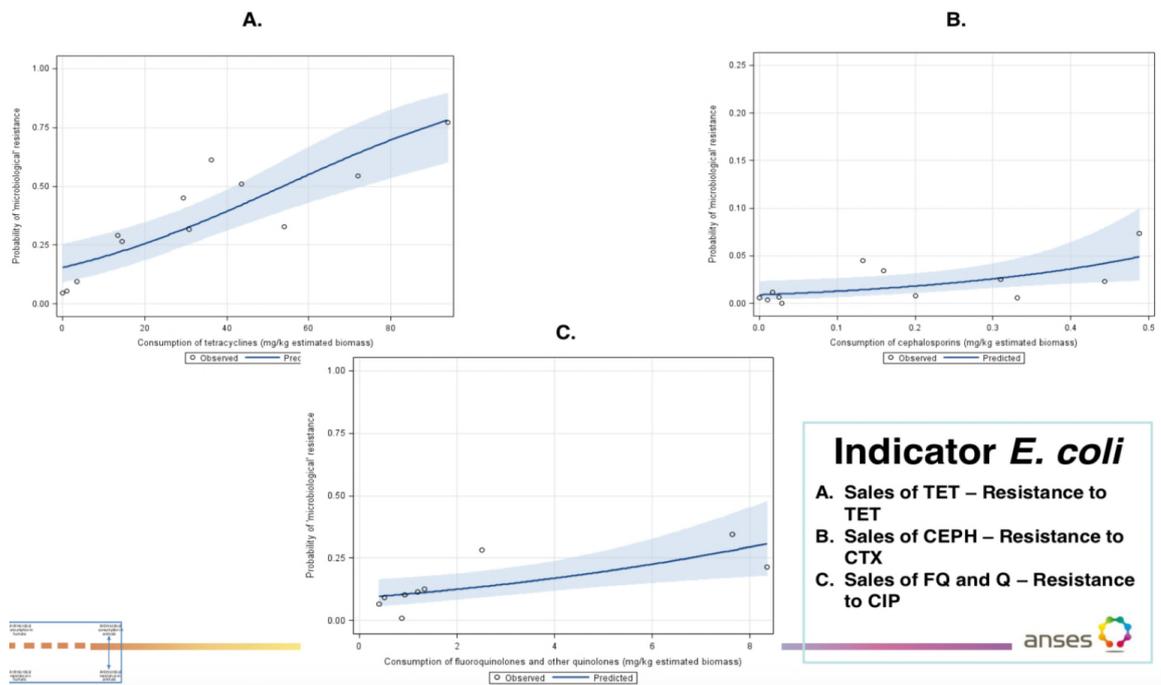


Figure 47 : Comparaison de la consommation d'antibiotique et de l'antibiorésistance chez l'animal

La consommation de céphalosporines de 3ème et de 4ème génération chez l'animal et l'antibiorésistance chez l'homme ne sont pas liées.

On a remarqué que la consommation de fluoroquinolones chez l'animal était corrélée à l'antibiorésistance chez l'homme à *E.Coli* mais pas pour *Salmonella* ni *Campylobacter*.

Il y a également une relation entre la consommation de macrolides chez l'animal et la résistance de *Campylobacter* chez l'homme.

On a découvert une relation entre la consommation de tétracyclines chez l'animal et la résistance de *Salmonella* et *Campylobacter* chez l'homme.

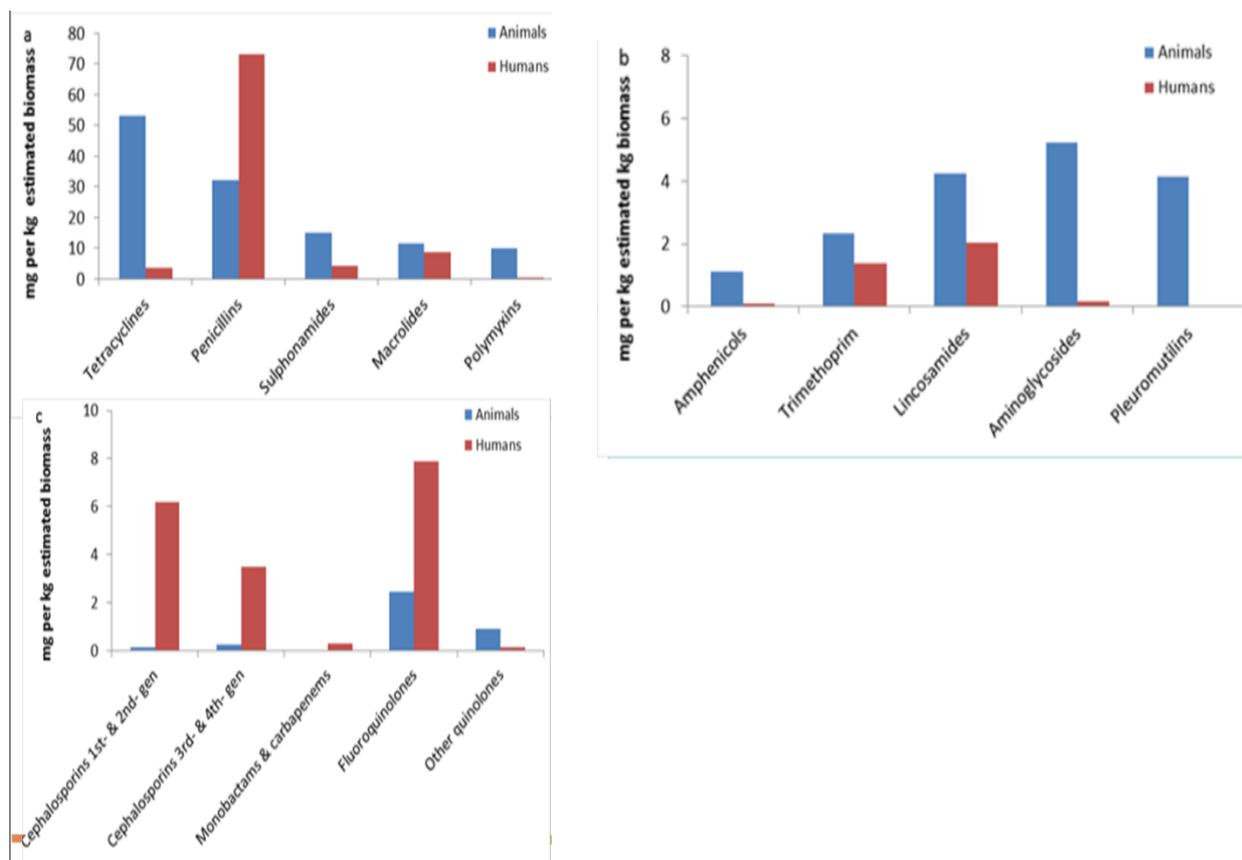


Figure 48 : *Comparaison Homme animal par famille d'antibiotique*

Selon les données de l'ANSES, nous remarquons qu'en médecine humaine, on utilise plus les pénicillines, les macrolides, les fluoroquinolones ainsi que les céphalosporines. Tandis qu'en médecine vétérinaire, comparée aux hommes, on administre plus de tétracyclines, sulfamides, lincosamides ou aminosides.

III. Données sur l'impact des pratiques antibiotiques vétérinaires

A. Les pratiques exercées par le vétérinaire

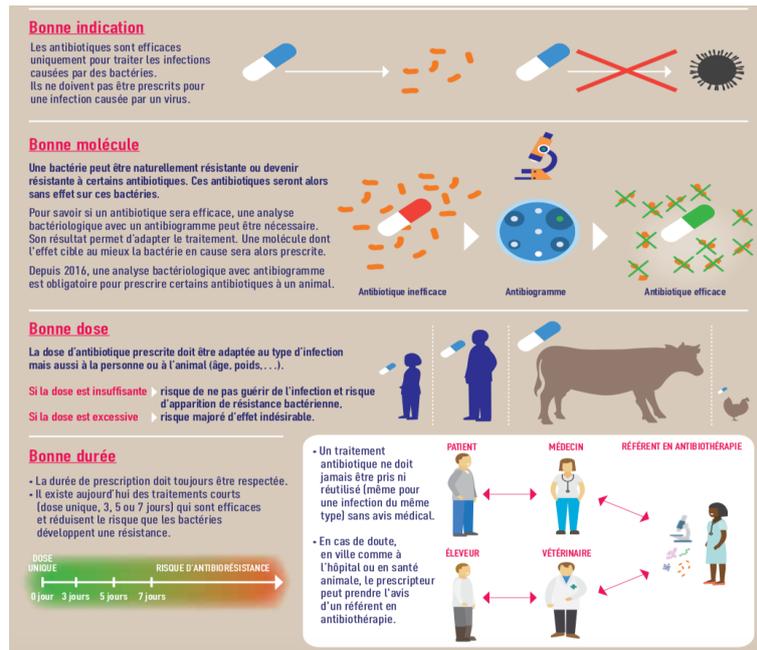


Figure 49 : Mieux utiliser les antibiotiques

La figure 49 est un résumé du bon usage des antibiotiques. Pour éviter l'apparition de bactéries résistantes, préserver leur efficacité, on doit respecter quelques règles : la bonne molécule, à la bonne dose et pour la bonne durée.

1. Conditions de prescription

Le vétérinaire prescrit des antibiotiques et contrairement aux médecins peut les dispenser sous certaines conditions. Il a une dérogation du monopole pharmaceutique. Selon l'article L 610 du Code de la santé publique, son droit de dispensation est réservé aux animaux pour lesquels il aura dispensé des soins, cela concerne les médicaments qu'il a lui-même prescrit, il doit être inscrit au tableau de l'ordre et n'a pas le droit de tenir une « officine ouverte ». (68)

La prescription s'effectue pour un usage immédiat ainsi le renouvellement de cette classe est

rare. Néanmoins, il existe un cas de prescription hors examen clinique, dans le cadre notamment du suivi sanitaire d'un élevage. Ce suivi sanitaire est établi par le vétérinaire et l'éleveur une fois par an, sur rendez-vous fixé.

L'objectif est de dresser un état des lieux du cheptel sur les différentes pathologies présentes. Suite à cela, il procédera à la rédaction d'un protocole de soins. Ce dernier pourra alors être utile pour la prescription des médicaments.

Sur la prescription, il indique le nom du médicament, le dosage, la posologie, le mode d'administration et le temps d'attente si nécessaire. Cette ordonnance est à conserver 5 ans et doit être incluse dans le registre d'élevage. (69)

2. Diagnostic

Pour établir son diagnostic, le vétérinaire s'appuie sur des données épidémiologiques, les signes cliniques, les prélèvements bactériologiques relevés lors des examens des animaux morts ou vivants ainsi que les examens complémentaires. Lorsque le diagnostic établit une maladie bactérienne, une antibiothérapie est envisagée. Dans des situations d'urgence, il démarre l'antibiothérapie en attendant les résultats bactériologiques.

3. Examens complémentaires

L'examen bactériologique est réalisé le plus tôt possible, autant que nécessaire, leur choix est orienté par leur pertinence, connaissance de leurs valeurs, et leur faisabilité (particulièrement avant l'administration d'antibiotiques critiques ou d'infections chroniques récidivantes), il est effectué sur des animaux n'ayant pas reçu le traitement antibiotique. On procède à des tests de sensibilité aux antibiotiques en complément. Ils permettent de mettre en évidence certains phénomènes de résistance. Ces tests sont réalisés dans les laboratoires vétérinaires qui transmettent le résultat. Le vétérinaire choisit seul le traitement approprié. (70)

Les vétérinaires utilisent l'antibiogramme pour guider leur choix de thérapeutique. C'est un principe qui vise à limiter l'antibiorésistance.

D'après la figure ci-dessous, on remarque que le nombre d'antibiogrammes est en augmentation depuis 2006. Cette figure est une conséquence des échecs liés à l'augmentation de la résistance et en même temps un moyen de limiter le développement d'autres résistances.

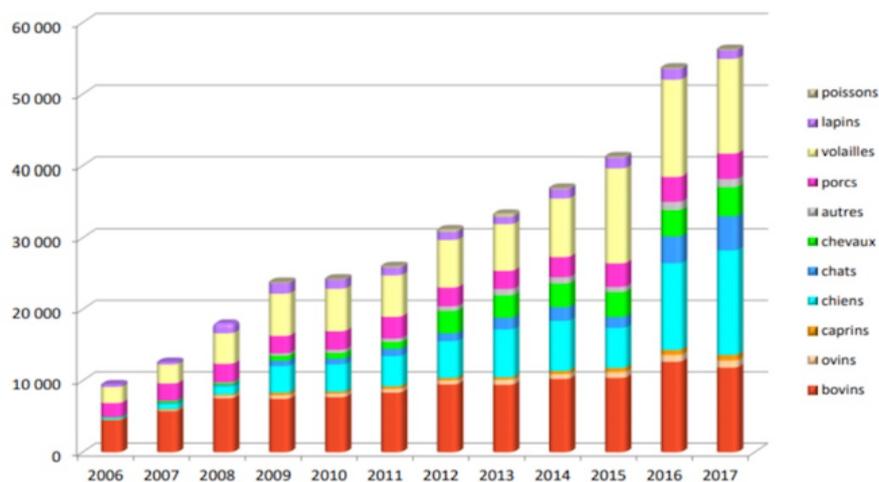


Figure 50 : Évolution du nombre d'antibiogramme par filière

4. Critères de choix d'un antibiotique

Ce choix dépend de plusieurs conditions et en particulier de la pression de sélection de l'antibiotique. Il est en fonction de :

- 1) l'indication thérapeutique
- 2) du spectre d'activité antimicrobienne (on privilégie le spectre étroit)
- 3) la pharmacocinétique de l'antibiotique
- 4) la tolérance, les effets secondaires
- 5) des antécédents infectieux de l'animal ou de l'élevage
- 6) l'expérience clinique du vétérinaire

En cas d'échec du premier traitement, le vétérinaire réexamine le diagnostic, évalue les chances de guérison et peut redonner un nouveau traitement. Celui-ci est déterminé en fonction d'examens complémentaires. Le recours aux antibiotiques critiques se fait uniquement dans le cas d'absolue nécessité en dernière intention. (71)

Il y a un consensus de traitement de première ligne, deuxième ligne... en fonction du site. Sur la figure 51, un exemple de diagramme décisionnel pour le traitement des infections urinaires chez les truies illustre ce procédé.

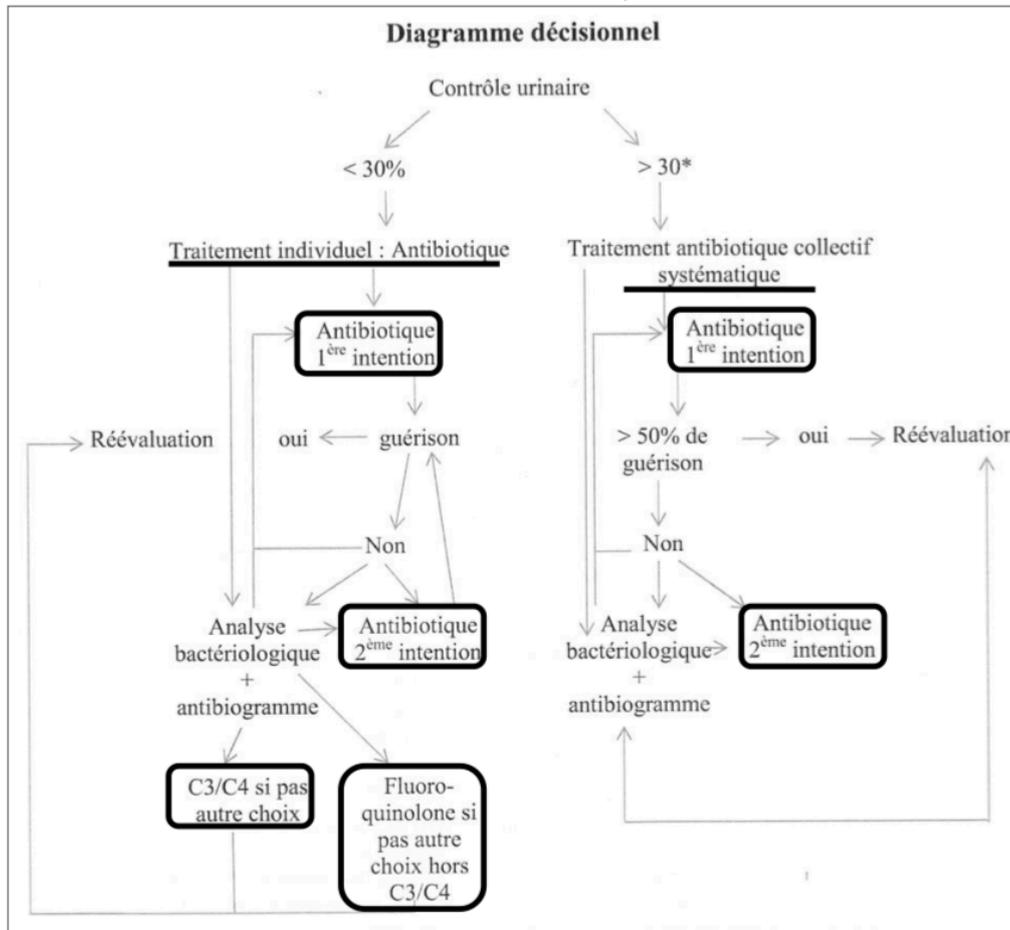


Figure 51 : *Diagramme décisionnel de traitement des infections urinaires chez les truies*

5. Modalités de traitement

La posologie dépend de paramètres physiologiques de l'animal tels que l'âge, le poids, le sexe. On remarque que beaucoup d'animaux sont sous traités et reçoivent donc un médicament sous dosé qui va donc induire des échecs thérapeutiques et favoriser l'émergence de résistances car les bactéries mutantes persistent dans les foyers infectieux.

Pour le traitement collectif par voie orale comme par exemple pour les poulets, on a remarqué que les animaux malades avaient un appétit plus faible que les autres donc ils consomment moins le médicament ce qui entraîne un sous dosage. (72)

Une autre anecdote quant à elle concerne les traitements déversés dans les boissons, il peut y avoir du gaspillage c'est pour cela qu'il est recommandé d'augmenter la dose du médicament.

6. Différentes voies d'administration selon l'animal

- La voie orale : pour un traitement collectif, on l'administre soit dans l'eau de boisson

avec une pompe doseuse permettant de contrôler la posologie ou soit dans les aliments.

- La voie parentérale : l'injection est déterminée selon certains critères : la rapidité, limiter l'infection et le coût.
- La voie locale représentée par les collyres, pommades pour le traitement.

7. Signification de l'utilisation d'un médicament vétérinaire hors AMM ou validé par l'AMM

Un médicament vétérinaire doit avoir une Autorisation de Mise sur le Marché pour qu'il soit commercialisé. Dans le dossier d'AMM est inclus une évaluation scientifique qui permet de vérifier la qualité, innocuité envers les animaux, l'environnement ou le consommateur.

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont indiquées les recommandations d'utilisation à respecter, on y trouve l'espèce dédiée, les indications, le schéma thérapeutique, les posologies. Un exemple de fiche RCP concernant le médicament vétérinaire Ophthocycline®, pommade ophthalmique a été mise en *annexe 3*.

Lorsqu'un médicament est prescrit « hors AMM », il faut savoir que cet usage est exceptionnel car ces médicaments ne respecteront pas les conditions validées par l'AMM. Les études pour l'indication considérée étant abstentes, il y a nécessité de limiter cet usage. Le vétérinaire est alors obligé de mettre en jeu sa responsabilité qui n'est plus de l'ordre du laboratoire pharmaceutique. Ils seront prescrits pour une espèce ou une indication différente de celle prévue pour traiter des infections bactériennes rares ou pour des espèces en faible importance numérique. Cela concernera uniquement les animaux de rente. (73)

8. Délivrance

La dispensation des antibiotiques à l'officine respecte les recommandations en vigueur des bonnes pratiques d'emploi dès septembre 2015. (74)

Elle est réalisée uniquement sur présentation de l'ordonnance valide prescrite par un vétérinaire. Contrairement à la médecine humaine, le droit de substitution générique par le pharmacien d'officine ne s'applique pas pour les médicaments vétérinaires. « Le pharmacien ne peut donc pas substituer ou même remplacer un médicament vétérinaire par un autre à usage humain. »

De ce fait, en cas d'indisponibilité de l'antibiotique prescrit, le pharmacien doit contacter le

prescripteur. Comme pour la médecine humaine, on délivrera le conditionnement adapté pour le nombre d'unités délivrées.

Pour les antibiotiques d'importance critique, la réglementation est plus stricte depuis le 1^{er} avril 2016 d'après le décret en Conseil d'État où trois nouveaux articles sont venus compléter le code de la Santé Publique, R.5141-117-1, R.5141-117-2, R.5141-117-3. (75) Leur prescription est valide pour une durée d'un mois au maximum. On ne peut délivrer au maximum que pour une durée de 1 mois. Il est interdit de les renouveler. (76)

Qu'est-ce qu'une ordonnance en cascade ?

Lorsqu'aucun médicament vétérinaire ne correspond à la pathologie, le vétérinaire a le droit à ce moment-là de prescrire un médicament destiné aux humains ou aux animaux pour une utilisation hors AMM voire même une préparation magistrale vétérinaire.

L'ordonnance sera en cascade si le médicament vétérinaire en question n'est pas autorisé pour l'espèce ou si l'ordonnance indique un médicament destiné aux humains ou une préparation magistrale vétérinaire. (54)

9. Traçabilité

Les médicaments antibiotiques vétérinaires doivent être notifiés lors de leur délivrance d'après l'article R. 5141-112 du code de santé publique sur un registre de délivrance, le numéro d'ordonnancier sera reporté sur l'ordonnance

Lors de l'intervention du vétérinaire dans un élevage, il transcrit ses actions thérapeutiques dans le registre d'élevage visible ci-dessous en y joignant les résultats des tests de sensibilité. (77)

Identification de l'animal ou du lot et de la catégorie	Motif de traitement diagnostic analyse	N° ordonnance (facultatif)	Date de l'événement ou date de début du traitement	Date de fin de traitement	Médicament			Date de remise en vente		Intervenant (signature du vétérinaire)
					Voie administr.	Dose	Rythme	Lait M/S	Viande	
VL VA Vo Ge Eng	⊕		M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng			S	S				S		
VL VA Vo Ge Eng			M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng			S	S				S		
VL VA Vo Ge Eng			M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng	⊕		M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng			S	S				S		
VL VA Vo Ge Eng			M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng			S	S				S		
VL VA Vo Ge Eng			M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng	⊕		M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng			S	S				S		
VL VA Vo Ge Eng			M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng			S	S				S		
VL VA Vo Ge Eng			M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng	⊕		M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng			S	S				S		
VL VA Vo Ge Eng			M	M				M		
VL VA Vo Ge Eng			S	S				S		
VL VA Vo Ge Eng			M	M				M		

Figure 52 : Registre d'élevage

10. Pharmacovigilance

Le vétérinaire doit déclarer les effets indésirables imputés aux médicaments car malgré de nombreux essais cliniques effectués sur des animaux, certains effets indésirables non connus peuvent encore se déclarer. Il doit aussi participer à la veille sanitaire contre l'antibiorésistance, les risques de leur utilisation pour l'environnement, la validité du temps d'attente avant consommation. Le but est de signaler ces messages le plus rapidement. Cela est énoncé par l'article L 5141-103 indiquant que « toute pharmacie comme vétérinaire doit signaler tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être imputé à l'utilisation d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain administré à un animal... aux centres de pharmacovigilance ou à l'ANSES-ANVM »

B. Les classes d'antibiotiques en fonction des germes et indications

(78)

Antibiotiques	Familles	Spectre	Activité	Indications	Remarques
Béta lactamines	Aminopénicillines	Plus ou moins large	Bactéricide	Staphylococcies cutanées, Mammites, infections urinaires, respiratoires et septicémiques	Faible toxicité pour l'animal
	Benzylpénicilline	Germes sensibles à Gram positif		Leptospirose, actinomycose des bovins, rouget de porc	
	Pénicillines M	Streptocoques et staphylocoques		Mammites streptococciques chez les animaux domestiques et staphylococciques chez les vaches laitières, chiens	
Macrolides		Spectre étroit, Gram positif	Bactériostatique	Sphère ORL, mycoplasmes respiratoires, chez les volailles, mammites des vaches, brebis, prostate des chiens, infections bucco-dentaires	Diffusion excellente dans les cellules et le parenchyme pulmonaire
		Large spectre,	Bactériostatique	Septicémies,	Très forte

Sulfamides		Gram positives et négatives, <i>Plasmodium</i> , <i>Toxoplasma</i>	antibiotique	arthrites, colibacilloses, infections pulmonaires, métrites, maladies intestinales (sulfasalazine) colites ulcéreuses et coccidioses	résistance
Tétracyclines		Spectre large, Gram positif et négatif	Bactériostatique	Traitement et prévention d'infections respiratoires, digestives : leptospirose, mycoplasmoses, mammites, infections cutanées, métrites	
Céphalosporines		Gram positif et négatif	Bactéricide	Infections systémiques, respiratoires, cutanées, osseuses, urinaires, mammites à germes sensibles	Ne sont jamais administrées chez les volailles
Quinolones		Bacilles Gram négatif comme les entérobactéries	Bactéricide	Indiquées chez les poissons, porcs, animaux destinés à la	

		s, pseudomonas aeruginosa, haemophilus influenzae		consommation humaine	
Fluoroquino- lones		Spectre plus large que les quinolones. Staphylocoqu es, bacilles Gram négatifs	Bactéricide	Indiquées chez les bovins, volailles	Action systémiqu e suite à leur bonne diffusion cellulaire. Leurs usages excessifs ont provoqué l'appariti on de germes résistants

C. Les pratiques commerciales de la consommation d'antibiotiques

On a remis en cause certaines pratiques puisque des conflits d'intérêt étaient présents.

La vente de ces derniers prenait une place importante dans le chiffre d'affaires ce qui entraînait des risques de surconsommation au détriment d'une rémunération à l'acte, à la consultation vétérinaire.

Pour éviter ce phénomène, il faudrait dissocier cela pour enrayer la prescription abusive d'antibiotiques mais pour autant cela n'est pas encore à l'ordre du jour car il serait difficile pour l'État de compenser les pertes de revenu. De ce fait, il y aurait apparition de l'automédication à grande échelle de manière à limiter l'intervention des vétérinaires mais cela fait apparaître une problématique, celle de la contrefaçon. On constate désormais la présence de médicaments vétérinaires listés vendus sur Internet même si la réglementation n'autorise pas cette vente.

Il existe des contrats liant les vétérinaires aux laboratoires qui leur accordent des remises qui peuvent s'avérer importantes en fonction du volume de médicaments vendus. Certains vétérinaires prescrivait alors des antibiotiques à tort, de ce fait leur marge augmentait ainsi que leur bénéfice.

Ce mécanisme incitatif a permis l'élaboration d'articles dans le plan Ecoantibio en janvier 2015 qui consiste à interdire les remises sur les achats d'antibiotiques mais aussi diminuer les marges sur les antibiotiques critiques pour lesquels l'usage doit être diminué. Tout en sachant que ces missions ne s'appliquent pas aux autres médicaments.

On arrive donc à un prix unique d'achat qui ne dépend plus du volume acheté.

Enfin pour suivre les propositions, il faudra améliorer la connaissance des quantités d'antibiotiques commercialisés. Les données scientifiques concernant cette classe sont souvent limitées et cela est un obstacle. La déclaration des antibiotiques prescrits, vendus par les laboratoires, grossistes, prescripteurs, détenteurs d'animaux sera une obligation. L'ANSES - ANMV recueillera et analysera ces données. De cette manière, on pourra vérifier le respect des règles de prescription, de délivrance, de permettre aux professionnels de situer leurs pratiques par rapport aux recommandations de bonne utilisation. Actuellement, la taxation s'exerce sur les laboratoires, les dossiers d'AMM, les médicaments vétérinaires vendus annuellement. Il faudrait que la taxation s'applique aux antibiotiques vétérinaires mais aussi de surtaxer les antibiotiques critiques. (79)

D. Les différentes conséquences de l'utilisation des antibiotiques

1. L'impact des antibiotiques sur les flores commensales

Dans la nature, les microorganismes produisent des antibiotiques mais les gènes de résistance sont contenus dans ces derniers. Les gènes sont ensuite transférés directement ou indirectement à des bactéries de la flore commensale puis à des bactéries potentiellement pathogènes pour l'homme. Chez celles qui sont pathogènes chez l'homme, les gènes de résistance peuvent rester

silencieux mais dans un contexte de pression de sélection, cela peut créer des conditions favorables.

La sélection des bactéries résistantes constituant la flore commensale se produit lors de chaque prise d'antibiotique. Cependant, ce phénomène ne concerne pas uniquement la flore commensale mais aussi cutanée, vaginale, rhino-pharyngée car les antibiotiques diffusent dans les liquides biologiques, les tissus.

Les conséquences sur la flore commensale sont plus importantes pour l'évolution de la résistance que la sélection directe de bactéries pathogènes au sein des infections car les bactéries de la flore commensale sont fortement plus nombreuses que les pathogènes, la probabilité de sélection de germes résistants est donc plus élevée. Mais aussi que l'effet sur la flore commensale est toujours le même que ce soit pour un homme, un animal.

Un phénomène a été remarqué par les chercheurs : certains animaux tels que les lapereaux ou porcelets mangeaient les crottes de leur mère. Cela aboutit à transmettre d'une génération à une autre les gènes d'antibiorésistance qui se trouvaient dans la flore maternelle. Ayant moins de gènes résistants, ils seraient plus facilement traités par les antibiotiques si une infection importante devait se déclarer. (80)

Les effets indésirables des antibiotiques sont à court terme comme les allergies, rashes cutanés tandis que la résistance, quant à elle, a des effets à court, moyen et même long terme. Dans le futur, le niveau de résistance au sein de la flore commensale sera un indicateur sensible et précoce de l'évolution de la résistance. Nous avons remarqué également que l'impact écologique était différent en fonction de l'antibiotique ce qui doit être un critère dans le choix d'antibiotique. (81)

2. Impact de l'antibiothérapie sur l'environnement

a) Le milieu aquatique

Depuis les années 1940, l'utilisation massive des antibiotiques chez l'homme et l'animal a abouti au déversement de millions de tonnes d'antibiotiques dans l'environnement. En 2012, on a constaté que la mairie de Paris déversait dans ses eaux usées entre 40 et 100mg de bactéries par litre avec une contenance de 30 à 50% de bactéries résistantes. Cette concentration dans la Seine aux abords des maisons de retraite où les traitements sont importants était significative d'où l'intérêt des campagnes de sensibilisation sur le bon usage des antibiotiques. (82)

De même, bien que l'on ait vu que le groupe des pénicillines était très consommé en ville, ce dernier a été moins repéré dans les cours d'eau contrairement aux macrolides, sulfonamides ou quinolones. Les stations d'épuration ne peuvent pas éliminer tous les antibiotiques, certains sont dégradés mais parfois des métabolites subsistent dans le milieu aquatique. Ce qui engendre l'accumulation des antibiotiques et de ses résidus dans les sédiments. Une étude a montré que les bactéries résistantes se désagrègent plus rapidement dans l'eau que les autres car elles s'exposent à un stress conséquent. Néanmoins, elles peuvent transmettre leurs gènes de résistance aux bactéries présentes dans l'environnement mais cela arrive exceptionnellement.

Les trois principales sources existantes sont : (83)

- Les hommes consommant des antibiotiques
- Les élevages d'animaux recevant des antibiotiques
- Les usines de production industrielle d'antibiotiques relarguant une partie de cette production dans les cours d'eau (84)

Les effluents issus de l'élevage, des humains, des usines sont peu normés.

Ces usines disséminent dans les environnements aquatiques des quantités importantes d'antibiotiques dont les concentrations peuvent atteindre 1mg/L aux abords de certaines usines de production. Actuellement, l'Europe ayant durci ses normes environnementales, les industries pharmaceutiques ont donc délocalisé leur production dans les pays où les contraintes réglementaires concernant le coût de production et la pollution environnementale sont moindres notamment dans les gros pays producteurs d'antibiotiques comme l'Inde ou la Chine puisque dans ces pays, le coût de production est faible ce qui explique la multiplication des firmes pharmaceutiques. De ce fait, ils se répandent très largement dans l'environnement et polluent les eaux souterraines ce qui offre les conditions optimales pour le développement des bactéries résistantes, la flore microbienne environnementale sera alors perturbée.

En règle générale, dans divers environnements aquatiques et telluriques, certains antibiotiques sont détectés avec des concentrations variant du ng au microgramme par litre d'eau ou de gramme du sol. Cela contamine bien évidemment les eaux souterraines, les milieux marins ou les eaux potables dont la concentration résiduelle peut être de l'ordre du nanogramme par litre. Dans les eaux de surface, la concentration résiduelle est de l'ordre du ng/L alors que dans les eaux souterraines, les résidus impactent très peu la source même si pour le moment, on retrouve peu d'article concernant ces normes.

L'eau est considérée comme potable lorsque celle-ci est conforme aux limites de qualité

microbiologique notamment s'il y a absence d'Escherichia Coli et d'entérocoques dans un échantillon de 100mL d'eau. Cette concentration de résidu est très faible de l'ordre du ng/L.

Les résidus retrouvés dans l'environnement persistent pour des durées variables pouvant aller de quelques jours comme les bêta lactamines à plusieurs mois notamment les fluoroquinolones ou les tétracyclines. Le problème étant pour ces molécules que le phénomène d'accumulation est présent surtout si la pollution est continue ou régulière.

b) Le milieu tellurique

Dans le sol, on peut assurer qu'environ une tonne et demie de bactéries coexistent.

Les boues d'épuration issues du traitement des eaux usées sont utilisées pour fertiliser les sols car elles contiennent des matières organiques, on en compte environ 7 millions qui sont déversées dans les champs tous les ans.

Toutefois, on constate la présence de matières métalliques, de bactéries, d'antibiotiques qui contribuent à contaminer le sol. Leur concentration est supérieure à celle retrouvée dans les effluents d'élevage comme le fumier, lisier... Les légumes ont la possibilité d'être contaminés par des bactéries résistantes provenant du fumier.

D'ailleurs, même si l'épandage de boues est réglementée, certains travaux ont montré une augmentation de résistance des bactéries aux antibiotiques. (80)

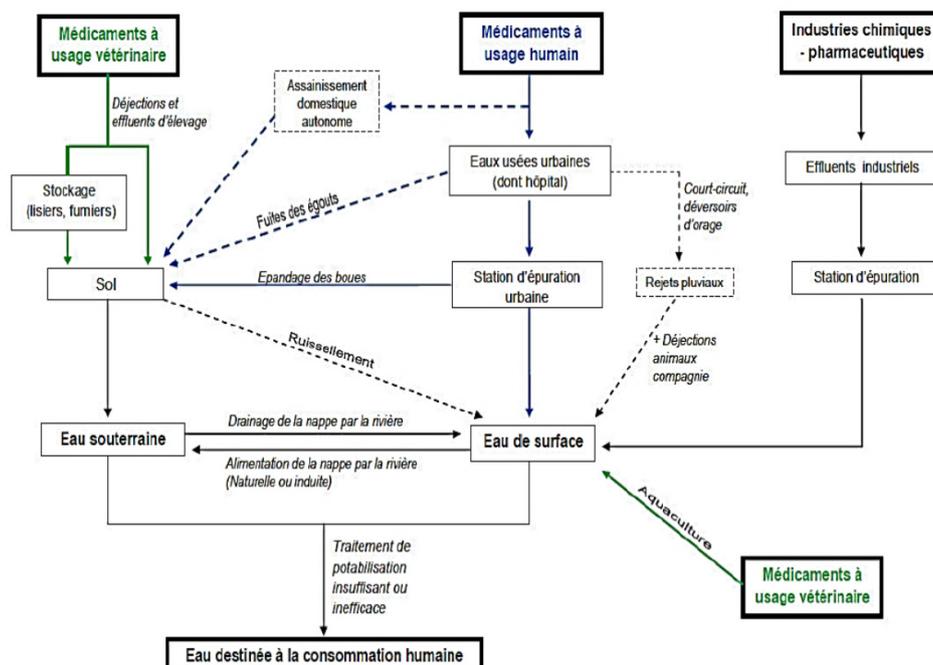


Figure 53 : Voies d'introduction dans l'environnement des résidus de médicaments

3. Impact de l'antibiothérapie vétérinaire sur la santé humaine

(1) Parcours de l'antibiotique chez l'homme

Dans notre corps, les antibiotiques sont absorbés, se retrouvent au niveau de la circulation sanguine générale puis sont métabolisés dans le foie et les reins et enfin sont excrétés sous forme de métabolites, c'est pourquoi on retrouve des résidus dans les urines représentant un taux entre 20 et 80% selon les molécules ou dans les fèces. Une partie arrive au niveau des réseaux d'assainissement collectifs ou individuels. Concernant l'assainissement collectif, les antibiotiques arrivent dans les stations d'épuration par la voie des eaux usées puis les eaux seront traitées et rejetées dans les eaux de surface. Comme montré précédemment, on en retrouve donc dans les effluents urbains.

De même, une partie des antibiotiques prescrits aux personnes n'est pas utilisée et rejetée dans les déchets quotidiens.

Les boues des stations d'épuration contiennent également ces molécules et contaminent les sols. Le ruissellement, l'infiltration de ces molécules à travers les sols, les fosses septiques concernées par l'assainissement individuel aboutissent à la contamination des eaux souterraines.

(2) Parcours chez l'animal

Les animaux quant à eux possèdent des capacités de métabolisation selon le principe : absorption, distribution, métabolisation, excrétion. Donc les molécules se retrouvent soit directement dans l'environnement lorsqu'ils sont en pâtures ou soit par l'intermédiaire de fumiers, lisiers si le bétail est dans les étables. Le fumier peut être épandu dans les champs sans traitement préalable ce qui explique leur présence dans les eaux de surface, souterraines. De même, à cause de l'épandage, les plantes contaminées par ces molécules et par des bactéries résistantes viendront nourrir les animaux d'élevage qui contribueront à la sélection et à la transmission de la résistance. Tout cela participe à la dissémination dans l'environnement. (85)

Prenons l'exemple du cheval, ce dernier produit du fumier. Contrairement au lisier étant le résultat d'un bouillon de culture, le compostage du fumier qui rappelons-le assure une fermentation aérobie à une température de 50 à 70°C, permet de détruire très vite les germes dont ceux impliqués dans la résistance et détruit aussi les antibiotiques excrétés par l'animal.

La stabilité de certains antibiotiques est cependant très importante. Les tétracyclines par exemple restent actives plusieurs mois dans les sols, la tiamuline est retrouvée dans le lisier de porc durant 180 jours et l'erythromycine pendant 41 jours. (83)

L'aquaculture est un domaine particulier car l'antibiotique est introduit directement dans le milieu où il est inclus dans la nourriture avec les granulés ou par injection. Ces granulés ne sont pas consommés en totalité et il reste des résidus. De la même manière, le tube digestif des poissons absorbe peu d'antibiotiques et ils sont donc trouvés en grande partie dans les fèces et les urines ce qui induit que 70% à 80% des molécules aboutissent dans l'environnement.

(3) L'histoire des résidus

Les résidus sont des substances présentes dans les aliments suite à l'application de pesticides, biocides ou médicaments vétérinaires. Ils sont détectés dans les aliments provenant d'animaux comme la viande, le lait, le poisson ou les œufs à cause du non-respect des conditions d'utilisation telles que la posologie ou la période d'attente légale. La période d'attente est inscrite dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché du médicament, elle correspond au temps entre la dernière administration de médicament et la consommation des denrées alimentaires provenant des animaux traités. Comme par exemple pour la tulathromycine injectable, ce temps d'attente est de 33 jours pour les porcs, 49 jours pour les bovins. Il est défini de telle sorte que ces dernières ne contiennent pas de résidus à des concentrations au-dessus des Limites Maximales de Résidus (LMR) fixées au niveau européen par les lois. Chaque principe actif dispose d'un LMR qui diffère en fonction de l'espèce qui reçoit le médicament et est spécifique pour toutes productions : lait, œuf, viande... Le LMR permet d'imposer la valeur de la période d'attente.

Ce délai est toujours signalé dans la notice d'information du médicament.

La Commission Européenne basée sur un avis rendu par l'Agence Européenne du Médicament a fixé les limites maximales de résidus (LMR). Elle s'applique à une substance pour une denrée spécifique de manière uniforme en Europe. Le suivi du LMR du médicament vétérinaire est réalisé par l'Unité d'Évaluation des Médicaments Chimiques (UEMC) de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) de l'ANSES.

FAMILLE	Antibiotiques	LMR ($\mu\text{g kg}^{-1}$)
BETA-LACTAMINES	<i>Amoxicilline</i>	50
TETRACYCLINES	Oxytétracycline	100
	<i>Chlortétracycline</i> <i>Somme de la substance mère et de ses</i> <i>épimères en 4 (métabolite)</i>	100
SULFAMIDES	Sulfadiméthoxine	100
	Sulfadiazine	100
MACROLIDES	<i>Erythromycine A</i>	200
	Tylosine	100
AMINOSIDES	<i>Néomycine B</i>	500
	Spectinomycine	300
QUINOLONES	Somme d'enrofloxacinine et de ciprofloxacine	100
	Fluméquine	600
	Acide oxolinique	100
	<i>Sarafloxacine</i>	30
LINCOSAMIDES	Lincomycine	100
	Colistine	150
PHENICOLES	Somme du florfénicol et de ses métabolites mesurés comme florfénicolamine	1000
	Thiamphénicol	50
	Triméthoprime	50

Figure 54 : *Limites Maximales de Résidus (LMR) chez les poissons d'élevage en fonction des familles d'antibiotiques*

- **Les contrôles**

Les services de la Direction générale de l'alimentation effectuent des contrôles pour détecter dans les produits des résidus médicamenteux. Si cela est supérieure à la limite maximale autorisée, le produit est déclaré non conforme, on procédera à des interdictions de mise sur le marché, retrait de produits... On a réalisé 20000 prélèvements pour la détection des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. En 2012, on a effectué 9354 prélèvements pour les animaux de boucherie, parmi cette population, 28 ont été détectés non conforme et concernant la filière volaille, on a recueilli 2045 mais aucune non-conformité n'a été détectée. (86)

(4) Passage de l'animal à l'homme

(87)

Le risque sanitaire de contamination bactérienne

De même, la contamination peut avoir lieu à l'abattoir par l'intermédiaire de bactéries digestives. Ces contaminations aboutissent à des Toxi Infections Alimentaires Collectives (TIAC) car les aliments consommés crus ou mal cuits sont un facteur de risque que l'homme puisse ingérer *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia Coli* ou *Listera monocytogenes*. Pour incriminer la survenue des cas de TIAC et le lien de causalité, des enquêtes épidémiologiques sont mises en œuvre, qui ont principalement pour but d'identifier l'aliment source de contamination

La transmission de résistances antibiotiques

Lorsque la bactérie est résistante aux antibiotiques, le passage de l'animal à l'homme est donc inévitable.

Il y a eu des cas de salmonelloses humaines d'origine animale avec une résistance aux céphalosporines de dernière génération liée à la production de bêta lactamase à spectre étendu, les BLSE ou de céphalosporines plasmidiques.

En 2006, aux Pays Bas, des cas d'infections graves aux staphylocoques dorés résistants à la méticilline ont été découvertes chez les éleveurs de porcs. Cette bactérie présente dans la flore digestive du porc sain a donc été transmise à l'homme par manupontage lors de l'activité professionnelle même si cela reste assez rare. Ce lien a pu être mis en évidence chez les éleveurs de porcs puisque dans les hôpitaux néerlandais le nombre d'infections à SARM était très faible et qu'il a augmenté anormalement. Si ce phénomène avait eu lieu dans les hôpitaux français, cela n'aurait pas été décelé car le nombre de SARM est plus élevé.

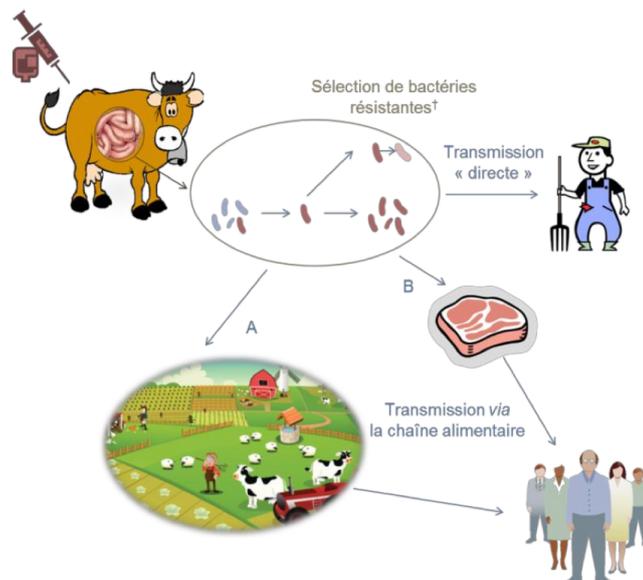


Figure 55 : Mécanisme de transmission de résistance de l'animal à homme

La figure 52 résume le phénomène de transmission inter espèce. Avec la prise d'antibiotique, les bactéries résistantes peuvent être présentes dans les intestins et vont de ce fait survivre, se multiplier et transmettre la résistance. La transmission à l'homme pourra avoir lieu par contact ou par l'intermédiaire de la chaîne alimentaire. (88)

Des études ont constaté que les animaux sauvages étaient le réservoir de bactéries résistantes. Ces dernières sont très présentes à l'état naturel et sont susceptibles de contaminer les hommes et les animaux domestiques.

Cependant, le danger pour la santé est considéré comme faible car une cuisson d'une viande cuite à cœur c'est-à-dire à 71° pendant 2 minutes, détruit les bactéries.

(5) Passage de l'homme à l'animal

Les infections à staphylocoque chez le chien sont surtout dus à l'espèce *S.pseudintermedius* alors que *Staphylococcus aureus* est une bactérie peu présente chez eux. Selon une enquête épidémiologique, des souches de SARM impliquées dans les infections humaines ont été retrouvées chez un chien qui souffrait d'une complication post opératoire suite à une chirurgie orthopédique. L'enquête a révélé que le vétérinaire hébergeait sa sœur qui rentrait d'un long séjour à l'hôpital. La sœur a donc contaminé le vétérinaire qui au cours de l'opération a transmis la bactérie au chien et pose donc le problème du respect des règles d'asepsie.

Un autre exemple a permis de démontrer cet argument.

Les mammites induites par les SARM sont très rares en France. Cependant, dans une exploitation laitière, les mammites dues aux SARM étaient très fréquentes. L'analyse moléculaire de ces souches a montré que cette dernière était d'origine humaine.

L'investigation a montré que l'éleveur était immunodéprimé à cette période et qu'il avait effectué plusieurs séjours à l'hôpital.

Cela a montré que le risque de transmission pouvait se réaliser dans les deux sens.

La transmission des gènes de résistance s'effectue par l'intermédiaire de plasmides. Un des exemples est la découverte de plasmides porteurs de résistances d'origine humaine sur des poils de chats. (75)

Ci joint la figure qui résume les différentes voies de transmission des résistances entre

l'environnement, l'homme et l'animal. Elle met en évidence l'antibiorésistance qui doit être abordée comme un problème global multifactoriel avec une diminution de diffusion inter espèce évidente avec une implication environnementale forte.

D'après cette figure, avec l'excès d'antibiotiques, les bactéries deviennent résistantes. Elles se transmettent par contact entre patients, soignants... Elles sont transmises de personne à animal ou vice versa. Avec l'épandage du fumier, elles contaminent l'environnement, eau, végétaux. Les animaux et les hommes consomment ces denrées.

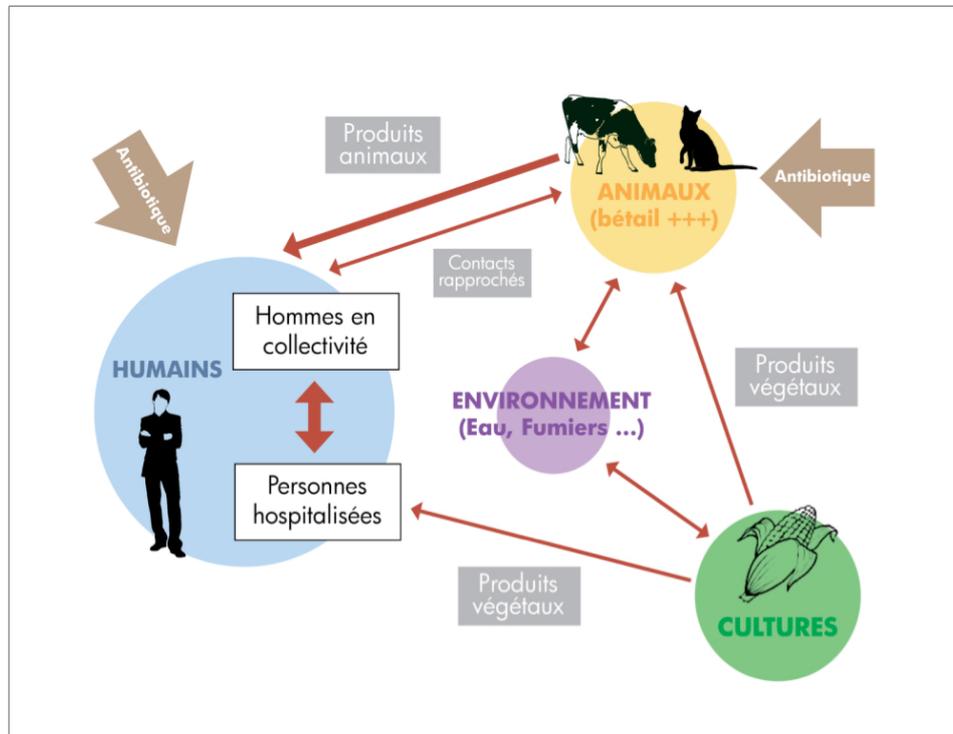


Figure 56 : Voies de transmission entre l'environnement, homme, animal

En parallèle, les chercheurs ont bien démontré grâce aux informations de la microbiologie que certaines souches bactériennes étaient spécifiques de l'homme ou au contraire spécifiques à certaines espèces animales. La transmission inter espèce a donc ses limites.

L'analyse moléculaire chez *E. Coli* producteur de BLSE a montré que les clones étaient présents chez les humains et chez les animaux de compagnie mais non retrouvés chez les bovins. Les humains et les bovins ne se transmettent pas les mêmes clones de *E. Coli*.

On peut donc affirmer qu'il y a une spécificité d'hôte chez la bactérie *E. Coli* ce qui signifie qu'une majorité de souches peut s'adapter à coloniser certaines espèces d'animal plutôt que d'autres.

Des liens existent en fonction des clones mais doivent être interprétés dans leur globalité, ils dépendent de plusieurs facteurs comme l'évolution de la bactérie au fur et à mesure du temps et tout n'est pas lié à une transmission homme-animal.

IV. Tous responsables

A. Lutte contre l'antibiorésistance

1. Les plans nationaux

On a vu précédemment que 3 plans nationaux avaient été mis en place pour maintenir l'efficacité des antibiotiques. Ces plans ont été lancés notamment sur la période : 2001-2005, 2007-2010 et 2011-2016. Ce but a été partiellement atteint puisqu'on a constaté une diminution du nombre de prescriptions.

Cependant, avec l'arrêt de la campagne de communication, certaines pratiques de mésusage ont repris.

De même, la dernière campagne concernant l'antibiorésistance, un thème méconnu du grand public français, n'a pas eu l'effet escompté car la population française n'a pas réellement compris l'enjeu de ce concept.

Concernant le monde animal, le plan EcoAntibio de 2012-2017 a permis de réduire également de 37% la consommation d'antibiotiques. Un 2ème plan a donc été promu pour 2017-2021.

2. Le concept « One health »

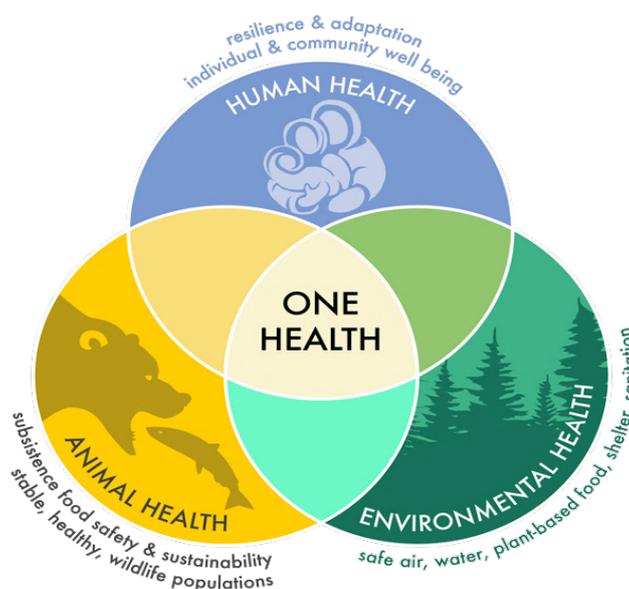


Figure 57 : Logo « One health », interaction entre la santé humaine, animale et l'environnement

Durant les années 2000, dans le monde, ce terme One Health signifiant une seule santé, est né lorsque les crises sanitaires sont apparues. On a remarqué que l'on ne pouvait pas dissocier santé humaine, santé animale et la santé des écosystèmes c'est à dire qu'elles sont toutes dépendantes les unes des autres, ne pouvant pas être pensées indépendamment.

Il s'agit d'une collaboration entre les chercheurs, vétérinaires, médecins et spécialistes de l'environnement. Ils effectuent des contrôles des risques sanitaires comme les maladies transmissibles et ils ont un rôle d'épidémiosurveillance, c'est-à-dire ils établissent des diagnostics lors des apparitions de maladies contagieuses.

L'office International des Epizooties (OIE) a affirmé que 60% des pathogènes de l'homme étaient issus de l'animal, en soi l'homme et l'animal possèdent les mêmes bactéries qui se transmettent par des piqures via les moustiques, les tiques, par la consommation d'aliments. Prenons un exemple, le poulet qui souffre de salmonellose vit parfaitement avec sa pathologie alors que si l'homme consomme un œuf contenant ce type de bactérie alors la pathogénie va s'exprimer.

Une des actions de cette organisation a été de prévenir la rage chez l'homme car c'est une pathologie qui peut se transmettre de l'animal à l'homme. L'association des professionnels aux connaissances diversifiées permet de s'unir ensemble.

La collaboration de l'OMS, OIE et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) contribuent à harmoniser entre les différents secteurs le problème de l'antibiorésistance et donc de contrer ce phénomène tous ensemble. (80)

Le risque pour la santé humaine et/ou animale est important car on a vu que les familles d'antibiotiques employées étaient les mêmes. De ce fait, les céphalosporines de 3ème génération et les fluoroquinolones seront à réserver à des cas particuliers et à utiliser avec parcimonie.

B. La responsabilité des éleveurs

Il faut abandonner l'administration préventive des antibiotiques y compris pour les chiens et les chats. Cependant pour certaines espèces, cet arrêt des prophylaxies est compliqué à moins que des méthodes alternatives se mettent en place. On a remarqué que chaque filière avait ses spécificités vis à vis des pratiques à risque.

1. En fonction des différentes filières

(89)

(1) Le groupe des volailles

Tout d'abord pour le groupe des volailles, pour réduire ces problèmes d'antibiorésistance, il faudrait se rapporter au marché mondial en surveillant la circulation des produits.

L'antibiorésistance étant plus marquée aux États-Unis et l'Europe ne voulant pas alléger ses réglementations, des négociations sont en cours concernant un accord de libre échange pour harmoniser les exigences sanitaires entre les pays.

Certaines pratiques pour encadrer ce fléau sont déjà présentes grâce aux autopsies, aux antibiogrammes. On doit abandonner l'usage d'antibiotiques en prévention (même si cela n'est pas possible dans tous les cas). Cette filière doit faire face à différentes bactéries comme *mycoplasma*, *E.coli*, *Pasterella*, *Riemerella*, *Clostridium*, *Enterococcus* qui nécessitent l'emploi d'un certain nombre d'antibiotiques. Une des méthodes pour améliorer cela serait d'éliminer totalement *mycoplasma*, de développer des vaccins en particulier pour *Riemerella*, de s'attarder sur la génétique animale, phytothérapie ou l'utilisation de flore en compétition.

Une étude menée en 2014, a permis d'analyser 100 volailles issues de boucherie, marchés, grandes surfaces. Cette analyse a montré que les volailles standards et celles de premiers prix, provenant d'élevage intensif, étaient plus touchées par l'antibiorésistance que les volailles biologiques. (121)

(2) Le groupe des porcins

Pour le groupe des porcins, on a remarqué qu'il y avait eu des efforts qui ont été accomplis comme le respect des normes d'élevage. Cela repose sur la rénovation des bâtiments, l'amélioration des conditions d'élevage et d'hygiène, d'un strict respect des règles de gestion de l'élevage ou de la conduite en bande qui signifie de faire naître des porcelets à la même période selon le rythme voulu. Ils seront sevrés au même âge plus tard.

Depuis mai 2006, il y a des contrôles « bien-être » qui sont associés aux visites pour vérifier le respect des registres d'élevage et de pharmacie vétérinaire. Cela tend à vérifier le respect des normes sur la protection des porcs en élevage. Le Ministère de l'Agriculture a mis en place une

grille pour évaluer ces points où on retrouve également une rubrique sur la liberté des mouvements et des normes de surface en fonction du poids.

La santé du troupeau est améliorée si et seulement si l'on respecte ces conditions :

- A cause du non-mélange de lots d'animaux de différents âges, les infections diminuent
- Entre chaque changement de salle, la réalisation du nettoyage- désinfection est nécessaire.
- Un vide sanitaire de 7 jours doit être respecté.

Toutes ces normes doivent être appliquées à tous les élevages, le risque d'infection est donc plus faible et le recours à ces derniers est donc plus rare. (90)

De même, on a vu un développement d'alternatives.

Tout d'abord, si la nourriture animale est de meilleure qualité, les pathologies digestives seront mieux gérées avec une maîtrise des flores grâce à des enzymes, probiotiques c'est à dire des microorganismes vivants ajoutés à la ration pour conférer un bénéfice en matière de santé et des prébiotiques qui sont composés de fibres alimentaires qui stimulent l'activité des bactéries intestinales responsables du bien-être.

Ensuite, des éleveurs développent de nouveaux dispositifs connectés : « porcs sans antibiotiques » qui à l'aide d'une boucle par animal offrent une traçabilité individuelle. L'oreille de chaque porc étant percée dès la naissance, grâce à la lecture de la puce avec un smartphone, on a accès à toutes ses données : date de naissance, pathologies, traitements utilisés (si nécessaire). Cette puce est également lue à l'abattoir et donc interprétée. (80)

De même, cette technique de suivi personnalisé de chaque animal tend à être développée par les chercheurs de l'Inra et de l'École vétérinaire de Toulouse. Ils fixent des capteurs dans les abreuvoirs, mangeoires. Ils implantent des dispositifs comme les puces sur les animaux et seront surveillés par des caméras. De ce fait, ils permettent d'évaluer les informations recueillies et permettront ainsi d'évaluer leur comportement. On ciblera précisément l'animal malade. Grâce à ce dispositif, nous pouvons remarquer les veaux qui ne boivent pas assez ou les animaux qui ont une température trop élevée.

(3) Le groupe des ruminants

Les ruminants sont touchés par un autre problème. Les maladies respiratoires représentent 80% des maladies chez le jeune bovin car ces derniers sont regroupés par lot en fonction de certains

critères dans le but d'améliorer la qualité ou le rendement. Ainsi plus le lot est composé de ruminants provenant de groupes différents, plus des maladies respiratoires sont susceptibles d'apparaître.

A ce jour, la détection de résidus antibiotiques a lieu, est devenue obligatoire et systématique à partir du 1er janvier 2020 dans les élevages, énoncé par le Ministère de l'Agriculture : « la présente instruction détaille les dispositions spécifiques relatives à la mise en œuvre du plan de contrôle des résidus chimiques dans les poissons d'élevage, le lait, les œufs... ». Ce prélèvement est effectué dans les exploitations mais aussi à la laiterie. Ces tests font foi lors du paiement du lait. Dans le cas où des résidus seraient détectés, le lait est détruit et l'éleveur pénalisé. (91)

Un des moyens permettant de réduire ce fléau est le traitement individuel et la vaccination des veaux. Même si cela est parfois compliqué : 2 vaccinations sont nécessaires sur des veaux en pâturage, il existe des incitations financières. Dans la filière laitière, le traitement des mammites représente une grosse part d'utilisation d'antibiotiques. Chaque élevage doit avoir un protocole de soin d'élevage en réévaluant la pertinence de la prise d'antibiotiques. Des chercheurs ont remarqué que le microbiote de l'animal pouvait protéger la vache de la mammite. Ainsi la bactérie *Lactobactillus casei* empêche le staphylocoque doré, responsable de la mammite, d'agir. Les éleveurs essayent donc de développer cette protection en utilisant un probiotique.

De plus, des essais ont été menés sur l'efficacité des phéromones apaisantes de synthèse sur les maladies respiratoires des bovins. A l'origine, les phéromones sont secrétées par les vaches de manière à renforcer la relation mère-jeune pour limiter le stress. Cette étude a donc démontré une réduction du stress sur le comportement et sur la santé des animaux. Cela serait une alternative dans le futur. (92)

(4) Le groupe des chiens et chats

On passe désormais aux chiens et aux chats, cette population est très spéciale et pose de nombreux problèmes car on remarque des troubles d'observance que ce soit un arrêt anticipé de l'antibiotique, un mauvais choix de principe puisque le vétérinaire privilégiera dans certains cas, la forme galénique au principe actif ce qui induira une perte de chance ou même la délivrance d'antibiotique en automédication sans ordonnance. Puis on doit désormais bannir l'usage des céphalosporines de 3ème, 4ème génération, les fluoroquinolones ne disposant pas d'AMM vétérinaire.

Les recommandations évoquent l'abandon de l'antibiothérapie préventive en chirurgie pour les

plaies traumatiques sans signe d'infection locale même si pour les plaies profondes avec morsure l'antibiothérapie reste recommandée. (118) De cette manière, il faut attirer l'attention des maîtres des animaux de compagnie en leur indiquant les risques de l'antibiorésistance. L'utilisation de spécialités destinées aux humains doit rester occasionnelle, délimitée et respectée par des examens cliniques, bactériologiques en situation curative.

(5) Le groupe des poissons d'élevage

Même si 5 antibiotiques sont autorisés en France à être administrés aux poissons d'élevage à titre curatif sous forme de prémélange médicamenteux, cette filière aquacole utilise beaucoup la métaphylaxie. Cela consiste à administrer à la totalité des poissons des aliments médicamenteux alors que quelqu'uns seulement présentent les signes. Du fait des alternatives insuffisantes, cette pratique n'est pas encore abandonnée à l'heure actuelle mais on doit l'encadrer. Le problème est que cette pratique voit le déversement de l'antibiorésistance dans l'environnement à cause des effluents. L'idée serait de gérer les effluents, de développer des moyens afin de limiter la dissémination de ces derniers contenant des bactéries résistantes.

(6) Le groupe équin

Concernant la filière équine, il est interdit d'utiliser des substances dopantes pour les chevaux de course. Les antibiotiques quant à eux ne sont pas considérés comme dopants mais les excipients le sont comme par exemple la procaine utilisée dans la composition de la benzylpénicilline. Cependant, on remarque une administration de céphalosporine de 3ème ou 4ème génération considérée comme critique qui ne peut pas toujours être évitée.

De plus, on a constaté que les poulains sont particulièrement touchés par la rhodococcodose dont le germe responsable est *Rhodococcus equi*, qui présente une grande variété de souches bactériennes dont la mortalité chez eux peut atteindre 80%. Cette maladie doit être confirmée dorénavant. L'utilisation de la rifampicine en association est exclusivement réservée à cette indication et n'est absolument pas administrée en prévention. De même dans cette filière, on remarque que l'automédication prend une place importante, le but est de sensibiliser les propriétaires sur ce problème.

Ensuite, l'utilisation des antibiotiques cutanés locaux est à bannir. Une des techniques efficace et non invasive à développer est la nébulisation car elle permet de traiter directement les pathologies respiratoires sans forcément passer par la voie injectable source d'effets indésirables.



Figure 58 : *La nébulisation équine*

(7) Le groupe des pigeons

Puis, on passe désormais au concours concernant les pigeons, en Belgique une étude a démontré que globalement on leur administrait un antibiotique un jour sur dix pendant la saison des concours. Le but de ces antibiotiques est de traiter ces volatiles avant même qu'ils ne développent les symptômes de la maladie lié parfois au stress induit par les transports. Cela relève d'une méthode prophylactique. De plus, une pratique encore répandue consiste à améliorer les performances sportives avec les antibiotiques. Même si les propriétaires doivent respecter la législation, certains s'approvisionnent sur des marchés illégaux sans nécessité de présenter une ordonnance ni d'être encadrés par un vétérinaire. Sur ce point, on doit leur rappeler les risques liés à cette pratique qui contribuent alors à répandre l'antibiorésistance. Le but est de cibler les associations de colombophiles en leur inculquant les dangers que cela peut représenter pour les pigeons mais aussi pour l'homme en général en les éduquant sur les alternatives qui reposent sur la préparation. Le pigeon doit être en bonne santé et vivre dans un environnement sain en nettoyant, aérant le plus souvent possible et d'éviter voire bannir les traitements préventifs généralisés. Si ce dernier présente des symptômes, il faut l'isoler et le soigner, ce procédé évite la contamination à l'ensemble de l'élevage et par conséquent l'utilisation d'antibiotiques.

En résumé, les éleveurs doivent entretenir la propreté à l'intérieur des locaux et le bien-être

animal pour empêcher les infections. Selon l'avis du vétérinaire pour l'antibiotique, l'éleveur doit respecter la dose, la durée de traitement et les conditions d'administration. On utilisera des alternatives aux antibiotiques comme la vaccination pour la salmonellose par exemple.

2. Les différentes conditions d'élevage

L'élevage intensif réunit des conditions de stress, l'air, l'eau qui ne sont pas assez renouvelés, les déjections des animaux pas assez rapidement nettoyées notamment pour les volailles, cochons, lapins et veaux. Ils sont entassés sur de faibles surfaces dans des cages ou en bâtiments. Leur sevrage a lieu très tôt et la recherche de leur productivité est permanente, de ce fait on voit un effondrement de leur système immunitaire, ce qui implique que la majorité des animaux consomme une quantité importante d'antibiotiques. (94)

Un exemple est la ferme des 1000 vaches, où ces dernières sont dans des logettes à l'intérieur et n'ont pas la possibilité de brouter. Le nombre de bovins présents sur le site est difficilement compatible avec la notion de bien-être animal.



Figure 59 : *La ferme des 1000 vaches*



Figure 60 : *Élevage des 18000 volailles*

Ci-dessus l'élevage de 18000 volailles qui permet de récolter environ 400 millions d'œufs chaque année.

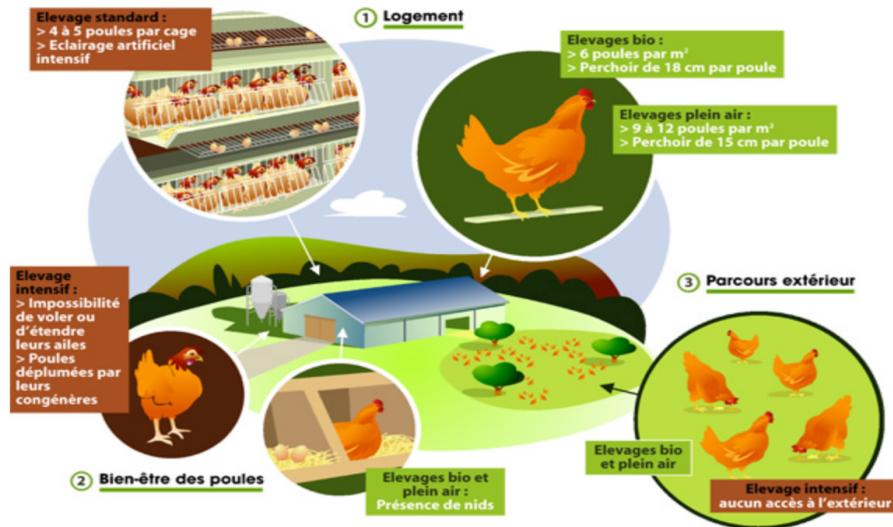


Figure 61 : Différences entre les élevages

Par contre, les poules élevées à l'extérieur sortent en journée, profitent du soleil, de la terre, de l'herbe, profitent des nichoirs, pondoirs. Malgré la possibilité d'une contamination extérieure rare par les oiseaux migrateurs, elles bénéficient tout de même de conditions qui favorisent le bien être ainsi que des conditions saines nécessaires pour les garder en bonne santé.

C. La responsabilité des professionnels de santé

1. Le rôle du pharmacien

a) Formation du pharmacien à la médecine vétérinaire

On tiendra à rappeler qu'il ne s'agit pas de remplacer le vétérinaire mais plutôt de donner des conseils et de rediriger vers un vétérinaire quand cela est nécessaire.

L'enseignement de formation initiale a débuté en 5^{ème} année de pharmacie comprenant environ une vingtaine d'heures. (95)

Les sujets abordés ont été la parasitologie avec notamment un développement sur les antiparasitaires internes et externes, la bactériologie, un chapitre sur le bon usage des

médicaments vétérinaires.

Ensuite, la formation post universitaire se poursuit avec des DU proposés par différentes facultés. Le Diplôme Universitaire organisé par la faculté de Lille permet une remise à niveau des connaissances, une dispensation de conseils adaptés pour les chiens, chats, bovins, ovins et équidés. (96)

b) Conseils du pharmacien dans le milieu vétérinaire

Il exerce une influence non négligeable sur une clientèle fidèle dans la délivrance des médicaments particulièrement sur ordonnance, informe les maîtres sur leur utilisation et peut aussi faire face à une situation inopinée.

Le pharmacien peut répondre aux questions, rassurer, dispenser des conseils, possède un rôle d'accompagnement. Il doit s'adapter aux différentes situations qui représentent un vaste domaine de connaissances, reconnaître les signes de gravité qui implique de se rendre chez le vétérinaire. Il veille au bon usage des médicaments, sensibilise les maîtres à l'usage abusif des antibiotiques, vérifie la bonne observance, rappelle les posologies des traitements, le respect du calendrier vaccinal de l'animal. (97)

Même si on a remarqué que les ventes de médicaments vétérinaires étaient peu importantes, elles ne représentaient environ 6,65% des parts de marché du médicament vétérinaire en 2017. La capacité du pharmacien à dispenser un conseil adéquat est très importante pour développer cette activité. (98)

De plus, certains propriétaires ont tendance à venir en pharmacie plus facilement que de rendre visite à leur vétérinaire par commodité. Cependant, ce qui ressort le plus des propriétaires d'animaux est le prix plus avantageux.

c) Exemple de cas de comptoir rencontrés à l'officine

(99)

- En dermatologie :

Chez les animaux, on peut retrouver des éruptions cutanées, lésions pour lesquelles, la cause doit être décelée. Ces lésions sont souvent associées à une chute de poils ou un prurit. Joint à la délivrance du médicament, un conseil adapté et systématique pour chaque animal est à associer. Le risque d'infection cutanée est très marqué car ces derniers ont tendance à lécher ou gratter leurs lésions.

Au comptoir, on réalise un questionnaire sur l'animal en évoquant la race, le poids, l'âge, le sexe, l'état général et les antécédents

Bien que dans ce domaine on administre également des antihistaminiques, antifongiques, corticoïdes pour traiter des atopies, dermite, dermatoses ou teignes. Les antibiotiques permettent de contrôler les infections cutanées. Ces médicaments sont Baytril® (enrofloxacin), Cefaseptin® (cefalexine), Marbocyl® (marbofloxacin), ou Orbax® (orbifloxacin) pour lesquels, ils pourront être commandés grâce à la prescription du vétérinaire.

Le but de cette prescription est de stabiliser l'infection cutanée. Si une plaie est présente, on désinfectera celle-ci par un spray antiseptique comme Biocanispray®. On conseillera au maître de ne pas laisser l'animal se lécher ou se gratter.

- Les affections auriculaires :

L'otite externe est la pathologie la plus représentée parmi les maux d'oreille que seul le vétérinaire peut diagnostiquer et présente notamment chez certaines races à risque. On questionnera le maître sur la race, le poids de l'animal, le sexe, ses antécédents, l'état général, si les 2 oreilles sont atteintes, l'intensité de la douleur.

Les premières causes d'infections sont bactériennes avec la présence de certaines bactéries comme les staphylocoques, streptocoques ou pseudomonas qui peuvent entraîner une surinfection. Le nettoyage du conduit auditif de manière approfondie est alors requis avant d'administrer des gouttes auriculaires à base d'antibiotiques.

On a aussi des infections fongiques dues à *Candida albicans* ou des pathologies parasitaires causées par la gale des oreilles ou les acariens. Les traitements utilisés sont les antiseptiques, antifongiques, anti-acariens ou antibiotiques. Pour combattre le staphylocoque et les pseudomonas, on leur administre de la polymyxine B, de la néomycine, marbofloxacin et de la gentamicine (Otomax®). Lorsque l'animal sera guéri, on pourra proposer des gouttes auriculaires comme le lait auriculaire Biocanina® qui pourront contribuer à l'hygiène des oreilles en respectant ses conditions d'utilisation.

- Les affections oculaires :

Le cas le plus fréquemment présent au comptoir est l'œil qui pleure. L'objectif est de soulager la douleur, empêcher l'infection plus présent chez certaines races. On questionnera le propriétaire de l'animal sur la race, le poids, le sexe, l'âge, ses antécédents, son état général, est ce que les 2 yeux sont atteints ?

La conjonctivite est une des pathologies les plus fréquente, elle se définit par une inflammation et une congestion des muqueuses qui entourent l'œil aboutissant à un larmolement et un œdème. Leurs principales causes sont l'allergie, la sécheresse oculaire ou les maladies infectieuses comme le coryza, l'infection virale ou bactérienne. Dans ce cas, les antibiotiques sont administrés en local par l'intermédiaire de collyre ou pommade comme par exemple Fucithalmic vet® (acide fusidique), Lacrybiotic® (vetoquinol), Ophtlkan® (neomycine), Tevemyxine® (neomycine).

On délivrera les conseils sur les règles d'instillation des collyres antibiotiques de deux à quatre fois par jour selon les antibiotiques tout en sachant que lorsque les chiens clignent des paupières, cela contribue à éliminer le principe actif. La pommade ophtalmique quant à elle sera appliquée deux à trois fois par jour. Pour leur administration, on soutient la tête de l'animal, le museau pointant vers le haut, pendant ce temps une deuxième personne maintient la paupière inférieure en relevant la paupière supérieure, la goutte tombera dans l'œil.

- État févreux :

On remarque que dans ce cas, les antibiotiques sont privilégiés. Les posologies sont adaptées en fonction du poids de l'animal de compagnie. On vérifiera donc la posologie sur les ordonnances.

Citons quelques posologies d'antibiotiques par voie orale :

- Concernant les bêtalactamines :

L'amoxicilline : 20 mg/kg deux fois par jour durant cinq jours à renouveler si nécessaire.

L'amoxicilline/ acide clavulanique : 12,5 mg/kg durant cinq à sept jours voire deux à quatre semaines pour des cas plus graves ou récidivants.

Céfalexine : 30mg/kg deux fois par jour durant trois jours

Leurs princeps correspondant sont le Clamoxyl®, Amoxival®, Fluidixine®, Cefabactin®, Cefaseptin®...

Au comptoir, on conseillera de faire baisser la fièvre par l'intermédiaire de glace ou douche et de réhydrater l'animal, si le cas s'aggrave, il faudra consulter une deuxième fois le vétérinaire. Pour faciliter la prise par l'animal, le comprimé peut être inséré dans de la pâtée ou des barres appétissantes destinées à favoriser l'observance où le comprimé sera caché à l'intérieur.

2. Le rôle du vétérinaire

Il a plusieurs missions comme la prévention des infections, il veille au maintien de l'hygiène que ce soit la propreté des mains, instruments ainsi que de son environnement. Il doit réaliser un diagnostic et ensuite prescrire et délivrer les antibiotiques uniquement si ces derniers sont nécessaires. Le vétérinaire doit avertir, conseiller les maîtres des conditions d'administration, de l'observance ainsi que de l'antibiorésistance et ses risques. (100)

La médecine vétérinaire est désormais encadrée par certains principes.

Les laboratoires ont eu l'interdiction d'effectuer des remises au profit des vétérinaires ce qui a permis de réguler les prescriptions qui pouvaient être exagérées car certains vétérinaires peu scrupuleux favorisaient l'aspect financier. Ce phénomène contribue à une surenchère des prix pour les vétérinaires mais également pour les éleveurs. La vaccination, lorsqu'elle est possible, reste une des alternatives pour contrer cela.

D. La responsabilité de chacun

1. Dans le domaine de l'alimentation

Une étude a mis en évidence sur 100 échantillons de volailles contenant de la dinde et des poulets la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques commercialisées en grande surface ou chez les artisans bouchers. On a remarqué que E. coli était présente dans un quart des échantillons mais considérée comme négligeable et conforme à la législation. Tandis que dans 6% des cas, la résistance était due à des antibiotiques critiques.

De même, les résidus d'antibiotiques présents dans la chair de poisson présentent un risque pour le consommateur.

Cela semble plus marqué pour les élevages standards que les filières label rouge.

Les viandes et les poissons peuvent être touchés par les bactéries résistantes mais ne sont pas les seuls puisque les légumes par l'intermédiaire des eaux contaminées subissent également ce phénomène. (101)

Certains industriels s'engagent à ce que durant toute la vie de l'animal, l'éleveur n'administre aucun antibiotique. Un partenariat a été établi par une charte entre l'éleveur et le fournisseur

pour laquelle le bien-être des animaux et les méthodes d'élevage sont requises.

2. En respectant la bonne utilisation

Chaque personne à son niveau doit lutter contre l'antibiorésistance en respectant les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé accessibles et facilement applicables. Pour cela, on doit utiliser les antibiotiques uniquement s'ils sont prescrits par un professionnel de santé sans y ajouter une pression excessive. Le patient est tenu de respecter les modalités de prise, la posologie et la durée. Une mauvaise observance est une des raisons classiques de génération de résistances au même titre que l'automédication inappropriée. Un traitement antibiotique est personnel. (90)

3. En respectant l'hygiène

Un autre moyen de limiter la propagation des infections est d'avoir une hygiène correcte en se lavant les mains régulièrement au savon ou avec une solution hydro-alcoolique pour diminuer la transmission manuportée.

De même, l'emploi de mouchoirs à usage unique, l'utilisation de masque ou de gants tend à diminuer la transmission de bactéries résistantes d'un individu à un autre. (78)

Il faut également utiliser raisonnablement les pesticides ou biocides qui contribuent à rendre les bactéries résistantes car ces désinfectants ou métaux provoquent sur les bactéries une pression de sélection. S'ils sont utilisés à des concentrations inférieures à celles qui pourraient les détruire alors on voit que la bactérie met en place un phénomène de résistance au produit utilisé avec bien sûr des résistances croisées. Cependant, dans nos habitations nous utilisons beaucoup de désinfectants même si cela est futile et dangereux.

Il faut désormais sensibiliser la population au fait qu'utiliser une multitude de désinfectants ensemble n'améliore pas le nettoyage.

On préconise d'agir sur la chaleur avec la vapeur d'eau ainsi que le temps d'action. Les produits écologiques, l'aération de la maison doivent être privilégiés à l'intérieur de l'habitation. Il faut aussi avoir un carnet de vaccination actualisé, de privilégier des produits sans antibiotique, des produits biologiques respectueux des animaux, de l'environnement et de la santé humaine. Il existe différents types de labels qui permettent aux consommateurs d'identifier les viandes qui respectent les cahiers des charges, les conditions environnementales, sanitaires, le bien-être animal et ainsi de faciliter la reconnaissance des

4. En respectant l'environnement

Lorsque le traitement est terminé, s'il reste des médicaments, il faut les rapporter à la pharmacie pour qu'ils puissent être traités par une filière de déchets spécifiques.

Cyclamed a pour mission de récupérer les médicaments à usage humain non utilisés que la date soit périmée ou non. Dans le cas où ils seraient jetés à la poubelle ou dans les toilettes, le principal risque est la contamination des eaux souterraines, océans, des terrains. Les résidus rentreront en contact avec les animaux d'élevage et risqueront d'intégrer la chaîne alimentaire. (104)

Les médicaments vétérinaires sont à récupérer par les vétérinaires qui possèdent une filière dédiée pour leur élimination.

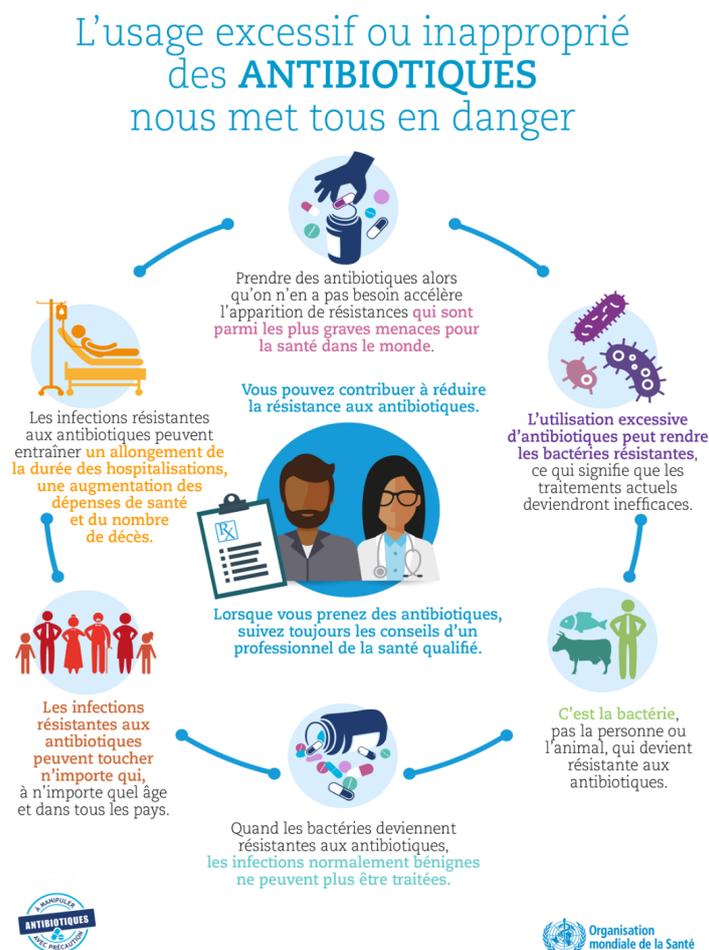


Figure 62 : Le cycle qui entretient l'antibiorésistance

La figure synthèse ci-dessus, représente un cercle vicieux. Le mauvais usage des antibiotiques compromet l'efficacité des traitements et augmente l'apparition de résistances. C'est une menace pour la santé mondiale.

E. La responsabilité des acteurs institutionnels

1. Plan politique

L'ANSM est tenue de mettre en vigueur un plan d'action national pour enrayer la propagation de l'antibiorésistance, d'en améliorer leur surveillance. Les pouvoirs publics doivent également poursuivre les efforts déjà engagés concernant la prévention et lutter contre les infections. Ils visent à la diffusion des données nécessaires pour lutter contre ce fléau.

En 2018, le ministre de l'Enseignement supérieur de la Recherche et de l'Innovation a divulgué un programme de recherche pesant 40 millions d'euros dédié à l'antibiorésistance. L'objectif principal est de poursuivre les recherches en insistant sur les nouveaux médicaments qui combattent l'antibiorésistance. Il faut également resensibiliser la population du bon usage de l'antibiotique car d'après une étude environ 65% des personnes ne connaissent pas la signification de l'antibiorésistance. (90)

2. Que savent les français sur la question des antibiotiques ?

Une enquête publiée par l'ARS en 2017 a montré que la population française avait un bon niveau de connaissance sur les antibiotiques. Par contre, pour l'antibiorésistance, ils connaissent peu ou pas du tout l'antibiorésistance.

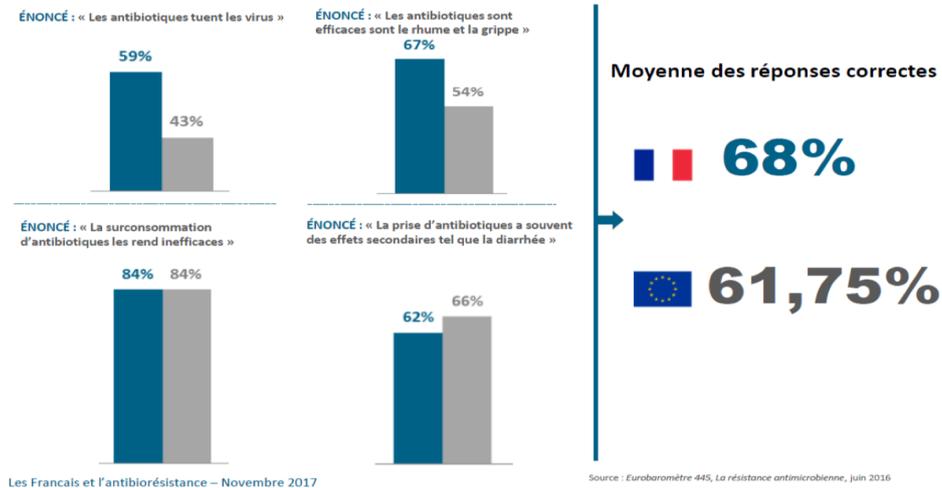


Figure 63 : La connaissance des français sur les antibiotiques

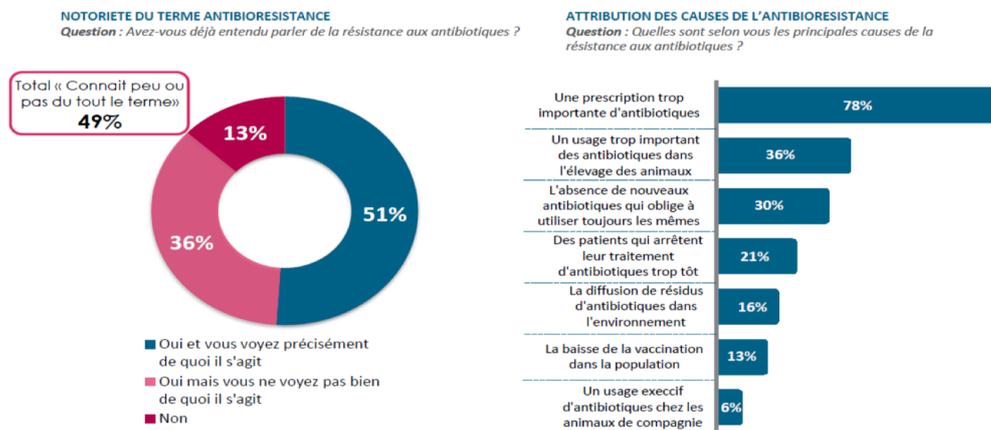


Figure 64 : Leur connaissance sur l'antibiorésistance

D'après ce diagramme, on constate que 49% des personnes connaissent très mal voire pas du tout le terme de l'antibiorésistance. Pour les personnes maîtrisant le terme, les principales causes d'antibiorésistance sont connues. (105)

Cependant, dans l'esprit de ces personnes, la problématique de l'antibiorésistance touchant les animaux et l'environnement est faiblement connue. Quelques personnes seulement savent qu'un usage excessif d'antibiotiques chez les animaux ou que la diffusion de résidus d'antibiotiques dans l'environnement peuvent engendrer des phénomènes d'antibiorésistance.

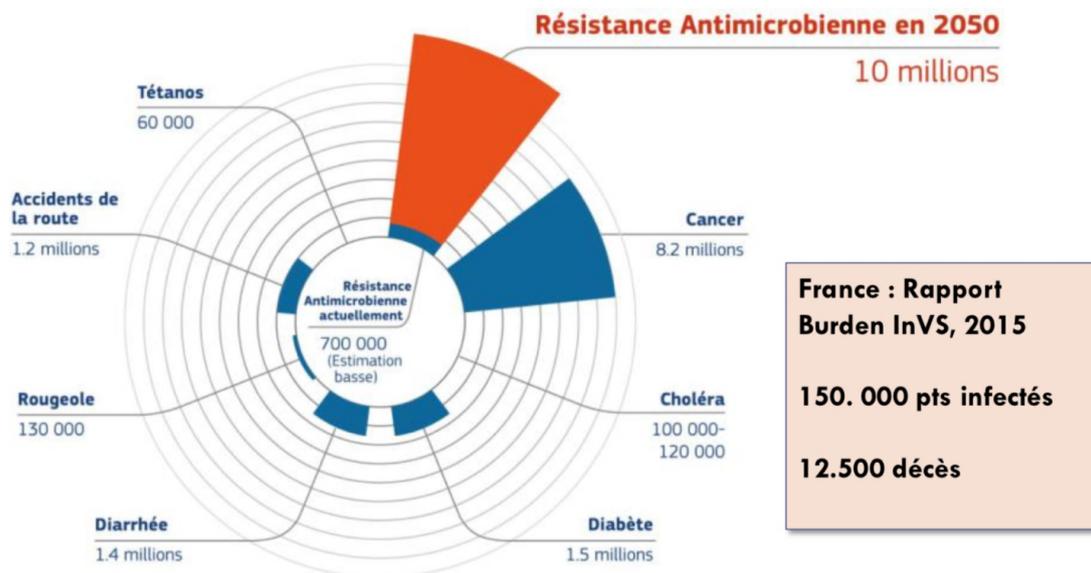
3. La situation en 2050 en prévision

Actuellement, on recense environ 5543 décès par an dus à l'antibiorésistance

Selon un rapport de l'InVS qui date de 2015, en 2050 si rien n'est entrepris, les estimations de

décès imputables à l'antibiorésistance seront de l'ordre de 10 millions. Néanmoins, les frais liés aux soins pour la population seront de 1,5 milliards d'euros en Europe.

Elle serait alors la première cause de mortalité au niveau mondial bien avant les cancers qui représenteront 8,2 millions de décès, le diabète 1,5 millions de morts ou les accidents de la route, 1,2 millions de décès. (106)



Source: *The Review on Antimicrobial Resistance*. Jim O'Neill, 2014



Figure 65 : Prévisions pour 2050 des décès attribuables à la résistance

4. Le point sur les fluoroquinolones

En avril 2019, l'Agence Européenne du médicament (EMA) a réévalué toute la famille des quinolones ou fluoroquinolones administrée par voie systémique ou inhalée. Le résultat a été que la balance bénéfique/risque de la fluméquine, Apurone® a été jugée défavorable et sera de ce fait retirée du marché annonce l'ANSM. La fluméquine avait déjà été radiée des spécialités remboursables à cause du risque d'antibiorésistance.

Les autres principes actifs quant à eux comme la ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine... restent tout de même commercialisées mais doivent respecter certaines conditions. Ils seront prescrits uniquement si un autre antibiotique ne pourra pas être utilisé, en prenant des précautions chez les personnes fragiles. (107)

Parfois des pathologies se déclarent chez les animaux d'élevage peu de temps avant l'abattage. A cause du temps d'attente très court, 4 jours pour le porc et 6 jours pour le veau, les fluoroquinolones comme la marbofloxacine sont administrées. Cela permet d'expliquer la

pression exercée par l'éleveur pour que le vétérinaire prescrive un antibiotique critique. (75)

F. Les pistes de recherches pour lutter contre l'antibiorésistance

(108)

(1) En développant de nouvelles stratégies

Leur objectif est de développer les nouvelles stratégies thérapeutiques préventives et de diagnostic. La poursuite des partenariats public-privé vont permettre le transfert technologique. Ils doivent s'adapter au modèle économique en vigueur en suivant les programmes de la recherche sur l'antibiorésistance. Ils sont également chargés de constituer un comité sur l'antibiorésistance chargé de valoriser les techniques pouvant contrer l'antibiorésistance. (90)

(2) En découvrant de nouvelles molécules chez l'homme

Parmi leurs nombreuses missions, les chercheurs doivent innover en trouvant de nouveaux antibiotiques. Cependant, en 2019, l'Inserm a dévoilé une des actions qui pourrait être exploitée, l'inhibition des bêta lactamases. Certains antibiotiques, déjà sur le marché comme l'acide clavulanique, le tazobactam ou le ceftozolane utilisent ce procédé. La bêta lactamase est une enzyme qui est synthétisée par certaines bactéries et qui induit ainsi la résistance de l'antibiotique à la bactérie. L'avibactam par exemple est un inhibiteur de bêta lactamases, qui est désormais disponible accompagné de la ceftazidime pour contrer les bactéries résistantes aux carbapénèmes. Des pistes sont en cours d'exploitation notamment avec l'avibactam. L'idée en général n'est plus de cibler et tuer la bactérie en cause mais d'inhiber les mécanismes de résistance : c'est le concept de l'antivirulence.

(3) En explorant la génétique

Chez les animaux, pour tenter d'éradiquer la mammites et donc les traitements antibiotiques, des chercheurs de l'INRA ont déterminé les individus étant résistants à cette infection puisque

ces animaux sont inscrits dans une base d'informations nationales où on peut retrouver leur généalogie, leur production de lait, leur anatomie. Ils ont donc reproduit les individus résistants entre eux. De ce fait, le nombre de mammites a diminué de 20% en dix ans. (80)

G. Les différentes alternatives / recours aux antibiotiques

1. Les médecines alternatives

Elles sont composées de plusieurs pratiques thérapeutiques et sont en opposition avec la médecine conventionnelle occidentale. Étant plus respectueuses de l'environnement, elles se sont développées avec l'agriculture biologique. Il y a trois axes principaux : l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie, d'autres progressant plus lentement comme l'ostéopathie ou l'acupuncture. (109)

(1) L'homéopathie

Tout d'abord, l'homéopathie consiste à s'intéresser à l'individu dans sa globalité et dépend alors des caractéristiques de l'individu mais aussi des symptômes. On cherchera à répondre à plusieurs questions comme l'étiologie, quand sont apparus les symptômes ? pourquoi ? où le problème est-il situé ? On s'intéressera aux modalités de la maladie c'est-à-dire y a-t-il une évolution par le froid, le chaud ? Les maladies étant un déséquilibre de l'organisme, le but est donc de rééquilibrer l'organisme en profondeur et non seulement de traiter les symptômes. Elle est née d'expériences et d'observations répétées. En élevage, il faut repérer les symptômes de l'animal qui ressortent par rapport au reste du cheptel. Les granules s'administrent par la vulve, dans la bouche ou sur la nourriture. Un seul granule peut être efficace, cela ne dépend pas de la dose.

Les premiers résultats sont recensés dans les trois jours au maximum.

Un des avantages est l'absence de délai d'attente, intéressant dans le cas de la mammite chez la vache par exemple on peut continuer la consommation du lait simultanément. (122)

Ses avantages sont le faible coût du tube environ 2,50€ et que l'immobilisation de l'animal n'est pas nécessaire. Néanmoins, l'homéopathie est une pratique personnalisée qui nécessite d'observer attentivement l'animal, de ce fait cela nécessite du temps pour trouver le bon

remède.

(2) La phytothérapie

Ensuite, la phytothérapie permet d'utiliser les propriétés pharmacologiques naturelles des molécules contenues dans les plantes, elle permet de stimuler l'immunité mais ne possède pas d'activité anti infectieuse, elle est donc utilisée en prévention. Ses conditions d'utilisation sont simples mais assez strictes et elles entrent dans le cadre du code de la santé publique. Les plantes possédant leurs propres propriétés, sont associées en général à un appareil urinaire ou digestif. Les formes de préparation sont diverses comme les extraits, comprimés ou gélules, pommade, teinture mère, plante en vrac, sirop, décoctions, infusions... L'administration aura lieu par voie externe ou orale. Le prescripteur a une démarche allopathique c'est à dire cherchant à produire les effets contraires aux symptômes, il formulera une association correspondante à tous les traits de la pathologie.

Chez l'homme, des études ont montré que la canneberge agissait en modifiant le pH urinaire et donc empêchait la fixation des bactéries comme *E.Coli* au niveau du tractus urinaire. Cette plante qui contient des proanthocyanidines permet de prévenir la récurrence des cystites et d'empêcher l'administration d'antibiotiques à répétition.

Chez les animaux, des chercheurs ont étudié certaines plantes comme la verveine exotique en aquaculture, chez les carpes. Dans leur alimentation, on leur a ajouté de la poudre de feuilles de cette plante durant 21 jours. On a constaté que les animaux recevant la verveine exotique avaient un système immunitaire plus développé. Si une infection par *Aeromonas hydrophila* survenait, le taux de survie était supérieur à la normale.

(3) L'aromathérapie

La définition

L'aromathérapie quant à elle, consiste à recueillir les principes actifs des plantes par un processus de distillation à la vapeur d'eau pour en récupérer la forme liquide, volatile et concentrée appelée huile essentielle. Cette pratique se rapproche de l'allopathie. Elle a plusieurs vertus notamment antivirale, antifongique, antibactérienne, immunostimulante,

antiparasitaire en fonction de sa composition. Pour les huiles essentielles inscrites au tableau 1, le délai d'attente est de sept jours pour le lait et de 28 jours pour la viande, pour les autres, le cadre légal n'est pas prévu. Leurs propriétés recherchées sont nombreuses, que ce soit anti-inflammatoire, stimulant digestif, respiratoire, calmant, antalgique et anti-stress.

Son inconvénient est l'absorption car elle a lieu par voie buccale ou par « pulvérisation », à cause de cela, on a des difficultés à mobiliser les animaux. (110)

Ses applications

Les animaux récupèrent plus vite, leur santé générale s'améliore, ils sont plus actifs et réagissent mieux face au stress quotidien. Cela a été prouvé par des chercheurs de l'INRA qui ont mené une expérience sur des poussins. Après leur naissance, ils arrivent dans leur bâtiment, ils sont alors soumis à un stress. Pour contrer ce phénomène, les chercheurs ont testé les huiles essentielles telles que la verveine, cardamome ou marjolaine en laissant choisir le poussin entre l'abreuvoir d'eau et celui composé de l'huile essentielle. Ils ont remarqué que le poussin consommait spontanément l'huile essentielle qui correspondait le plus à son état. Les poussins stressés avaient tendance à consommer plus la verveine pour son action apaisante. Ils ont constaté qu'au fur et à mesure du temps le poussin avait tendance à prendre plus facilement de la masse musculaire. (80)

Une étude a été menée en 2015, sur 1667 vaches traitées, 77 souffraient de panaris. Dans cet échantillon, les huiles essentielles ont été le traitement de 1^{ère} intention pour 67% d'entre elles et on a constaté 75% de guérison grâce aux huiles essentielles.

Ses limites

Même si les éleveurs sont plus autonomes, on ne l'utilisera pas si la chirurgie est prévue.

Le traitement doit être administré au tout début d'évolution de la maladie. Par exemple le fait de traiter un veau uniquement avec des huiles essentielles sans assurer une bonne hydratation est impossible. Le risque de l'inefficacité est aussi présent.

L'aromathérapie est plus onéreuse que l'homéopathie. Son coût est variable en fonction de l'huile essentielle, de 2,50 à 50 euros. Même si elles semblent anodines, elles peuvent se révéler toxiques et être nocives mais aussi avoir des interactions avec d'autres médicaments

Les pathologies peuvent s'aggraver et les symptômes empirer, dans ce cas, la consultation d'un médecin ou vétérinaire est alors nécessaire.

(4) La vaccination

Nous avons remarqué que le taux de vaccination des élevages bovins reste très faible en France. De ce fait, des programmes de communication ont été mis en place sur le sujet. Une des bonnes raisons de vacciner les animaux reste un investissement rentable pour l'éleveur comparé au coût d'une maladie atteignant un ou plusieurs animaux. Les alternatives sont souvent moins coûteuses.

Les vaccins ont démontré leur efficacité et préserve les animaux des maladies dans la plupart des cas et cela perdure dans le temps. La vaccination est alors étendue à la totalité du troupeau ce qui permet d'avoir une immunité de groupe.

Ce procédé a lieu avec la participation du vétérinaire au cas par cas en fonction des besoins. Cependant d'autres facteurs sont également associés comme l'équilibre alimentaire, le respect des bonnes pratiques, les conditions sanitaires à l'intérieur du bâtiment, le contrôle du parasitisme. Tout cela contribue à améliorer le système immunitaire des animaux. (111)

Actuellement, il n'existe pas de vaccins efficaces contre toutes les infections. En ce qui concernent les chiens, les vaccins ne sont pas obligatoires exceptés chez ceux considérés comme dangereux ou dans le cadre d'un voyage à l'étranger. Pour les animaux participant aux concours ou expositions comme les volailles, pigeons ou chevaux, la vaccination est également obligatoire.

(5) Tests de diagnostic

Actuellement, comme pour la médecine humaine, de multiples tests de diagnostic rapide sont sur le marché pour distinguer une infection bactérienne d'une infection virale. Ces kits se sont répandus et désormais la quasi-totalité des élevages, les cabinets en ville en possèdent. En moins de 30 minutes, le vétérinaire peut identifier la bactérie mis en cause dans la pathologie contrairement au laboratoire qui rend les résultats après quelques jours. (112)

(6) Le recours aux probiotiques

L'administration de probiotiques favorise la santé de l'animal en maintenant un équilibre microbien au niveau intestinal. Ce sont des microorganismes vivants comme les *Lactobacillus*

ou les *bifidobacteria* qui sont ajoutés à la nourriture de l'animal. Dans les élevages, ces derniers sont souvent utilisés chez les veaux puisqu'à la naissance leurs intestins sont peu colonisés donc plus susceptibles d'acquérir des espèces bactériennes nocives et provoquer des désordres digestifs. Pour cela, les probiotiques qui adhèrent à la muqueuse, secrètent de l'acide lactique qui diminue le pH intestinal, ce qui détruit les bactéries pathogènes. Les probiotiques agissent également en créant une barrière empêchant ainsi l'entrée des pathogènes. (123)

(7) La phagothérapie

Selon certains scientifiques, la phagothérapie est une technique d'avenir en développement. Elle est composée de virus bactériophages qui sont administrés, ciblent et tuent (en mangeant) certaines bactéries impliquées dans la pathologie sans supprimer les autres. (113)

Elle serait applicable sur les bactéries multi résistantes. Cependant, on peut attester que cette pratique est compliquée à mettre en œuvre car il faut connaître précisément la bactérie responsable de l'infection. Elle est appliquée dans certains pays mais pas en France car cette dernière ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché. (108)

H. Les nouvelles pistes de recherche

1. La méthode Crispr-Cas9

D'après une publication américaine, cette pratique pourrait lutter contre l'antibiorésistance. Les chercheurs ont recherché les gènes responsables de la résistance des antibiotiques, leur but étant de rendre les antibiotiques actuels plus sensibles, de les améliorer et d'en découvrir de nouveaux. Ils ont alors fait appel à la protéine CRISPR capable de cibler ce gène en s'y fixant empêchant ainsi d'autres protéines de l'activer. Le gène concerné et les protéines ciblées seront moins actifs. On aura donc des bactéries qui seront plus sensibles à des concentrations d'antibiotique plus faibles. En « éteignant » les gènes, les chercheurs tentent de comprendre le fonctionnement des antibiotiques. Cependant Crispr n'a été utilisé que lors d'un essai clinique sur la bactérie *E.Coli* en 2018 et cela soulève des problèmes éthiques. (114)

Cela poserait un réel problème si cette technique était envisagée par exemple chez les animaux nuisibles. Les dommages seraient irréversibles au niveau de la biodiversité ainsi que

dans l'environnement.

2. Faire du neuf avec du vieux

La découverte de la rifampicine dans les années 70 a révolutionné le traitement de la tuberculose car auparavant cette maladie mortelle sévissait. Associée à l'isoniazide, les bacilles ne résistaient pas. Ce fut un espoir pour l'éradication de la maladie dans les années 80 sauf que 10 ans après, la bactérie a développé des résistances vis à vis de cet antibiotique par l'acquisition chez *Mycobacterium tuberculosis* de mutations génétiques, ce qui cause le décès d'environ 250000 personnes tous les ans. L'éthionamide est inactif, il doit entrer dans la bactérie pour s'activer et ainsi la tuer. Lorsque la bactérie est multi résistante, cet antibiotique ne peut plus s'activer. Des chercheurs lillois de l'Inserm ont été capable d'effacer la résistance à l'éthionamide. La nouvelle molécule fabriquée permet d'activer une nouvelle voie d'activation de l'éthionamide ce qui implique alors que les bactéries résistantes redeviennent sensibles, ce qui permet de passer outre les mécanismes de résistance. Ces chercheurs travaillent sur d'autres pathologies dont les antibiotiques deviennent impuissants. (115)

3. Des algues marines à la rescousse

Les algues marines sont des plantes aquatiques, chlorophylliennes vivant dans les fonds marins. En fonction de la nature de leurs pigments, elles sont classées en trois catégories, les algues rouges, les algues vertes et les algues brunes. Elles constituent une source de polysaccharides sulfatés grâce à leurs parois cellulaires. Leurs propriétés physico-chimiques et biologiques pourraient être utilisées dans l'industrie pharmaceutique, biomédicale et dans l'alimentation des animaux d'élevage pour inhiber la croissance des pathogènes et ainsi stimuler la réponse immunitaire. Les chercheurs ont démontré que les polysaccharides provoquaient une stimulation de la production de molécules induisant l'immunité par les cellules épithéliales de l'intestin du porc. Cela contribue à améliorer la résistance des animaux. L'INRA va d'ailleurs mettre en place des essais sur l'animal avec ou sans contexte infectieux pour appuyer cette théorie. (80)

4. Protection de l'environnement

Pour préserver les cours d'eau, on a mis en place des zones enherbées. Son but est de protéger l'érosion des sols et de réduire la pollution des eaux des molécules chimiques. (116)

Ce sont des zones obligatoires le long des cours d'eau. Une étude a été menée par des chercheurs du Missouri pour démontrer le rôle des zones tampons sur les antibiotiques vétérinaires. Pour ce fait, ils ont exposé les différentes zones de culture, les zones agro-forestières comme les haies et les zones enherbées, aux différents antibiotiques utilisés pour les animaux d'élevage. Ensuite, ils ont prélevé des échantillons de sol de ces trois zones. Ils ont remarqué que lorsqu'il y a une zone enherbée tampon, la concentration en antibiotiques est faible, ces derniers sont donc dégradés. (117)

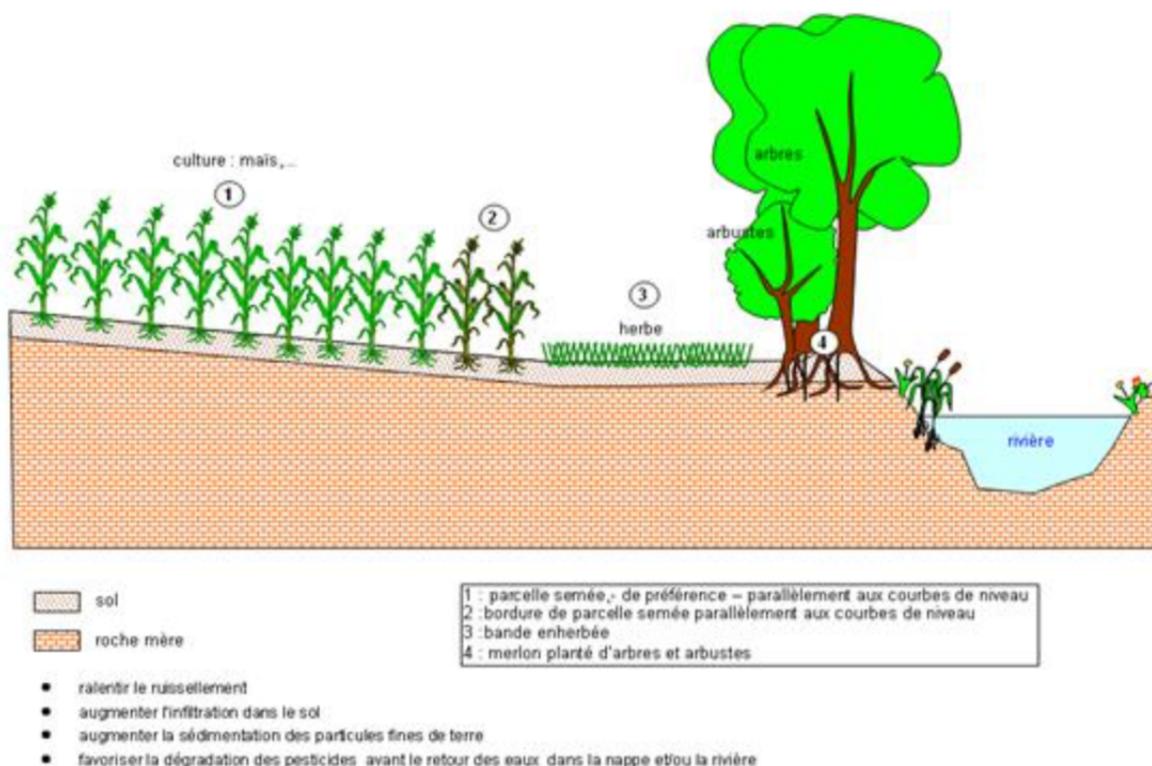


Figure 66 : Représentation du fonctionnement d'une zone enherbée

La deuxième mesure serait d'équiper les stations d'épuration de filtres poreux puissants ou de processus d'oxydation car actuellement, les filtres retiennent les molécules nocives même si certaines d'entre elles sont parfois retrouvées dans l'eau courante, les molécules étant trop petites ne sont pas retenues par les filtres. Il faut savoir que les changements se font

lentement.

Les chercheurs travaillent sur un processus de mise au point d'inactivation de molécules antibiotiques lors de son évacuation.

Conclusion

Malgré l'importance des antibiotiques qui a permis d'épargner des dizaines de millions de vies, depuis plusieurs décennies, nous avons vu l'émergence de l'antibiorésistance, ce qui cause environ 25000 décès par an en Europe.

L'antibiorésistance est un phénomène global qui concerne aussi bien la médecine vétérinaire qu'humaine.

La mise en place de campagnes de sensibilisation, les plans nationaux sur la consommation des antibiotiques ont eu comme impact une diminution de l'exposition des animaux et des hommes. On a vu qu'en 2018, 728 tonnes d'antibiotiques humains et 471 tonnes d'antibiotiques vétérinaires ont été vendus en France. Ces chiffres ne sont pas satisfaisants, notre utilisation est encore excessive ce qui a posé des problèmes concrets d'antibiorésistance avec notamment des conséquences néfastes au niveau des flores commensales et environnementales. Les inquiétudes face au mésusage chez l'animal ne sont pas à négliger car le transfert de résistance aux antibiotiques entre l'homme et l'animal est une réalité. Encadrer les pratiques est un problème de santé publique.

Notre travail montre qu'il faut sensibiliser dès le plus jeune âge à cet enjeu de l'antibiorésistance. Il en est de notre devoir à tous de respecter les règles de bon usage que l'on soit un politique, éleveur, pharmacien, médecin, vétérinaire ou même patient, pour enrayer le mésusage ou l'usage abusif qui concernaient encore 60% des prescriptions en ville. Mon travail a montré que nous sommes tous responsables face à ce fléau, que nous avons tous un rôle à jouer. Nous engageons notre responsabilité pour les générations futures. Le pharmacien a un rôle à jouer en terme de conseil et de prévention à l'officine.

C'est pour cette raison que des alternatives sont apparues comme la vaccination au préalable, la phagothérapie, la phytothérapie, l'aromathérapie... mais elles possèdent cependant des limites que l'on ne peut pas dépasser. Les chercheurs ont alors exploré de nouvelles pistes telles que les algues marines permettant de stimuler le système immunitaire, la méthode Crispr-Cas9 ou même de développer de nouvelles molécules qui permettent de recouvrer une sensibilité bactérienne.

Face aux prévisions de l'OMS de 2050, les perspectives ne sont pas optimistes si rien n'est entrepris.

Bibliographie :

1. Muller A. Bon usage des antibiotiques: résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé [Internet]. Bourgogne Franche-Comté; 2017. Disponible sur: [file:///Users/Sophie/Downloads/these_A_MULLER_Allison_2017%20\(1\).pdf](file:///Users/Sophie/Downloads/these_A_MULLER_Allison_2017%20(1).pdf)
2. IHMC Public Cmaps [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <https://cmapspublic.ihmc.us/rid=1SGVN993Y-1WG2FCK-3D5Y/images%20m%C3%A9canismes>
3. Antibiotiques [Internet]. Vulgaris Médical. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/antibiotiques-effets-indesirables>
4. Les antibiotiques - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/effets-indesirables.html>
5. La surconsommation d'antibiotiques [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/antibioresistance/surconsommation-d-antibiotiques>
6. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 [Internet]. ANSM; 2017 janv. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/188a6b5cf9cde90848ae9e3419bc3d3f.pdf
7. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! :11.
8. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France, nécessité d'une mobilisation déterminée et durable [Internet]. ANSES, ANSM; 2016 nov. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
9. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. :24.
10. Tattevin P. Les nouveaux Antibiotiques [Internet]. [cité 15 déc 2019]; CHU Rennes. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/4254571/>
11. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
12. Versluys Sebastien. L'antibiorésistance dans les principales filières de production: enjeux, impacts et pertinence des mesures de lutte [Internet]. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort; 2019. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=3761>
13. Antibiotiques [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.frm.org/nos-publications/les-antibiotiques>

14. Valérie MC, Vassiliki MG, Emilie MS-T, Bernard MP. Unite de cardiologie. :106.
15. Horizontal Gene Transfer [Internet]. 2016 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.cs.montana.edu/webworks/projects/biofilmbook/contents/chapters/chapter002/section006/blue/page003.html>
16. Nuldu59. Banque de documents pour les SVT du lycée: Résistance aux antibiotiques (1ère S) [Internet]. Banque de documents pour les SVT du lycée. 2017 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <http://banquemarcqsvt.blogspot.com/2017/03/resistance-aux-antibiotiques-1ere-s.html>
17. Ministère de la solidarité et de la santé. Dossier d'information: semaine mondiale pour le bon usage des antibiotiques [Internet]. 2018. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier-information_antibioresistance_def.pdf
18. Billy C. Détection génotypique des résistances bactériennes : de la phénotypie à la génotypie, deux méthodes complémentaires Detection of bacterial resistance genes: phenotype to genotype, two complementary methods. Réanimation. mai 2003;12(3):192-7.
19. Fiche protocole Réaliser un antibiogramme [Internet]. studylibfr.com. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/4084983/fiche-protocole-réaliser-un-antibiogramme>
20. Fiche Schema - Variation génétique bactérienne et résistance aux antibiotiques - SVT Première - Afterclasse [Internet]. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.afterclasse.fr/fiche/278/variation-genetique-bacterienne-et-resistance-aux-antibiotiques>
21. ANTIBIOTIQUES III [Internet]. [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio3.html>
22. Des bactéries résistantes et leurs origines [Internet]. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <http://infectionsnosocomiales.tpe.e-monsite.com/pages/des-bacteries-responsables/des-bacteries-resistantes-et-leurs-origines.html>
23. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. :150.
24. Médicaments moins cher à Los Angeles - Pharmacie à Los Angeles - Santé [Internet]. Californie Sud. 2012 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://frenchdistrict.com/californie-sud/articles/medicament-assurance-sante-pharmacie-los-angeles-bons-plans/>
25. En Europe, 7 % des antibiotiques sont vendus sans ordonnance. Quotid Pharm [Internet]. 25 juill 2017 [cité 21 nov 2019]; Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/07/25/en-europe-7-des-antibiotiques-sont-vendus-sans-ordonnance_267517
26. Jim O'Neill. The review on antimicrobial resistance. 2014;
27. Buisson C. L'antibiorésistance: contexte et enjeux [Internet]. Ministère des affaires sociales et de la santé; 2018 mai p. 75. Disponible sur: <http://www.rencontresantepubliquefrance.fr/wp-content/uploads/2018/06/BRUN-BUISSON.pdf>

28. Futura. Sarm [Internet]. Futura. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-sarm-16661/>
29. Subiros M. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001-juin 2015. :9.
30. Bailly S. Résistance aux antibiotiques : une menace grandissante [Internet]. Pourlascience.fr. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/resistance-aux-antibiotiques-une-menace-grandissante-9343.php>
31. Entérobactéries productrices de carbapénémase (CRE ou EPC) | HPCi [Internet]. [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.hpci.ch/prevention/bases-theoriques/microorganismes-et-pathologies/ent%C3%A9robact%C3%A9ries-avec-carbap%C3%A9n%C3%A9mase-cre-ou>
32. Cazanave C. Bactériémie à entérobactéries productrices de BLSE : actualités. :66.
33. Stratégie antibiorésistance [Internet]. Département fédéral de l'intérieur DFI Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires OSAV; 2018. Report No.: 054.1/2014/00238 \ COO.2101.102.4.290204 \ 206.02.02.10. Disponible sur: file:///Users/Sophie/Downloads/Factsheet_MRSA_FR.pdf
34. Fournier P-E. Antibiorésistance Dans Les Services D'urgence: Mythe Ou Realite? :53.
35. Résapath Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales [Internet]. ANSES- édition scientifique; 2015 nov. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2014.pdf>
36. Monnet DL. Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Ann Fr Anesth Réanimation. mai 2000;19(5):409-17.
37. Evaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010 [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 févr. (Evaluation). Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_
38. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [Internet]. Ministère chargé de la santé; 2016 p. 84. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
39. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. « Antibiorésistance : enjeux et besoins en recherche et innovation » - Colloque interministériel du 14 novembre 2018 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/evenements/article/antibioresistance-enjeux-et-besoins-en-recherche-et-innovation-colloque>
40. Signature de l'avenant 18 sur les TROD de l'angine [Internet]. 2019 [cité 30 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/signature-de-lavenant-18-sur-les-trod-de-langine>
41. CPias - Bon usage des antibiotiques [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.cpias.fr/campagnes/antibiotiques/bon-usage-antibiotiques.html>

42. Lr CMA. Plaquette info patient Les antibiotiques, c'est juste quand il faut. :2.
43. La résistance des bactéries aux antibiotiques [Internet]. CPIAS Nouvelle Aquitaine. 2016 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.cpias-nouvelle-aquitaine.fr/resistance-bacteries-aux-antibiotiques/>
44. OMS | Les antibiotiques sont-ils encore “automatiques” en France? [Internet]. WHO. [cité 30 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/1/11-030111/fr/>
45. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables ! :11.
46. Moulin G. Antibiotiques en médecine vétérinaire: caractéristiques et évolution de l'exposition des animaux d'après les données du système national de surveillance. :21.
47. Andremont A. Antibiotiques et antibiorésistance, un avatar singulier de l'histoire planétaire. *Quest Commun.* 30 juin 2016;(29):15-27.
48. Evolution des consommations d'antibiotiques vétérinaires en Europe [Internet]. Interbev. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.interbev.fr/fiche/evolution-des-consommations-dantibiotiques-veterinaires-en-europe/>
49. Sanders P. Résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale - Actions en cours dans le secteur vétérinaire. *médecine/sciences.* 1 nov 2010;26(11):930-5.
50. Le classement des ventes d'antibiotiques en Europe [Internet]. 2014 avr. (Tech porc). Disponible sur: https://www.ifip.asso.fr/sites/default/files/pdf-documentations/techporc_hemonic_n16_2014.pdf
51. Suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 30 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/suivi-des-ventes-dantibiotiques-v%C3%A9t%C3%A9rinaires>
52. Urban D, Chevance A, Moulin G. Rapport 2018 des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire. :24.
53. Aperçu de l'amendement [Internet]. Disponible sur: https://www.senat.fr/amendements/commissions/2017-2018/525/Amdt_COM-404.html
54. Danan MC. Secrétariat administratif (Afssa – DERNS) Mme Aurore Petit. :232.
55. Encadrement des pratiques commerciales pouvant influencer la prescription des antibiotiques vétérinaires [Internet]. 2013 mai. Disponible sur: https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/Rapport_CGAAER_mai_2013_Rapport_base_cle4abf34.pdf
56. Antibiorésistance: les oiseaux sauvages aussi - *Journal de l'environnement* [Internet]. 2016 [cité 12 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.journaldelenvironnement.net/article/antibioresistance-les-oiseaux-sauvages-aussi,72003>
57. Chardon H, Brugere H. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. :36.
58. Gesundheit S/ B für. Lutte contre la résistance aux antibiotiques [Internet]. *Spectra* –

- Gesundheitsförderung und Prävention. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.spectra-online.ch/spectra/themes/lutte-contre-la-resistance-aux-antibiotiques-752-10.html>
59. agence G-L nouvelle. Antibiotiques critiques : entrée en vigueur de l'arrêté le 1er avril 2016 [Internet]. Disponible sur: <https://www.veterinaire.fr/actualites/antibiotiques-critiques-entree-en-vigueur-de-larrete-le-1er-avril-2016.html>
 60. Madec J-Y. La résistance à la colistine. 2017;5.
 61. Résapath, Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes d'origine animale [Internet]. Bialec, Nancy (France): ANSES, ANSM; 2010 sept. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/Plaqueette_Reseau_MA_SanteAn.pdf
 62. Le Résapath | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9sapath>
 63. Le réseau Salmonella | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 30 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-salmonella>
 64. Direction générale de l'alimentation. Ecoantibio, réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires [Internet]. 2017. Disponible sur: <file:///Users/Sophie/Downloads/plaque-ecoantibio-octobre-2017-bd-3.pdf>
 65. Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques 2019 [Internet]. [cité 30 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/events/detail/2019/11/18/default-calendar/world-antibiotic-awareness-week-2019>
 66. Consommation antibiotique en médecine humaine et vétérinaire et résistance bactérienne [Internet]. Médecine et maladie infectieuse; 2015 févr. Report No.: Info antibio n°53. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/ATB/info-antibio/info-antibio-2015-02.pdf
 67. Moulin G. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) [Internet]. ANSES présenté à; Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/presentation_generale_du_rapport_jiacra_objectifs_methodologie_limites.pdf
 68. Willemart J-P. La pharmacie vétérinaire et le monopole des pharmaciens. 29 mai 1975; Disponible sur: http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/65931/AVF_1976_2_173.pdf?sequence=1
 69. Vétérinaire.fr LP. Prescription et délivrance d'antibiotiques vétérinaires : l'arrêté de bonnes pratiques est paru [Internet]. Le Point Vétérinaire.fr. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/150911-prescription-et-delivrance-d-antibiotiques-veterinaires-l-arrete-de-bonnes-pratiques-est-paru.html>
 70. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire [Internet]. Ministère de l'agriculture; 2011 p. 28. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/ATB/pol_atb/2011-plan-

71. Guide de bonnes pratiques de l'antibiothérapie vétérinaire. :17.
72. Utilisation prudente des antibiotiques: Bovins, Porcs et Petits Ruminants. Guide thérapeutique pour les vétérinaires [Internet]. Stratégie d'antibiorésistance; 2019 nov. (faculté Vetsuisse, en collaboration avec la Société des Vétérinaires Suisses (SVS), sous la coordination de l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV)). Disponible sur:
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwi148m1g_zmAhUeBWMBHW5TCMQQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.blv.admin.ch%2Fcontent%2Fdam%2Fblv%2Ffr%2Fdokumente%2Ftiere%2Ftierkrankheiten-und-arzneimittel%2Ftierarzneimittel%2Ftherapieleitfaden.pdf.download.pdf%2Ftherapieleitfaden-fr.pdf&usq=A0vVaw200zY0wsqYL67Ofa6rYTea
73. Moignard M. Prescription et observance des traitements chez les animaux de compagnie [Internet]. Claude Bernard Lyon; 2015. Disponible sur: http://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2015lyon082.pdf
74. Xicluna-http P. La prescription et la délivrance des médicaments vétérinaires. :6.
75. Briand P, Dupuy C, Molinier M-L. Étude d'impact des mesures législatives et réglementaires issues de la loi d'avenir pour l'alimentation, l'agriculture et la forêt, concernant la prescription vétérinaire des antibiotiques critiques. :59.
76. Dispensation à l'officine Antibiotiques en médecine vétérinaire [Internet]. Conseil national de l'ordre des pharmaciens; 2014 juin. Disponible sur:
https://www.veterinaire.fr/fileadmin/cru-1571149555/user_upload/Ressources_documentaires/documents_CNOP/Dispensation_en_officine_des_antibiotiques_en_medecine_veterinaire.pdf
77. Arrêté du 22 juillet 2015 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques en médecine vétérinaire.
78. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2006 [Internet]. A. Chevance et G. Moulin, AFSSA-ANMV, Fougères Avec la collaboration de Claire Chauvin, AFSSA, Ploufragan; 2008 févr p. 38. Disponible sur:
<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-antibiotiques2006.pdf>
79. Elevage animal : les antibiotiques, c'est vraiment plus automatique [Internet]. France Assos Santé. 2018 [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2018/11/13/elevage-animal-les-antibiotiques-cest-vraiment-plus-automatique/>
80. Réduire l'usage des antibiotiques en élevage [Internet]. INRA, science et impact; 2018 nov. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_feuille_de_route_gouvernementale_antibioresistance_17112016.pdf
81. Andremont A. L'impact des antibiotiques sur les flores commensales conditionne l'avenir de la résistance. médecine/sciences. mars 2002;18(3):364-5.
82. Antibiorésistance et environnement [Internet]. Ministère de l'environnement de l'énergie et de la mer en charge des relations internationales sur le climat; 2017 févr. Disponible sur: <https://www.ecologique->

solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Théma%20-%20Antibiorésistance%20et%20environnement.pdf

83. Antibiothérapie vétérinaire et problèmes de santé publique - ppt télécharger [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/503612/>
84. Antibiotiques, antibiorésistance et environnement. In: Encyclopédie de l'environnement [Internet]. 2018 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>
85. Antibiotiques dans les élevages agricoles : quelle utilisation ? [Internet]. Agriculteurs. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: <https://agri.comptepargneco2.com/reglementation-normes/europeennes/antibiotiques-elevages/>
86. Tout savoir sur les antibiotiques et l'antibiorésistance [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/tout-savoir-sur-les-antibiotiques-et-lantibioresistance>
87. Madec J-Y, de Lyon L. Antibiorésistance : le passage animal - Homme, mythe ou réalité ? :4.
88. Choix d'aujourd'hui pour les défis de demain [Internet]. Centre de référence en agriculture et agroalimentaire du Québec; 2014 nov. Disponible sur: https://www.craaq.qc.ca/documents/files/EBOV1401/Cahier_EBOV1401_web.pdf
89. Risque d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale [Internet]. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; Report No.: Auto-saisine n °2011-SA-0071. Disponible sur: https://www.lepointveterinaire.fr/ressources/upload/imgnewspha/veterinaire/wk-vet/media/complements_biblio/pv/pv348/pv348_vandaele_online.pdf
90. Antibiorésistance : un risque maîtrisable pour la santé humaine, animale, et pour l'environnement [Internet]. Comité interministériel pour la santé; 2016 nov. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_feuille_de_route_gouvernementale_antibioresistance_17112016.pdf
91. Détection des résidus d'antibiotiques [Internet]. Conseil National interprofessionnel de l'économie laitière; 2019 juin. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=d%C3%A9tection+des+r%C3%A9sidus+antibiotiques+juin+2019&ie=UTF-8&oe=UTF-8#>
92. Des pistes pour améliorer la santé des broutards. Terra. 21 déc 2018;37.
93. La nébulisation équine [Internet]. Rossinante. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.rossinante.net/technologie/>
94. Alerte aux antibiotiques dans la viande [Internet]. Atlantico.fr. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.atlantico.fr/decryptage/2058037/alerte-aux-antibiotiques-dans-la-viande-bruno-parmentier>
95. Lombardi J-M. Les limites du pharmacien dans le conseil vétérinaire en officine en ville. :88.

96. DUEC pharmacie vétérinaire [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: <http://pharmacie.univ-lille.fr/formation-continue/programmes-inscriptions/ducc-pharmacie-veterinaire.html>
97. Faure S. Le pharmacien est aussi le spécialiste du médicament vétérinaire. /data/revues/05153700/00490501/4/ [Internet]. 27 déc 2010 [cité 8 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/277426>
98. Deloison E. La pharmacie vétérinaire à l'officine: actualités et perspectives de développement [Internet]. [Aix Marseille]: Pharmacie; 2019. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171920/document>
99. Roux MF. - Discipline: Urgence Soins Intensifs [Internet]. Faculté de médecine de Créteil; 2009. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1328>
100. agence G-L nouvelle. Notre rôle [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.veterinaire.fr/lordre/notre-role.html>
101. Antibiorésistance, tous les acteurs mobilisés [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp-consommation-resistance-antibiotiques-181119.pdf>
102. Antibiorésistance [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/antibioresistance/antibioresistance>
103. Définition : Label » Définitions marketing. In [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/definition/label/>
104. Cyclamed : récupération des médicaments non utilisés uniquement - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Cyclamed-recuperation-des-medicaments-non-utilises-uniquement>
105. Les Français et l'antibiorésistance - Etat de l'opinion par le Ministère des solidarités et de la santé [Internet]. Colloque: « quelle communication pour l'antibiorésistance » présenté à; 2017 nov 16. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/3_laymand_les_francais_et_l_antibioresistance_-_colloque_16_nov_2017.pdf
106. Dupont DC. Lutte contre l'antibiorésistance. :27.
107. Fluoroquinolones et quinolones : restrictions d'utilisation et retrait du marché d'APURONE (fluméquine) - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/actualites/details/23183-fluoroquinolones_et_quinolones_restrictions_d_utilisation_et_retrait_d_apurone_flumequine.html
108. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
109. Les médecines complémentaires ont leur place en élevage. Terre net [Internet]. juin 2018; Disponible sur: <http://www.web-agri.fr/medecines-alternatives/t491>

110. Médecines douces en élevage : ça marche vraiment ? Action Agric Picarde [Internet]. [cité 17 nov 2019]; Disponible sur: <http://www.action-agricole-picarde.com/actualites/medecines-douces-en-elevage-ca-marche-vraiment:1MDR7W90.html>
111. Campagne Vaccin'acteurs 2016 : vacciner les animaux pour réduire l'utilisation des antibiotiques [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/campagne-vaccinacteurs-2016-vacciner-les-animaux-pour-reduire-lutilisation-des-antibiotiques>
112. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et d'évaluation autorisés à l'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-TROD-et-d-evaluation-autorises-a-l-officine>
113. France aufeminin com S 75002 Paris. Les alternatives aux antibiotiques [Internet]. onmeda.fr. 2018 [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: [magazine/alternatives-aux-antibiotiques](http://onmeda.fr/magazine/alternatives-aux-antibiotiques)
114. Quand CRISPR aide à lutter contre l'antibiorésistance - Sciences et Avenir [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/quand-crispr-aide-a-lutter-contre-l-antibioresistance_130801
115. Tuberculose et antibiorésistance : des chercheurs lillois inventent un nouveau prototype de médicament [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2017 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/tuberculose-et-antibioresistance-des-chercheurs-lillois-inventent-un-nouveau-prototype-de-medicament/27678/>
116. Futura. Les bandes enherbées filtrent aussi les antibiotiques vétérinaires. Futura [Internet]. [cité 17 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/actualites/developpement-durable-bandes-enherbees-filtrent-aussi-antibiotiques-veterinaires-22655/>
117. Résistances aux antibiotiques [Internet]. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: http://michel.deleuil.free.fr/solutions_face_resistance2.html
118. Prise en charge des plaies en structure d'urgence [Internet]. Médecine et maladie infectieuse; 2018 mars. Report No.: Numéro 80. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/4084983/fiche-protocole-réaliser-un-antibiogramme>
119. Objectif 2: Eliminer la faim, assurer la sécurité alimentaire, améliorer la nutrition et promouvoir l'agriculture durable [Internet]. Insee; 2019 avr. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjD2KTujKvnAhVcBGMBHUjxARcQFjAAegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.insee.fr%2Ffr%2Fstatistiques%2Ffichier%2F2654942%2Fmetadonnees-02.i5.pdf&usg=AOvVaw1LzemZVQ-uYHxKCjGodyxE>
120. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2018 [Internet]. ANSES; 2019 nov. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2018.pdf>

121. Antibiorésistance dans les volailles – De quoi avoir la chair de poule... [Internet]. [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-antibio-resistance-dans-les-volailles-de-quoi-avoir-la-chair-de-poule-n14041/>
122. Utiliser les huiles essentielles en élevage bovin [Internet]. Agriculture durable; 2017. Disponible sur: <http://www.agriculture-durable.org/wp-content/uploads/2018/03/6-pages-huiles-essentielles.pdf>
123. Utilisation des probiotiques en production bovine [Internet]. Disponible sur: <https://www.agrireseau.net/bovinsboucherie/documents/Utilisation%20des%20probiotiques%20en%20production%20bovine.pdf>

Annexe 1 : La liste des antibiotiques critiques

Catégories	Classes d'antibiotiques
<p>Antibiotiques non critiques Catégorie D <i>« Usage prudent »</i> Ancienne catégorie 1 dite de risque le plus faible.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aminopénicillines sans acide clavulanique (amoxicilline et ampicilline) • Pénicillines à spectre étroit : G, V et antistaphylocoques (cloxacilline intramammaire...). • Tétracyclines • Sulfamides (± triméthoprime) • Acide fusidique • Bacitracine • Nitro-imidazolés • Nitrofuranes
<p>Antibiotiques intermédiaires ou <i>« demi-critiques »</i> Catégorie C. <i>« Usage avec précautions »</i> Nouvelle catégorie de risque intermédiaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aminopénicillines avec acide clavulanique : (amoxicilline + acide clavulanique). • C1G/C2G (céphalosporines de 1^{ère} et 2^{nde} générations) (céfalexine...) • Aminosides et aminoglycosides y compris les formes locales et la spectinomycine • Macrolides (spiramycine, tylosine, tulathromycine, gamithromycine, tildipirosine...) • Lincosamide (lincomycine, clindamycine) • Pleuromutilines (tiamuline, valnémuline) • Amphénicolés (florfénicol, thiamphénicol...) • Rifamycines (rifampicine...)
<p>Antibiotiques « critiques » Catégorie B <i>« Usage restreint »</i> Ancienne catégorie 2 dite de risque élevé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolones (les « oxacines ») • Autres quinolones (fluméquine et ac. oxolinique) • C3G/C4G (céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations) (ceftiofur, céfovécine, cefquinome...) • Colistine et autres polymyxines
<p>Antibiotiques « proscrits » Catégorie A <i>« Usage proscrit »</i> Antibiotiques humains de dernier recours et sans AMM vétérinaire (ancienne catégorie 3).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapénèmes, amidinopénicillines, carboxy et uréidopénicillines, monobactames et autres céphalosporines. • Glycopeptides, • Oxazolidones, • Fosfomycine (esters cycliques), • Glycylcyclines, • Lipopeptides, • Riminofénazines, sulfones... • Streptogramines

Annexe 2

Pilotes Ecoantibio2

Action	Intitulé	Structure pilote qui rédige et met à jour la fiche-action et rend compte à la DGAL	Contact mail de la structure pilote
1	Poursuivre les recherches, les études et le développement de méthodes relatives aux mesures de prévention sanitaire et zootechnique (solutions non médicamenteuses)	ACTA	valerie.david@idele.fr
2	Acquérir des références sur les traitements alternatifs permettant de limiter la prescription d'antibiotiques	FSVF	jygauchot@wanadoo.fr fsvf@fsvf.org Elejeau@me.com
3	Encourager l'usage des vaccins pour prévenir l'apparition des maladies infectieuses	SIMV	ma.barthelemy@simv.org
4	Réduire l'introduction et la dissémination des agents pathogènes	GDS France	isabelle.tourette.fngds@reseauogs.com
5	Des connaissances partagées : mettre en œuvre le volet « santé animale » de la campagne de communication nationale et interministérielle pour la sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance	CNOV	marc.veilly@veterinaire.fr
6	Compléter le portail interministériel d'information et de sensibilisation du public et des professionnels sur l'antibiorésistance avec des informations spécifiques au domaine animal et à Ecoantibio	ANSES	Jean-yves.madec@anses.fr Jean-pierre.orand@anses.fr gerard.moulin@anses.fr charlotte.dunoyer@anses.fr
7	Renforcer la connaissance de l'antibiorésistance, la prescription raisonnée des antibiotiques et la promotion des autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses dans la formation initiale et continue des professionnels et futurs professionnels	SNGTV (pour les vétérinaires) et GDS France (pour les éleveurs)	isabelle.tourette.fngds@reseauogs.com jacqueline.bastien@wanadoo.fr
8	Evaluer les mesures mises en œuvre par Ecoantibio et en assurer une communication large aux parties prenantes	INRA	christian.ducrot@inra.fr

Pilotes Ecoantibio2

Action	Intitulé	Structure pilote qui rédige et met à jour la fiche-action et rend compte à la DGAL	Contact mail de la structure pilote
9	Construire, entretenir et diffuser des outils d'auto-évaluation pour les vétérinaires et les éleveurs	ANSES	Jean-yves.madec@anses.fr Jean-pierre.orand@anses.fr gerard.moulin@anses.fr charlotte.dunoyer@anses.fr
10	Construire les bases de données de déclaration des antibiotiques cédés et les dispositifs de valorisation de ces données	CNOV	jean-marc.petiot@veterinaire.fr Pascal.fanuel@veterinaire.fr
11	Elaborer, mettre à jour et diffuser des guides de bonnes pratiques	Selon les filières : SNGTV, AFVAC et AVEF	Jacqueline.bastien@wanadoo.fr jfrousselet@wanadoo.fr claire.scicluna1@gmail.com
12	Maîtriser l'usage de la colistine en médecine vétérinaire et développer les outils en permettant un usage raisonné	Coop de France	ldomergues@Coopdefrance.coop
13	Développer le réseau de vétérinaires référents régionaux en antibiothérapie	SNGTV	Jacqueline.bastien@wanadoo.fr
14	Surveiller l'évolution de l'antibiorésistance	ANSES	Jean-yves.madec@anses.fr Jean-pierre.orand@anses.fr gerard.moulin@anses.fr charlotte.dunoyer@anses.fr
15	Améliorer les outils biologiques du diagnostic vétérinaire	ADILVA	benoit.thuillier@labocea.fr Natacha.woronoff-rehn@doubs.fr michael.treilles@lasat.fr
16	Maintenir l'offre thérapeutique en antibiotiques	SIMV	ma.barthelemy@simv.org

Pilotes Ecoantibio2

Action	Intitulé	Structure pilote qui rédige et met à jour la fiche-action et rend compte à la DGAL	Contact mail de la structure pilote
17	Evaluer l'encadrement du recours aux antibiotiques dans le cadre de la prescription dite « hors examen clinique systématique » - PHEC	DGAL	bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr
18	Contrôler le respect des règles de prescription, de délivrance et d'administration des antibiotiques ; lutter contre les fraudes et les trafics	DGAL	bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr
19	Affirmer défendre les positions des autorités françaises au niveau européen pour les insérer en droit européen	DGAL	bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr
20	Affirmer défendre les positions des autorités françaises au niveau international pour les insérer dans les recommandations internationales	DGAL	bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr

Annexe 3 :

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

OPHTOCYCLINE POMMADE OPHTALMIQUE POUR CHIENS CHATS ET CHEVAUX

2. Composition qualitative et quantitative

Un gramme contient :

Substance(s) active(s) :

Chlortétracycline 9,3 mg

(sous forme de chlorhydrate)

(soit 10,0 mg de chlorhydrate de chlortétracycline)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

3. Forme pharmaceutique

Pommade ophtalmique.

Pommade homogène de couleur jaunâtre à jaune.

4. Informations cliniques

4.1. Espèces cibles

Chiens, chats et chevaux.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les chiens, les chats et les chevaux :

- Traitement de la kératite, de la conjonctivite et de la blépharite dues à des germes *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. et/ou *Pseudomonas* spp. sensibles à la chlortétracycline.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

4.5. Précautions particulières d'emploi

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

En raison de la probable variabilité (temporelle et géographique) de la survenue de résistances bactériennes à la tétracycline, un échantillonnage bactériologique et un test de sensibilité sont recommandés.

Les politiques officielles, nationales et régionales, en matière d'utilisation des antibiotiques doivent être prises en compte lorsque le médicament vétérinaire est utilisé.

L'utilisation du produit en dehors des recommandations du RCP pourrait augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la chlortétracycline et réduire l'efficacité du traitement par d'autres tétracyclines en raison du risque de résistance croisée.

ii) Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

En raison du risque de sensibilisation et/ou de réactions d'hypersensibilité, tout contact cutané direct doit être évité lors de l'administration. Portez des gants imperméables pendant la manipulation du produit.

En cas de contact avec la peau, lavez la zone cutanée exposée avec de l'eau et du savon. En cas d'apparition de symptômes tels qu'une éruption cutanée après exposition, demandez immédiatement

conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Non connu.

4.7. Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Pas de données disponibles.

4.9. Posologie et voie d'administration

Voie ophtalmique uniquement.

Chevaux : appliquez 2 à 3 cm de pommade (selon la taille de l'animal) dans le sac conjonctival 4 fois par jour pendant 5 jours. Si aucune amélioration clinique n'est observée au bout de 3 jours de traitement, le recours à un autre traitement devra être envisagé.

Chiens et chats : appliquez 0,5 à 2 cm de pommade (selon la taille de l'animal) dans le sac conjonctival 4 fois par jour pendant 5 jours. Si aucune amélioration clinique n'est observée au bout de 3 jours de traitement, le recours à un autre traitement devra être envisagé.

4.10. Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Pas de données disponibles.

4.11. Temps d'attente

Chevaux :

Viande et abats : 1 jour.

Ne pas utiliser chez les juments productrices de lait destiné à la consommation humaine.

Chiens et chats :

Sans objet.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmologiques : antibiotiques.

Code ATC-vet : QS01AA02.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le chlorhydrate de chlortétracycline est une tétracycline de première génération. Il s'agit d'un antibiotique principalement bactériostatique qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien. La chlortétracycline exerce des effets dépendant du temps ainsi que de la concentration, l'ASC/la CMI constituant les principaux paramètres PK/PD. La chlortétracycline dispose d'un large spectre, incluant des bactéries aérobies et anaérobies, à Gram positif et à Gram négatif. Le mécanisme de résistance peut impliquer l'efflux, la protection ribosomale et la modification ribosomale. La résistance croisée entre tétracyclines est courante.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

La chlortétracycline est une molécule non lipophile. Après administration topique dans l'œil, une absorption systémique minime est anticipée.

6. Informations pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Paraffine liquide légère

Graisse de laine

Vaseline blanche

6.2. Incompatibilités majeures

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du tube : 14 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Tube aluminium laqué avec résine époxy

Canule polyéthylène haute densité

Bouchon à vis polyéthylène haute densité

6.6. Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires r utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques vigueur régis par la réglementation sur les déchets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

LE VET
WILGENWEG 7
3421 TV OUDEWATER
PAYS-BAS

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/9549285 4/2017

Boîte de 1 tube de 5 g de pommade

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

14/06/2017

10. Date de mise à jour du texte

07/06/2018

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BOULEAT *Stéphane* INE : 0905013316B

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 03 | 09 | 20 | 20 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : FRIMAT

Prénom : BRUNO

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 30/04/20

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 30/4/20

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

B. DÉCAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019 / 2020

Nom : BOULERT

Prénom : Sophie

Titre de la thèse : Prévention de l'antibiorésistance et pratiques vétérinaires d'antibiothérapie : comment s'impliquer pour s'améliorer ?

Mots-clés :

Antibiorésistance, surconsommation, pratiques vétérinaires, transmission inter espèces, prévention, tous responsable, alternatives

Résumé :

Les antibiotiques qui se sont révélés être des médicaments précieux, ont conduit à une prescription excessive par les médecins et les vétérinaires. Cependant leur utilisation n'est pas sans conséquence. Les abus ont contribué à l'antibiorésistance en santé humaine et animale. La transmission inter-espèce de ces bactéries résistantes suite à des échanges génétiques font craindre désormais des problèmes de santé publique. C'est pour cela que des alternatives se sont mises en place même si ces dernières possèdent leurs limites. Nous verrons la place que le pharmacien d'officine occupe pour être un verrou efficace. Malgré une tendance de la consommation d'antibiotiques à la baisse, des efforts sont à poursuivre puisque si rien n'est entrepris, l'antibiorésistance sera la première cause de mortalité dans les années 2050.

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry Dine ; Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille - Praticien Hospitalier au CH de Loos - Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Bruno Frimat ; Maître de conférence associé en Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille - Pharmacien – Praticien Hospitalier au CH Lens

Assesseur(s) : Monsieur Thierry Boucher ; Docteur en Pharmacie – Maître de stage, Avion