



HAL
open science

Recommandations croisées d'utilisation des antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire: une première revue de la littérature

Victor Le Roux

► To cite this version:

Victor Le Roux. Recommandations croisées d'utilisation des antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire: une première revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04130817

HAL Id: dumas-04130817

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04130817>

Submitted on 16 Jun 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE

Année 2022-2023

N° 2023 - 3.

Recommandations croisées d'utilisation des antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire : une première revue de la littérature.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Mention médecine générale

Présenté publiquement le 02/02/2023

PAR

LE ROUX Victor

Né le 03 septembre 1990 à Nouméa (Nouvelle-Calédonie)

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Madame le Professeure Rachel DESAILLOUD

Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Matthieu ARIZA

A Monsieur Le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de présider le jury pour la soutenance de ma thèse,

Soyez assuré de l'expression de mon profond respect

Et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Le Professeur Pierre DUHAUT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef de service de médecine interne

Directeur du RECIF- Amiens (Réseau d'épidémiologie clinique international francophone)

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse,

Vous avez pris le temps de m'aider dans mon travail d'écriture.

Soyez assuré de mes remerciements

Et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Professeure Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Service d'endocrinologie, diabète et nutrition,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX

Maître de conférences des universités-praticien hospitalier

Chef de service de Maladies infectieuses et Tropicales

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur Le Docteur Matthieu ARIZA

Chef de Clinique des universités

(Médecine générale)

Merci de m'avoir soutenu et guidé tout au long de cette thèse,

De ton temps et de ta bienveillance.

A ma mère, pour ton amour, ton sens du sacrifice et pour m'avoir soutenu dans les moments difficiles.

A mon père, pour le model que tu es, pour ta gentillesse et ta bienveillance.

A Cécilia, pour ton soutien, ta résilience et l'amour inconditionnel que tu me donnes chaque jour.

A mon frère Louis, pour ta bienveillance, ta bonne humeur et ton amour.

A Sarah, pour ta bienveillance et pour m'avoir donné le courage d'avancer.

A mes maitres de stages, pour m'avoir transmis cette passion, vos conseils et votre bienveillance.

Glossaire

AMC : Amoxicilline-acide clavulanique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} génération

CCRVDF : Comité du codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments

CIS : Comité interministériel pour la Santé

CMIT : Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales

CNP : Conseil national professionnel

CPias : Centre d'appuis pour la prévention des infections associées aux soins

CRAtb : Centre régional d'antibiothérapie

DPC : Développement professionnel continu

EBLSE : Entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi

ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (European Centre for Disease Prevention and Control)

EMA : Agence européenne des médicaments (European medicines agency)

ESCMID : Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (European society of clinical microbiology and infectious diseases)

ESVAC : Surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens vétérinaires (European surveillance of veterinary antimicrobial consumption)

HAS : Haute autorité de Santé

OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OMSA : Organisation mondiale de la santé animale (anciennement nommée OIE)

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SGA : Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A

SNGTV : Société nationale des groupements techniques vétérinaires

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

TDR : Test de diagnostic rapide

Table des matières

Résumé.....	11
I. INTRODUCTION.....	13
1. Historique.....	13
2. Antibiorésistance.....	13
3. Problématique.....	15
II. MÉTHODE.....	17
III. RÉSULTATS.....	21
1. Moyens de lutte en médecine humaine.....	23
1.1. Les plans d'actions.....	23
1.2. Les référentiels scientifiques au service des soignants.....	25
1.3. Les référents en antibiothérapie.....	26
1.4. Le diagnostic bactériologique précoce et antibiogramme.....	27
1.5. La vaccination.....	29
1.6. Les réseaux de surveillances des résistances et de consommation d'antibiotiques.....	30
1.7. Informer et former les professionnels de santé.....	31
1.8. Communication au grand public.....	34
2. Moyens de lutte en médecine vétérinaire.....	36
2.1. Plans de sauvegarde des antibiotiques.....	36
2.2. Les réseaux de surveillance.....	39
2.3. Les outils d'aide à la prescription.....	40
2.4. Les référents en antibiothérapie.....	41
2.5. Le diagnostic bactériologique précoce.....	42
2.6. La vaccination.....	43
3. L'usage des antibiotiques critiques.....	44
3.1. Amoxicilline-acide clavulanique (AMC).....	49
3.2. Les céphalosporines de 3eme génération (C3G) et 4eme génération (C4G).....	50
3.3. Les Fluoroquinolones.....	53
3.4. La témocilline.....	58
3.5. La colistine.....	59
IV. DISCUSSION.....	61
V. CONCLUSION.....	69
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	71

Résumé

Introduction

L'antibiorésistance pourrait devenir d'ici 2050 une des premières causes de mortalité avec 10 millions de morts dans le monde. Ce phénomène concerne les humains mais également les animaux et l'environnement. L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux des politiques de sauvegarde des antibiotiques critiques en médecine générale et en médecine vétérinaire.

Méthode

Une revue systématique de la littérature a été réalisée, entre le 1^{er} janvier et le 22 août 2022, à partir des bases de données Pubmed-Medline, The Cochrane Library et CISMef. Les articles ont été sélectionnés selon les critères PRISMA.

Résultats

1108 références ont été identifiées et 114 articles ont été inclus dans l'analyse finale : 92 articles concernent la médecine humaine, 11 concernaient la médecine vétérinaire et 11 étaient transdisciplinaires. D'autres références étaient issues des bibliographies des articles inclus et de la littérature grise. Les recommandations d'usage des antibiotiques critiques étaient cohérentes entre les différentes disciplines. Ils sont utilisés en deuxième ou troisième intention et souvent conditionnés par un diagnostic microbiologique. Leur sauvegarde nécessite une communication auprès des professionnels de santé et du public afin de changer les comportements. La mise en place de réseaux de surveillances des antibiotiques et des résistances sont également essentiels. C'est une politique globale dite « One health » dont les résultats sont visibles majoritairement dans les pays avec des revenus suffisant pour établir ces politiques.

Conclusion

Cette étude synthétise de manière originale les recommandations des antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire. L'implantation de plans nationaux dans tous les secteurs, dans tous les pays notamment les pays les plus pauvres est un élément essentiel. Cela demande une coopération internationale à tous les niveaux de la société.

L'antibiorésistance est le résultat d'une interdépendance entre le monde humain, animal et environnemental. La gouvernance interdisciplinaire de cette lutte demeure difficile à mettre en place mais reste nécessaire voire vitale.

Mots clés : Une seule santé - Résistance bactérienne aux médicaments - Gestion responsable des antimicrobiens - Environnement.

I. INTRODUCTION

1. Historique

Les antibiotiques sont des substances ayant une action spécifique sur les bactéries, ces substances ont pour effet d'inhiber ou de tuer ces microorganismes de façon ciblée.

Il existait déjà de lointains précurseurs en Chine, en Grèce, dans la péninsule arabique où l'on utilisait des préparations à partir de moisissures pour soigner des plaies infectées.

Le terme d'antibiose a été introduit par Pasteur et Joubert en 1877 lors d'une observation sur le germe du charbon mis en concurrence avec des bactéries communes (1).

Le premier antibiotique isolé a été découvert le 3 septembre 1928 par Sir Alexander Fleming, produit par une levure : le *Penicillium notatum*. Il en isole un extrait et nomme cet agent : la pénicilline (2).

Ce n'est qu'en 1940, grâce aux biologistes Florey, Chain et Heatley, que l'on parvient à produire de la pénicilline stable et en grande quantité afin de répondre aux besoins humains (2–5).

2. Antibiorésistance

L'antibiorésistance est une réponse naturelle adaptative des bactéries face à l'action des antibiotiques. Il s'agit d'un phénomène naturel présent depuis plusieurs dizaines de milliers d'années (6).

L'utilisation massive et répétée des antibiotiques à l'échelle mondiale a créé une pression de sélection sur les populations bactériennes, entraînant ainsi une augmentation considérable de souches résistantes. En 2018, 728 tonnes d'antibiotiques ont été utilisées en médecine humaine, 93 % sont dispensées en médecine de ville et 7 % en établissement de santé, contre 471 tonnes destinées à la santé animale dont 95 % concernent les animaux d'élevage et 5 % les animaux de compagnie (7).

Cette résistance ne concerne pas uniquement les bactéries pathogènes mais également les bactéries du microbiome humain. Ces bactéries acquièrent elles aussi des résistances et deviennent un réservoir à gènes de résistance pour les bactéries pathogènes.

L'utilisation massive des antibiotiques dans l'élevage à grande échelle de production est également un grand pourvoyeur de résistances bactériennes (8,9).

L'antibiorésistance est le résultat d'un phénomène global. Elle résulte d'une mauvaise utilisation des antibiotiques dans la médecine humaine, dans la médecine vétérinaire, ainsi que le rejet d'antibiotiques dans l'environnement (10–12).

Ces résistances sont transmises par le biais des hommes, des animaux et des aliments (13,14).

Ce phénomène est favorisé par la forte concentration de population dans les villes, la forte concentration de bactérie multirésistantes dans les hôpitaux mais également par la facilité de mouvement des populations à travers le monde (5,15–19).

L'antibiorésistance constitue une menace des plus sérieuse pour la santé publique mondiale, selon l'OMS, dans un rapport publié en 2014 prévoyant une ère post-antibiotique devenant la première cause de mortalité mondiale aux environs de 2050 (20).

On dénombre 25 000 décès en 2009 liés à des bactéries résistantes selon le Centre Européen de Prévention de Contrôle des Maladies (ECDC) (21).

Depuis 2016 le comité interministériel pour la santé (CIS) a mis en place une feuille de route pour la maîtrise de l'antibiorésistance dans une perspective « Une seule santé » (« One Health ») signifiant des actions coordonnées en santé humaine mais également animale et environnementale (9). Les académies des différentes disciplines (médecine, pharmacie et vétérinaire) ont également formulé des avis et recommandations sur la coopération des différents acteurs nationaux et internationaux (22).

L'un des éléments qui permet de maîtriser cette antibiorésistance est la diminution d'usage des antibiotiques. Rationnaliser et diminuer l'utilisation des antibiotiques permet de diminuer l'incidence des bactéries résistantes (23).

Le nombre de prescription d'antibiotiques en médecine humaine a fortement diminué au début des années 2000 mais reste stable entre 2008 et 2018, que ce soit en médecine de ville ou en établissement de santé (9).

En santé animale, on note une plus forte diminution de la consommation d'antibiotiques. Elle a été divisée par trois sur une période de 10 ans de 2008 à 2018 (7).

En raison du contexte sanitaire actuel, il était pertinent d'effectuer un travail de synthèse interdisciplinaire recueillant l'utilisation des antibiotiques, afin d'émettre des pistes de

réflexions et de recommandations plus globales de lutte contre l'antibiorésistance.

3. Problématique

La crise sanitaire actuelle a révélé l'importance d'une approche transversale des santés humaine, animale et environnementale. Pour anticiper les futures épidémies, médecins, vétérinaires et chercheurs doivent travailler de concert, au-delà des frontières. Le concept « Une seule santé » est soutenu par la France à l'international (24).

L'antibiorésistance constitue un impact majeur sur le plan humain, économique (arrêt de travail, hospitalisations) et environnemental (25–27).

L'Agence nationale de santé du médicament, l'Organisation mondiale de la santé, et l'Organisation mondiale de la santé animale ont défini une liste d'antibiotiques considérés comme critiques. Ces antibiotiques sont particulièrement générateurs de résistances. Si l'usage de ces antibiotiques est assez bien étudié et encadré en médecine humaine, il l'est moins en médecine vétérinaire (domestique ou agricole) (28–30)

Pour répondre à cette lacune, il était nécessaire de faire un état des lieux des recommandations sur l'usage des antibiotiques générateurs d'antibiorésistance en médecine générale, vétérinaire et agricole.

II. MÉTHODE

Une revue systématique de la littérature a été réalisée, entre le 1^{er} janvier et le 22 août 2022, sur les recommandations PRISMA.

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) est un guide méthodologique de référence qui encadre les publications de revue systématique et de méta-analyse de manière complète et transparente, afin de garantir une reproductibilité des résultats. Pour sélectionner les ressources pertinentes au regard du sujet de l'étude, il a été effectué une recherche par mots-clés, avec l'aide de la documentaliste, sur les bases de données suivantes : PubMed, Cochrane, et CISMef.

Les critères d'inclusion

Les articles inclus devaient :

- Traiter du thème de l'antibiorésistance ou des moyens de lutte contre celle-ci ou des recommandations d'usage des antibiotiques faisant partie de la liste des antibiotiques critiques de L'ANSM
- Traiter des recommandations à destination des médecins, des vétérinaires, des éleveurs ou des pouvoirs publics.
- Concerner les humains et les animaux de compagnie et d'élevage

Les critères d'exclusions

Ont été exclus les articles publiés dans des langues autres que le français et l'anglais, ainsi que les articles de recommandation de gestion des antibiotiques ne faisant pas partie de la liste des antibiotiques critiques de l'ANSM.

PubMed :

L'équation utilisée dans PubMed était limitée aux titres et résumés, ainsi qu'aux langues anglaise et française et reprenait les termes suivants : résistance bactérienne aux médicaments (drug resistance, bacterial), et gestion responsable des antimicrobiens (Antimicrobial stewardship).

L'algorithme de recherche était :

*("Drug Resistance, Bacterial"[Mesh] AND
"Antimicrobial Stewardship"[Mesh]) AND*

("Political Activism"[Mesh] OR "Public Health"[Mesh] OR "Veterinarians"[Mesh] OR "Animal Husbandry"[Mesh] OR "Agriculture"[Mesh] OR "Humans"[Mesh] OR "Community Medicine"[Mesh] OR "General Practice"[Mesh])

Le filtre espèce était utilisé incluant : “Humans” et "Other animals”

Le filtre langues était utilisé incluant : “French” et “English”

CISMEF :

L'équation a été réalisé avec les termes MeSH :

(Résistance+bactérienne+aux+médicaments.mc[T_DESC_MESH_DESCRIPTEUR] OR
Gestion+responsable+des+antimicrobiens.mc[T_DESC_MESH_DESCRIPTEUR])

The Cochrane Library :

Les termes MeSH ont été ajoutés un à un au gestionnaire de recherche à partir des termes MeSH de la base de données en explorant les termes associés (“explode all trees”).

#1	MeSH descriptor: [Drug Resistance, Bacterial] explode all trees	945
#2	MeSH descriptor: [Antimicrobial Stewardship] explode all trees	53
#3	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU]	7230
#4	(#1 OR #2) AND #3	392

Sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés suivant les critères PRISMA.

Sur chaque base de données, les références identifiées par l'algorithme de recherche ont été sélectionnées sur le titre, si elles abordaient la thématique de l'antibiorésistance ou de la gestion responsable des antibiotiques.

Une deuxième sélection après lecture du résumé a été réalisée, en répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion.

Les articles sélectionnés sur lecture du résumé ont été lus en texte intégral pour intégration dans l'analyse finale.

La lecture des articles selon ces équations de recherche ont permis la production d'un résultat qui a été organisé en trois parties, une première sur les différents moyens de lutte contre l'antibiorésistance en médecine humaine, une deuxième sur les moyens de lutte en médecine vétérinaire et une troisième sur les recommandations des antibiotiques critiques. Par la suite ces résultats ont été analysé et comparés dans la partie « discussion ».

III. RÉSULTATS

Le diagramme de flux (Figure 1) présente la sélection des articles : 1108 articles ont été identifiés au total à partir des algorithmes de recherche, 501 issus de PubMed/Medline, 392 issus de The Cochrane Library (12 revues et 380 essais), 215 issus de CISMEF.

L'élimination des articles n'abordant pas la thématique de l'antibiorésistance ou de la gestion responsable des antibiotiques a permis de retenir 408 articles : 264 issus de PubMed/Medline, 54 issus de The Cochrane Library, 90 issus de CISMEF.

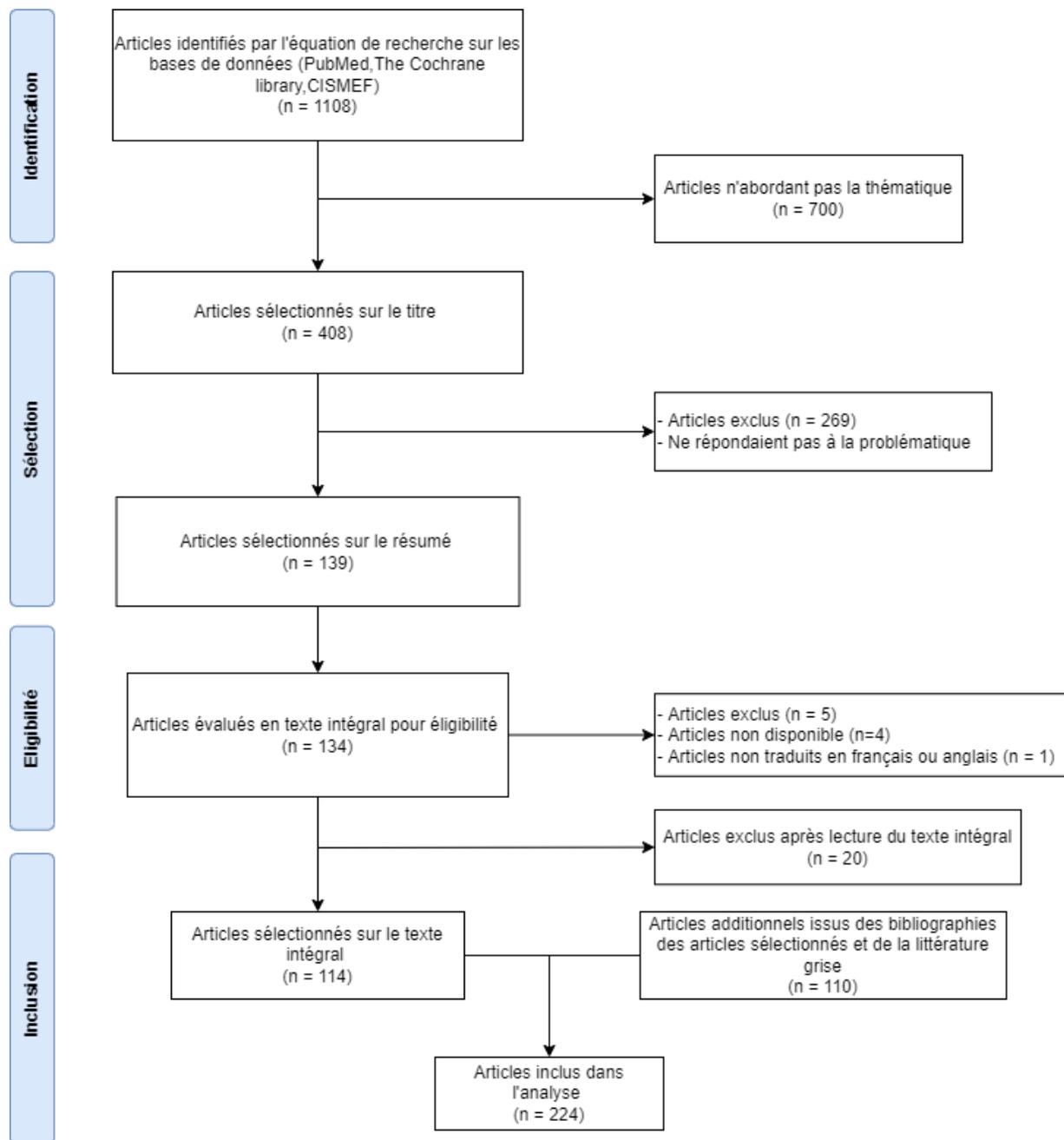
L'analyse sur le résumé a porté sur 408 articles. Parmi les résultats retenus sur le résumé, quatre articles référencés sur PubMed n'ont pas été retrouvés en texte intégral.

Aucun doublon n'a été détecté.

La lecture des résumés a permis de retenir 114 articles en texte intégral, 81 provenant de PubMed, 24 de CISMeF, 9 de The Cochrane Library.

11 articles concernaient uniquement la médecine vétérinaire, 11 articles transdisciplinaires et 92 articles concernaient uniquement la médecine humaine. Dû à un manque de référencement et une sous-utilisation des mots clefs concernant la médecine vétérinaire et agricole, 110 articles supplémentaires orientés sur la médecine vétérinaire et agricole ont été ajoutées en utilisant les références bibliographiques des articles déjà inclus et en exploitant la littérature grise.

Figure 1 : Diagramme de flux



1. Moyens de lutte en médecine humaine

1.1. Les plans d'actions

Depuis 2001, l'émergence des résistances bactériennes a conduit la France à mettre en œuvre des plans visant à réduire la consommation d'antibiotiques. Malgré ces mesures la consommation d'antibiotiques a augmenté de 5,4 % entre 2010 et 2015 (31). La France restait en 2016 l'un des 3 pays les plus consommateurs d'antibiotiques, notamment en médecine de ville, avec une consommation 40 % supérieure à la moyenne Européenne et 3 fois supérieure à celle des Pays-Bas (31).

Dans la littérature, les programmes de lutte contre l'antibiorésistance et les programmes de sauvegarde des antibiotiques sont efficaces sur la diminution des consommations d'antibiotiques et sur la diminution des résistances bactériennes (32–56).

Ces programmes sont d'autant plus efficaces lorsqu'ils sont issus d'une collaboration des différents acteurs (médecin, pharmaciens, biologistes, hospitaliers, faculté de médecine, réseaux de laboratoires, ministères, etc.) (57).

Le premier plan antibiotique de 2001 à 2005, le plan Kouchner, avait pour objectif de maîtriser et de rationaliser la prescription d'antibiotiques.

Ce premier plan proposait d'améliorer l'information auprès du grand public et des professionnels de santé, de développer la formation initiale, de créer des référentiels de recommandations de prescriptions d'antibiotiques, de créer des équipes de terrain référentes en antibiothérapie, de développer les échanges d'informations entre ville et hôpital dans la continuité des soins et enfin d'améliorer la surveillance des consommations d'antibiotiques et des résistances sur des réseaux préexistants.

Cette campagne a permis de diminuer d'environ 25 % la prescription des antibiotiques entre 2000 et 2004, avec une diminution particulièrement marquée chez les enfants, principales cibles de cette première campagne.

Le deuxième plan antibiotique 2007-2011 reprenait les objectifs du premier plan. Il était fondé sur la pédagogie et l'autorégulation des professionnels de santé. Il proposait de créer des structures de référents en antibiothérapie à plusieurs niveaux, un meilleur encadrement de la

prescription des antibiotiques , un renforcement de la formation à tous les niveaux et un renforcement des politiques d'évaluation de ces mesures (58).

Mais les résultats obtenus ont été contrastés. D'un côté il y a eu une baisse des consommations d'antibiotiques :15 à 20 % en ville et 10 à 15 % à l'hôpital entre 2000 et 2008 et une baisse de la transmission de bactéries multi-résistantes dont le SARM, qui a diminué de 30 % entre 2005 et 2009. De l'autre, il y a eu l'émergence et la diffusion d'autres bactéries multi-résistantes dont les entérobactéries productrices de bêta-lactamase qui ont augmenté de 300 % depuis 2004.

A l'issue de ces plans, la France restait toujours au troisième rang européen pour la consommation d'antibiotiques et se situait toujours à 30 % au-dessus de la moyenne européenne (59).

Face à cette situation, le troisième plan 2011-2016 : “Plan national d'alerte sur les antibiotiques“ poursuivait les actions des plans précédents et proposait deux nouveaux axes à développer :

- Une coordination entre les secteurs humain et vétérinaire sur la lutte contre l'antibiorésistance,
- Le développement de la recherche (résistance, pistes thérapeutiques et diagnostiques).

Ce plan a apporté pour la première fois une dimension internationale à la lutte contre les résistances bactériennes. Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont inclus la résistance bactérienne parmi leurs priorités. Mais cela a été un échec car la consommation d'antibiotiques en ville a augmenté de 3 % entre 2005 et 2015 en passant de 28,9 / 1000 hab / jour à 29,9 / 1000 hab / jour, tandis que celle en établissement de santé a été stable (59).

Un groupe de travail spécial composé de professionnels de différentes disciplines ont fait des recommandations pour diminuer la consommation d'antibiotiques de 25% (60). Par la suite, le Comité Interministériel pour la Santé (CIS) a élaboré une feuille de route visant à maîtriser l'antibiorésistance dans une démarche “une seule santé” (“One health”). Elle est organisée autour de plusieurs axes : sensibilisation des professionnels de santé, formation, recherche, innovation, surveillance, gouvernance interministérielle et actions internationales (9).

Ce rapport a donné suite à un nouveau plan pluriannuel (2022-2025) avec trois objectifs principaux :

- Prévenir les infections courantes grâce aux gestes du quotidien et à la vaccination ;
- Réduire le risque d'infections nosocomiales ;
- Préserver l'efficacité des antibiotiques.

Ces programmes ont permis la mise en place d'outils et de protocoles sur le bon usage des antibiotiques, mis à la disposition des professionnels de santé et des usagers de santé également. Ces outils et recommandations ont été développés parallèlement par la majorité des gouvernements européens (61).

1.2. Les référentiels scientifiques au service des soignants

Pour aider les prescripteurs, des référentiels scientifiques ont proposé des recommandations et des lignes directrices de prescription des antibiotiques, en fonction du diagnostic, sur différents supports. La SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française) est le référentiel national des maladies infectieuses et elle coopère avec d'autres institutions comme la HAS et l'ANSM. Ces sociétés ont proposé des recommandations spécifiques en fonction des pathologies et de certaines classes d'antibiotiques, mais aussi des mises à jour des dernières connaissances (62). Il existe aussi d'autres structures plus locales comme les OMEDIT qui ont proposé également un guide de prescription d'antibiotiques (63–66). .

Le site internet "Antibioclic" est un outil numérique d'aide à la prescription d'antibiotiques. Ce site suit les dernières recommandations du SPILF en matière d'antibiothérapie.

Le professionnel de santé doit répondre à une série de questions concernant la présentation clinique et le « terrain » du patient, l'outil va proposer une stratégie thérapeutique avec un traitement antibiotique si nécessaire. Cet outil permet au médecin d'avoir une utilisation rationnelle des antibiotiques.

Le comité régional anti-infectieux (CRAI) de la région Centre-Val de Loire (nouvellement nommé OMEDIT Centre-Val de Loire) est un comité pluridisciplinaire qui édite une grille appelée "START AND STOP". Cette grille recueille les différentes indications des antibiotiques critiques de la liste de l'ANSM et donne des recommandations d'usage sous forme de code couleur, en fonction des différentes situations cliniques: vert (start, recommandé en

première intention), jaune (recommandé en deuxième intention avec une alternative proposée) et rouge (stop, non recommandé) (67).

Il existe également d'autres référentiels de recommandations :

- Antibioguide développé par l'OMEDIT du Grand Est, disponible en version en ligne, en application smartphone et en format papier. Son utilisation est similaire au site Antibioclic.
- Le site internet Ameli.fr et celui de l'HAS proposent des fiches de recommandations sur la bonne utilisation des antibiotiques.
- Le site infectiologie.com est le site représentant la SPILF, le Collège des Universitaires de Maladie Infectieuse et Tropicales (CMIT), le Syndicat National des Médecins Infectiologues (SNMInf), Infectio-DPC : il propose des fiches de recommandations en fonctions des pathologies.
- Le site de la HAS (68).
- Les recommandations de la revue médicale suisse (69)
- Ou encore les fiches informatives de l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux INESSS (institution québécoise) (70).

Il est intéressant de noter l'importance des nouvelles technologies, comme les applications mobiles, dans l'élaboration d'outils d'aide à la prise de décision clinique des médecins. Intégrer cette technologie dans la gestion des antibiotiques serait un élément stratégique. Pourtant peu d'applications sont disponible actuellement (71).

1.3. Les référents en antibiothérapie

En plus des recommandations de bon usage des antibiotiques par les référentiels scientifiques, il était essentiel de mettre en place un maillage d'équipes de référents en antibiothérapie afin de relayer aux niveaux régional et local ces recommandations.

Le référent en antibiothérapie est un praticien formé à l'antibiothérapie, au mieux, titulaire du DESC (Diplôme d'études spécialisées complémentaire) de pathologie infectieuse et tropicale ou à défaut d'un diplôme d'université formateur en antibiothérapie (72). C'est un médecin clinicien dont la fonction est d'accompagner et de conseiller les médecins au bon usage des

antibiotiques. L'objectif du référent n'est pas de se substituer aux cliniciens pour chaque prescription d'antibiotique, mais de les former (60).

Ces référents s'organisent au niveau régional, autour de centres régionaux en antibiothérapie (CRAtb), depuis le 15 mai 2020 sous l'égide des ARS comme le CRAtb Pays de la Loire disponible sur le site Medqual ou le réseau Antiboest, anciennement Antibiolor (73,74). Ces réseaux jouent un rôle d'expertise, d'appui et de coordination. Ils permettent d'établir des réseaux de professionnels de santé, des programmes de bon usage des antibiotiques au niveau régional, des équipes pluridisciplinaires en antibiothérapie et des réseaux de médecins généralistes formés à l'antibiothérapie également. (75).

Une Equipe Multidisciplinaire opérationnelle en Antibiothérapie (EMA) est composée au minimum d'un trio de spécialités : le référent en antibiothérapie, le pharmacien et le microbiologiste. Ces équipes permettent de réduire significativement les consommations d'antibiotiques, d'améliorer la qualité des prescriptions et donc de diminuer l'incidence des résistances bactériennes (47,60,76,77).

1.4. Le diagnostic bactériologique précoce et antibiogramme

Le diagnostic précoce des maladies infectieuses permet de diminuer la durée d'antibiothérapie, la durée des séjours hospitaliers, la mortalité et l'incidence de l'antibiorésistance (78,79).

Cela permet de diminuer la prescription d'antibiotiques critiques à large spectre comme les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G). Une étude états-unienne démontre que réduire l'utilisation de C3G, en isolant les souches bactériennes sur des cultures, permet de diminuer les résistances (80).

Les angines sont des affections ORL fréquentes, elles représentent au moins 9 millions d'infections par an en France métropolitaine, majoritairement virales, 75 à 90% chez l'adulte et 60 à 75% chez l'enfant (81). Le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) est la principale bactérie à l'origine des angines bactériennes, avec un pic d'incidence entre 5 et 15 ans et devient rare chez l'adulte et d'autant plus chez l'enfant de moins de 3 ans.

Depuis le plan Kouchner en 2000, des tests diagnostiques rapides (TDR) de l'angine à streptocoque ont été mis à disposition pour les médecins.

Cet outil diagnostique est adressé aux professionnels de santé, en ville comme en établissement de santé, depuis 2002 et constitue un complément indispensable au diagnostic, permettant de limiter la prescription d'antibiotiques aux cas nécessaires. Depuis 2002, l'assurance maladie a mis à disposition des TDR gratuits, via l'espace professionnel du site internet de l'assurance maladie, à tous les médecins généralistes qui en font la commande. A compter du 1er janvier 2020, les pharmaciens sont rémunérés lors de la réalisation de TDR en officine.

Le diagnostic d'une infection bactérienne et l'identification du germe impliqué est un élément capital sur le choix de l'antibiotique. Il est démontré qu'utiliser un antibiotique avec un spectre plus étroit mais ciblé est moins pourvoyeur de résistance qu'un antibiotique à large spectre (82). Tester la sensibilité d'un germe par un antibiogramme permet de mieux cibler le traitement et donc de réduire l'émergence de résistances bactériennes.

L'infection urinaire est la deuxième infection communautaire la plus fréquente après les infections des voies respiratoires en médecine de ville. C'est la première cause d'infection liée aux soins en milieu hospitalier (83). Les entérobactéries sont les principales pourvoyeuses d'infections urinaires et E. coli est de loin la première bactérie responsable d'infection urinaire. Elle est retrouvée dans 70-95 % des cas d'infections communautaires et 30-50 % des cas d'infections nosocomiales. (84–86). Près de 10 millions de prescriptions ont été enregistrées par les organismes de Sécurité Sociale en 2014 et, entre 2000 et 2015, 15 % des prescriptions d'antibiotiques étaient liées à des infections urinaires (31). Les souches E coli résistantes sont de plus en plus nombreuses, et notamment aux fluoroquinolones et aux C3G (87).

Il était donc capital, dans ce contexte, d'effectuer systématiquement des antibiogrammes dans les cas d'infections urinaires. La mise à disposition et l'utilisation d'antibiogrammes ont eu pour but de cibler les antibiotiques les plus pertinents afin d'épargner autant que possible les antibiotiques critiques (31). Cette diffusion d'antibiogrammes aux médecins permet significativement d'augmenter le taux de prescriptions appropriées d'antibiotiques pour les infections urinaires avec des spectres plus étroits, ce qui permet de réduire l'incidence des résistances bactériennes (88).

Depuis 2017, à la suite d'une demande du ministère de la santé, le Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) a proposé et a diffusé aux laboratoires de biologie médicale, un cahier des charges pour la mise en œuvre d'antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires à Escherichia coli, dans le but d'uniformiser la pratique.

1.5. La vaccination

La prévention des maladies infectieuses par la vaccination, est un principe déjà évoqué depuis le plan Kouchner, avec la promotion de la vaccination contre la grippe et le pneumocoque.

La vaccination peut réduire l'utilisation des antibiotiques et donc l'émergence de résistances, en diminuant l'incidence de certaines maladies bactériennes, en empêchant le portage et la propagation de bactéries résistantes et en évitant l'usage inapproprié des antibiotiques dans les infections virales comme la grippe.

Cet effet a été constaté au début des années 1990, avec l'introduction du vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* de type b, qui a entraîné la quasi-disparition des méningites, des pneumonies et des épiglottites chez le jeune enfant, alors qu'on observait des résistances à l'ampicilline. L'introduction du vaccin contre le pneumocoque, à sept (2003) puis à treize valences (2010), a fait décroître l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoque en pédiatrie. Ce vaccin a permis une diminution de la prévalence des pneumocoques résistants à la pénicilline parmi les souches invasives et les souches de portage rhino-pharyngé (89).

Une revue systématique de la littérature montre que la vaccination contre la grippe ou le pneumocoque a considérablement réduit les taux globaux de prescription d'antibiotiques, tant chez les personnes vaccinées qu'au niveau de la population (90).

Le maintien et l'expansion de la couverture vaccinale semblent donc être des outils clés pour la gestion responsable des antimicrobiens.

Contrairement aux antibiotiques, la technologie des vaccins se développe. Un nouveau champ de recherche s'ouvre en vaccinologie pour prévenir les infections à bactéries multirésistantes contre lesquelles l'antibiothérapie devient impuissante, avec des candidats vaccins contre *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline, les entérobactéries productrices de carbapénémase, etc. (46)

La vaccination peut-être aussi un moyen de lutte efficace au cours d'épidémies de bactéries résistantes. Au Pakistan, depuis 2016, des cas de fièvre typhoïde ultra-résistante se sont propagés dans les bidonvilles et au-delà. Face à cette épidémie, les autorités sanitaires ont proposé de traiter l'épidémie avec un nouveau vaccin contre ce nouveau germe à grande échelle (9 millions de vaccinés). Cette stratégie s'est avérée efficace dans le contrôle de cette épidémie (91,92).

1.6. Les réseaux de surveillances des résistances et de consommation d'antibiotiques

Parmi les axes principaux des programmes de sauvegarde des antibiotiques, l'élaboration de réseaux de surveillance d'antibiorésistance et de consommation d'antibiotiques ont une place centrale. Mettre en place cette surveillance est un excellent moyen pour évaluer l'efficacité des actions des institutions et des professionnels, mais également pour inciter les autres acteurs à améliorer leurs actions (93,94).

Sur le plan national, la surveillance épidémiologique de l'antibiorésistance humaine et de la consommation d'antibiotiques est coordonnée par Santé Publique France. Elle s'exerce dans les établissements de santé, les établissements médico-sociaux et les soins de ville. La surveillance des résistances bactériennes est assurée par les centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPias) et se divise en deux missions :

- La surveillance et prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales en soins de ville et en secteur médico-social (PRIMO) déléguée au CPias Pays de la Loire et au CPias Grand-Est (95).
- La surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé (SPARES) déléguée au CPias Grand-Est et au CPias Nouvelle-Aquitaine (96).

La surveillance de la consommation d'antibiotiques en ville est, quant à elle, assurée par les données recueillies par le Système national des données de santé (SNDS) ;

Un rapport est délivré chaque année, compilant les données de consommation d'antibiotiques et de résistance bactérienne. Un pour les établissements de santé, et un autre pour les établissements pour personnes âgées et les soins de ville. Ces rapports permettent de faire une évaluation des politiques, mais aussi d'anticiper les potentiels situations problématiques (97).

Depuis 2014, Santé publique France, l'ANSM, l'ANSES, l'Assurance maladie et depuis 2020 la HAS, présentent un rapport annuel commun sur la consommation et la résistance aux antibiotiques, dans une perspective de santé globale ("One Health"). Depuis 2018, le document traite également du rôle de l'environnement, en collaboration avec l'équipe Inserm hospitalo-universitaire de Limoges et le ministère de la Transition écologique (7).

Sur le plan européen, le réseau européen EARS-net (European antimicrobial resistance surveillance network) coordonné par le centre européen de prévention et de contrôle des maladies collecte les données des pays membres de l'UE, ainsi que de l'Islande et la Norvège sur les sept principales bactéries pathogènes d'importance critique pour la santé publique. Ces bactéries sont : *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, et *Streptococcus pneumoniae* (98). D'autres initiatives ont été prises, comme la création de standardisation des tests de sensibilité aux antimicrobiens, par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) avec la collaboration de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (99).

Sur le plan international, le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens nommé GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) a été mis en place par l'OMS depuis 2015. C'est le premier réseau mondial de surveillance des antibiorésistances. Il collabore avec l'ECDC pour la zone Europe et centralise les informations concernant la résistance des principales bactéries pathogènes humaines. Ce réseau est encore en cours de développement. Son rôle est d'encourager et de soutenir les actions des réseaux de surveillance nationaux, afin de renforcer la base de données mondiales (100).

1.7. Informer et former les professionnels de santé

Les différents programmes de sauvegarde des antibiotiques mentionnent systématiquement la nécessité de développer la formation des professionnels et des futurs professionnels de santé à l'antibiorésistance. (101,102). Un plan de lutte contre l'antibiorésistance est significativement plus efficace lorsqu'il comprend une politique de formation des médecins et des étudiants en santé (103).

La formation médicale continue est une obligation légale pour tous les professionnels de santé depuis la Loi de modernisation du système santé du 27 janvier 2016. Le développement professionnel continu (DPC) est un principe qui oblige les professionnels de santé à justifier, sur une période de trois ans, une participation dans une démarche de DPC (actions de formation continue, d'analyse, d'évaluation et d'amélioration de ses pratiques et de gestion des risques). L'agence nationale du développement professionnel continu (ANDPC) est la

structure qui gère et finance les programmes de DPC. Elle est composée de plusieurs instances dont les Conseils nationaux professionnels (CNP). Dans ce cadre général, chaque CNP pour chaque spécialité, détermine un parcours de DPC estimé nécessaire par la profession pour le maintien, l'actualisation des connaissances et des compétences et l'amélioration des pratiques. Dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, l'ANDPC a fait un appel d'offre pour élaborer un programme de formation, avec un budget de 24 millions d'euros d'ici 2025 (104).

Il existe également des modules de formation via internet (e-learning), à destination des professionnels de santé, pour perfectionner leur connaissance dans le sujet :

- Le site de l'OMEDIT Bretagne pour les infections respiratoires et urinaires des personnes âgées (105)
- Le site Medqual qui propose des cas cliniques (106).
- Le site Infectiologie.com propose une liste de formations (107)

Les réseaux sociaux peuvent également avoir leur place dans la continuité de la formation continue. En effet, les réseaux sociaux comme Twitter ou Facebook peuvent constituer une plateforme d'échange et d'apprentissage auprès des professionnels. Sur Twitter, il y a actuellement plus de 75 000 médecins envoyant plus de 150 000 « tweets » par jour dans le monde. L'International Urology Club est un journal en ligne sur Twitter, permettant d'informer les professionnels de santé en temps réel via ce média. Ces outils permettent une diffusion rapide de recommandations ou d'informations, et permettent également d'atteindre une population plus jeune, notamment les étudiants en santé (71).

La formation initiale des étudiants à l'antibiorésistance, a un impact positif sur les comportements à venir des futurs soignants (108,109). La formation en ligne ou "E-learning" est un outil ayant fait ses preuves et qui fait partie du paysage dans la formation des étudiants en santé (110). Dans la stratégie nationale du plan 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance, il a été proposé de renforcer la formation auprès des étudiants en santé. Il décrivait la volonté de créer un référentiel pour la formation initiale des métiers de santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sage-femmes et infirmiers) afin de constituer un socle de compétence minimal.

Ce référentiel était en cours de développement avec le concours de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) et le CNP de maladies infectieuses et tropicales (CNP-MIT), à la demande du Ministère de la santé (111).

Dans l'enseignement universitaire en France, il existe déjà dans la formation initiale des étudiants en santé humaine, des modules dédiés à la lutte des infections nosocomiales et à l'antibiorésistance. Il existe des modules d'enseignement de pharmacologie des antibiotiques et des résistances dans le deuxième cycle des études médicales. On note la présence d'un item sur la prescription et la surveillance d'anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant (ITEM n° : 176), avec la volonté de proposer des cas cliniques traitant de la résistance aux antibiotiques dans le programme d'infectiologie à l'ECN. Des modules de formation sont disponibles sur le site du SPILF, et des DIU (Diplôme inter-universitaire) d'infectiologie sont proposés dans une quinzaine de villes pour les internes en médecine (112).

La formation des étudiants peut également se réaliser via le site internet « e-bug ». Selon le rapport du ministère de la santé de 2015, « e-bug » pourrait même, à moyen terme, constituer un module commun aux étudiants en sciences du vivant. Ces modules devraient être validés obligatoirement pour l'obtention du diplôme. Parallèlement, « e-bug » pourrait s'ouvrir à la formation continue des professionnels de santé, en devenant un module officiel du DPC.

Ainsi, cet outil accompagnerait sur le long terme les professionnels de santé, participant à l'amélioration de leurs connaissances et de leurs pratiques.

La formation à l'antibiorésistance des autres professionnels de santé, notamment les infirmier(e)s, a un intérêt. Une étude danoise, publiée en 2021, montre que la formation des infirmier(e)s pouvant s'effectuer au sein même des établissements de santé, donne des résultats positifs sur l'impact des infections, la consommation d'antibiotiques, le diagnostic précoce, le taux d'hospitalisation et la mortalité (113).

Le service sanitaire des étudiants en santé (SSES) répond aussi à cet objectif, mais également à la nécessité de sensibiliser le grand public à l'antibiorésistance (111,114). Le SSES a été lancé lors de la rentrée universitaire 2018/2019 pour 6 filières d'étudiants en santé (maïeutique, masso-kinésithérapie, médecine, odontologie, pharmacie et soins infirmiers). Il a pour objectif de former tous les futurs professionnels de santé à la prévention auprès du public. Ces actions de prévention se font dans des établissements scolaires, lieux de vie, entreprises etc. et portent sur des thèmes majeurs de la santé publique dont l'antibiorésistance.

1.8. Communication au grand public

Une enquête de l’OMS a révélé qu’il existe une large méconnaissance du grand public à l’égard de l’antibiorésistance (115). Les campagnes de communications permettent d’améliorer le niveau de connaissance de la population en général, elles ont également un impact significatif sur les comportements de l’usage des antibiotiques, notamment chez les parents d’élèves (116–120).

Une campagne de communication au grand public a été faite au niveau national et régional par l’outil Antbio’malin, site internet recueillant des infographies, des fiches, vidéos, quizz, concernant les usagers de santé, mais aussi les professionnels, sur les recommandations pour un meilleur usage des antibiotiques (121).

Sur le plan scolaire, il existe des sites internet de E-learning, comme le site français e-bug ou encore les sites canadiens AboutKidsHealth.ca et “Des pilules contre tous les microbes ?” qui ont été mis à disposition des élèves du primaire et du secondaire (122–124). Il en est de même pour les équipes enseignantes avec le site Éduscol. C’est le portail national d’information et d’accompagnement des professionnels de l’éducation (125).

Le plan de stratégie de 2022-2025, évoque la volonté d’intégrer la prévention des infections et de l’antibiorésistance dans le service national universel (SNU) chez les jeunes français (111).

Les pouvoirs publics souhaitent créer des partenariats médias, pour favoriser l’éditorial sur le sujet. À la suite de la pandémie mondiale de COVID 19, de nombreuses campagnes de sensibilisation sur les gestes de prévention des infections et sur la responsabilisation de la population sur sa propre santé ont été diffusées.

Elles concernaient la COVID 19, mais il est envisageable de diffuser des campagnes d’information pour les infections courantes bénignes qui ne nécessitent pas toujours de consulter un médecin et de prendre des antibiotiques.

Ces actions découlent d’une stratégie de marketing social dont l’objectif est d’augmenter le niveau de connaissance de la population générale.

Au final, les moyens lutte contre l'antibiorésistance en médecine humaines se résument par :

- L'élaboration d'outils d'aide à la prescription d'antibiotiques par des référentiels scientifiques, des équipes de référents en antibiothérapie, des test diagnostic rapides et des tests de sensibilité aux antibiotiques.
- Le développement de réseaux de surveillance de l'antibiorésistance et de consommation d'antibiotiques
- Le développement d'alternative aux antibiotiques, à savoir la vaccination.
- La mise place de campagne de communication et formation auprès des professionnels et de la population.

La chapitre suivant traite des moyens mis en place en médecine vétérinaire.

2. Moyens de lutte en médecine vétérinaire

A la sortie de la Seconde Guerre Mondiale, des pénuries alimentaires frappaient toute l'Europe. Depuis les années 40, des études ont permis de découvrir que les antibiotiques permettent une accélération de la croissance des animaux et une diminution de leur indice de consommation. Les antibiotiques ont été utilisés en élevage afin d'améliorer la productivité. (126).

Cependant, il a été démontré que l'administration de médicaments antibiotiques aux animaux d'élevage ou domestique conduisait à une augmentation significative de bactéries résistantes au sein de leur microbiote (127). En 1969, le rapport du comité Swann, au Royaume-Uni, a mis en évidence ces risques en santé humaine. Ce comité préconisait d'interdire leur usage comme promoteur de croissance (128).

Il devenait donc primordial que les pouvoirs publics se saisissent de cette menace. Des plans de sauvegarde ont traité spécifiquement le problème sur le plan animal en correspondance avec les plans en santé humaine.

2.1. Plans de sauvegarde des antibiotiques

Depuis 1999, l'utilisation des antibiotiques a progressivement diminué. Le nombre d'antibiotiques autorisés comme facteur de croissance pour les élevages a été réduit au nombre de quatre : la monensine sodium, la salinomycine-sodium, l'avilamycine, le lavophospholipol. Depuis le 1er janvier 2006, l'interdiction d'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance est étendue à toutes les molécules au sein de l'UE (129).

En 2011, le ministère de la Santé a rendu public son nouveau Plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016), il exprimait le besoin de traiter le problème sur le plan humain et animal. La même année, le ministère de l'Agriculture a, pour la première fois, lancé un plan d'action visant à maîtriser l'utilisation thérapeutique des antibiotiques en élevage, nommé « Écoantibio ».

Malgré le retrait des antibiotiques comme promoteurs de croissance, le problème public de l'antibiorésistance en élevage semblait resurgir en mettant, cette fois, en cause les usages thérapeutiques d'antibiotiques et en particulier les usages prophylactiques appliqués à l'ensemble des cheptels (130,131).

L'objectif principal de ce plan était de réduire de 25 % en 5 ans l'exposition des animaux aux antibiotiques et notamment les antibiotiques critiques, en médecine vétérinaire et humaine (les C3G, les C4G et les fluoroquinolones) et de les préserver de manière durable.

Les autres objectifs étaient de promouvoir les bonnes pratiques, de sensibiliser les acteurs du secteur animalier, de développer des alternatives aux antibiotiques, d'encadrer et de réduire les pratiques à risque, de renforcer la surveillance de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance et de promouvoir la coopération européenne et internationale.

Cela a permis l'instauration de campagnes de communication ("les antibiotiques nous non plus, c'est pas automatique" ou « nourri, logé, vacciné"), de modules de formation continue aux vétérinaires et éleveurs, un investissement de 7 millions d'euro dans la recherche appliquée et des événements organisés (exemples : guides de bon usage des antibiotiques, modules de formation, campagnes de communication, conférences, colloques, etc.).

Ce plan fut un succès car les données de l'ANSES montrent une baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 37 % entre 2012 et 2016. La baisse était encore plus marquée pour les antibiotiques critiques, avec 75 % pour les fluoroquinolones et 81 % pour les céphalosporines de troisième et quatrième génération (132). Cette baisse a eu pour effet de faire diminuer le taux de bactéries résistantes au sein des animaux (133). Le rapport européen ESVAC des ventes d'antibiotiques vétérinaires en 2015 a montré que la France recourt deux fois moins aux antibiotiques en médecine vétérinaire (France : 70 mg d'antibiotiques par kg d'animal) que la moyenne européenne (135.5 mg d'antibiotiques par kg d'animal) (134). La France est l'un des pays à avoir le plus réduit l'usage d'antibiotiques vétérinaires avec une chute de 48 % entre 2010 et 2015, là où la moyenne européenne a été réduite de 13,8 %.

Enfin, le plan Ecoantibio a permis de mettre en place un cadre législatif et réglementaire :

- Interdiction des rabais, remises, ristournes lors de la vente d'antibiotiques (loi) ;
- Retrait des antibiotiques de la liste positive des médicaments vétérinaires à visée préventive délivrables par les groupements agréés d'éleveurs (loi et arrêté) ;
- Prise en considération de l'antibiorésistance dans le code de déontologie vétérinaire (décret) ;
- Encadrement de la prescription et de la délivrance d'antibiotiques d'importance critique (décret et arrêté) ;
- Guide de bonnes pratiques d'emploi des antibiotiques en médecine vétérinaire (arrêté) levée de l'interdiction relative aux autovaccins pour ruminants (arrêté) ;
- Obligation de déclaration des antibiotiques cédés (loi et décret).

Le plan Ecoantibio 2 (2017-2021)

Le plan Ecoantibio 2 a été lancé en 2017 pour une durée de 5 ans (2017- 2021), dans l'optique d'évaluer l'impact du premier plan, mais aussi d'en maintenir et de valoriser les résultats de ce dernier. Ce plan se résumait en 4 axes stratégiques : développer les mesures de prévention et faciliter les traitements alternatifs, communiquer et former sur les enjeux de l'antibiorésistance, évaluer la prescription des antibiotiques, contrôler l'application des règles de bon usage au niveau national et favoriser leur adoption aux niveaux européen et international.

Il n'y avait pas de nouvel d'objectif sur l'expositions des animaux aux antibiotiques mais il demeurait des objectifs du premier plan, à savoir :

- Réduction de 50 % en 5 ans de l'exposition des porcs, des volailles et des bovins à la colistine ;
- Réduction de 50 % en 5 ans de la prévalence des E. coli BLSE prélevées sur de la viande de poulet de chair au stade de la distribution de détail (135,136).

Ces objectifs ont été atteint avec une réduction de 55,2 % en 2018 d'exposition à la colistine pour les trois espèces, et une réduction de 58 % entre 2016 et 2018 de la prévalence d'E. coli BLSE dans les viandes de volailles (7).

Afin de pouvoir mesurer ces paramètres, il était indispensable de développer des réseaux de surveillance, comme en santé humaine, des résistances bactériennes et de consommation d'antibiotiques.

2.2. Les réseaux de surveillance

En France, le suivi de consommation des antibiotiques est géré par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), une agence au sein de l'ANSES, qui rédige chaque année un rapport des ventes d'antibiotiques vétérinaires. L'ANSES a initié ce suivi dès 1999. Il est réalisé en collaboration avec le Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaire (SIMV). Il est basé sur la déclaration des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent. Les laboratoires fournissent également une estimation de la répartition des médicaments par espèce de destination (137).

A l'échelle européenne, la France fait partie du projet européen de surveillance de la consommation d'antibiotiques vétérinaires (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption : ESVAC), lancé par l'Agence européenne du médicament (EMA), dont le but est d'harmoniser les collectes de données au sein de l'union européenne.

Chaque année, l'ESVAC fait une synthèse des ventes d'antibiotiques destinés aux animaux d'élevage dans l'Union Européenne. Elle s'intéresse au rapport entre le tonnage total d'antibiotiques vendus et la biomasse totale de la population animale du pays (138).

La surveillance de l'antibiorésistance

En 1982 est créé un réseau de surveillance épidémiologique vétérinaire de l'antibiorésistance « Résabo » par l'ANSES Lyon, qui ne s'intéresse qu'aux bovins. En 2001, renommé Resapath, ce réseau s'élargit aux porcs et à la volaille et en 2007, aux ovins, caprins, carnivores domestiques (chiens, chats), animaux chassés et animaux de parcs zoologiques. Ce réseau recueille des prélèvements provenant de 99 départements (139).

Depuis le décret du 16 mars 2016 relatif il est devenu obligatoire de réaliser un antibiogramme pour chaque prescription d'antibiotique critique. Cette hausse considérable du nombre d'antibiogrammes permet une meilleure surveillance du territoire.

Chaque année, Résapath publie un rapport à destination des vétérinaires faisant un état des lieux des antibiorésistances. Ce rapport a pour but d'inciter le vétérinaire à adapter sa prescription d'antibiotiques dans l'optique d'éviter la sélection et la diffusion de résistances.

Le vétérinaire doit notamment se référer à ce rapport en cas d'échec thérapeutique répété avec un antibiotique sur une infection donnée.

Le dernier rapport de 2019 montre que la résistance bactérienne aux céphalosporines de 3e génération (C3G) et aux fluoroquinolones a baissé depuis plusieurs années et se poursuit à ce jour. Ce bilan est très positif et témoigne des efforts réalisés dans le secteur animal. Ce résultat est également retrouvé au niveau de la viande au stade de la distribution : les souches d'E. coli résistantes dans la viande de poulet ont baissé de 58 % entre 2016 et 2018.

Il existe un autre réseau appelé Salmonella créé en 1997 par l'ANSES. C'est un réseau de surveillance des salmonelles sur l'ensemble de la chaîne alimentaire, sur le territoire français. Il regroupe 230 laboratoires en métropole et en outre-mer. (140). Les prélèvements de salmonelles et les données associées proviennent des secteurs de la chaîne agro-alimentaire : les élevages, les abattoirs, les ateliers de découpe et de l'environnement.

2.3. Les outils d'aide à la prescription

La maîtrise de l'antibiorésistance passe également par un usage raisonné des antibiotiques. En santé animale, comme en santé humaine, moins ils sont utilisés, moins il y a de résistance (133). Une étude menée aux Etats-Unis démontre que les vétérinaires et éleveurs ayant une bonne connaissance de l'antibiorésistance, des politiques de sauvegarde et des recommandations d'usage ont une utilisation plus raisonnée des antibiotiques (141).

Dans la littérature, l'étude d'efficacité des mesures de sauvegarde des antibiotiques en santé animale sont peu nombreuses. On retrouve un article montrant une efficacité de ces mesures sur la prescription des antibiotiques critiques auprès des vétérinaires anglais (142).

En France et à l'international, il existe de nombreux guides pratiques de bons usages des antibiotiques en médecine vétérinaire :

- OMSA : Utilisation responsable et prudente des agents antimicrobiens en médecine vétérinaire ;
- CCRVDF : Code de pratique pour minimiser et contenir la résistance aux antimicrobiens (143) ;
- Qualitevet : Guide de bonne pratique du médicament vétérinaire (144) ;
- SNGTV : Guide de bonnes pratiques de l'antibiothérapie vétérinaire à l'usage des vétérinaires ;
- SNGTV : Recommandations de bonnes pratiques d'usage des antibiotiques en filière bovine, en petits ruminants, en filière, volaille, lapins, en apiculture (145) ;
- Alliance pour l'utilisation responsable des médicaments dans l'agriculture (Responsible use of medicine in agriculture alliance : RUMA): Recommandations sur l'utilisation responsable des antimicrobiens dans la production avicole, dans la production porcine, dans la production laitière et bovine, dans la production ovine, dans la production piscicole (146);
- Association vétérinaire équine française (AVEF) : Usage des antibiotiques chez le cheval (147) ;
- Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie (AFVAC) Guide de bonnes pratiques filière animaux de compagnie - Fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques (148).

Les guides de l'OMSA, CCRVDF, Qualitevet et de la SNGTV sont plus courts et généralistes, ils ne ciblent pas de filière animale en particulier. Les guides suivants sont spécifiques à une catégorie animale.

2.4. Les référents en antibiothérapie

Depuis 2017, la Direction générale de l'alimentation (DGAL) a mis en place un réseau de vétérinaires référents, "Antibioref", spécialisés dans le domaine des antibiotiques. Il regroupe 13 référents sur 13 domaines de compétences différents (bovin lait, bovin viande, veaux de boucherie, équine, porcine, caprin, ovin, volaille, lapin, NAC, chat, canine).

Ces référents ont pour rôle de :

- Répondre aux questions relatives à l'usage des antibiotiques via le site « antibio-ref.fr » ;
- Organiser ou animer des réunions en région ;
- Diffuser les rapports et avis relatifs aux antibiotiques et leur résistance ;
- Promouvoir les recommandations de bonnes pratiques des antibiotiques, en compilant des documents de bonnes pratiques à l'usage des antibiotiques par espèce et par maladie ;
- Établir des liens avec les autorités de santé locales et autres acteurs du secteur humain (149).

2.5. Le diagnostic bactériologique précoce

Antibiogramme

En médecine vétérinaire, le recours aux antibiogrammes en laboratoire reste pour l'instant rare.

Les principaux usages sont :

- Dans le cas d'affections graves mettant en péril la vie de l'animal pour lesquelles il faut rapidement trouver un antibiotique efficace.
- Lorsque la bactérie identifiée est rare et les antibiotiques reconnus efficace contre celle-ci plutôt méconnus.
- Lorsque la bactérie identifiée est souvent résistante voir multirésistante.
- En seconde intention pour prescrire un nouvel antibiotique à la suite de l'échec de l'antibiothérapie probabiliste de première intention.
- Pour la prescription d'un antibiotique critique. Certaines affections ne sont parfois traitables que par des antibiotiques critiques. Dans ce cas, l'utilisation d'un antibiogramme est obligatoire (150).

Test diagnostic rapide

Il existe plusieurs affections pour lesquelles l'usage des antibiotiques se fait de manière probabiliste sans diagnostic microbiologique. Cet usage n'apporte pas toujours un bénéfice et peut même être à l'origine d'apparition d'antibiorésistance. Dans le commerce, il existe plusieurs tests diagnostiques rapides permettant d'objectiver la présence de bactéries

pathogènes ou d'un autre agent pathogène ayant des signes cliniques proches d'une infection bactérienne (151).

Ces tests existent sous forme de kit vendu dans le commerce pour les mammites bovines. Il s'agit d'une des plus grandes affections consommatrices d'antibiotiques (152) et une des principales pertes économiques des élevages liés à la santé animale. Bien que l'étiologie des mammites soit variée, le traitement de celles-ci repose souvent sur une suspicion clinique et épidémiologique plutôt que sur un diagnostic bactériologique.

Il existe aussi des tests pour les affections urinaires des félins de compagnie dont le diagnostic est parfois mal établi, et un traitement antibiotique peut être donné à tort, sans analyse urinaire préalable. Les infections urinaires sont rares puisque seulement 2 à 3 % des maladies du bas appareil urinaire félin sont infectieuses (153). Il existe des kits de bandelette urinaire pour confirmer l'origine infectieuse de la maladie (154).

2.6. La vaccination

Il a été vu que la vaccination était une bonne alternative à l'utilisation d'antibiotiques lorsqu'elle était possible. En vaccinant ses animaux, le propriétaire (éleveur ou particulier) les immunise contre les infections les plus courantes et réduit sa consommation d'antibiotiques. Cela contribue à limiter l'apparition et la diffusion des bactéries résistantes (151).

Si une infection bactérienne apparaît dans un élevage et qu'aucun vaccin n'est disponible, il est possible de créer un autovaccin. Il s'agit d'une préparation à partir de germes pathogènes isolés d'un sujet malade destinée à être administrée à ce même animal et aux autres animaux de l'élevage. Cette catégorie de médicament possède une dérogation à l'obligation préalable d'AMM. Néanmoins, sa préparation est soumise à l'autorisation de l'ANSES et l'ANMV. Elle est réglementairement encadrée par le code de la santé publique et les bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usages vétérinaires (155). Un guide de bonnes pratiques pour la prescription des autovaccins est accessible en ligne sur le site de la SNGTV (148).

Au total, les moyens de lutte mis à disposition en médecine vétérinaire sont :

- L'élaboration de réseaux de surveillance des antibiotiques et des antibiorésistances ;
- La mise en place d'aides au bon usage aux antibiotiques, comme des guides de prescription, des réseaux de référents en antibiotiques ou des tests biologiques ;
- La communication et la formation auprès des professionnels
- La proposition d'alternatives comme les vaccins et les autovaccins.

3. L'usage des antibiotiques critiques

L'élément le plus critique dans la lutte contre l'antibiorésistance reste l'usage rationnel des antibiotiques et leurs limitations.

Ce dernier chapitre présente les antibiotiques considérés comme critiques et compare les différentes recommandations de bon usage de ces médicaments entre la médecine humaine et vétérinaire. Ces antibiotiques sont considérés comme critiques étant donné l'importance des résistances qu'ils peuvent engendrer mais aussi par leur importance dans le traitement des pathologies graves.

Différentes organisations et institutions ont établi des listes d'antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire (28–30,150).

En médecine humaine, les listes des antibiotiques critiques sont comparables entre celles de l'OMS, l'ANSM ou la SPILF, mais ils subsistent des différences.

L'OMS a établi sa liste avec trois niveaux de priorité : les antibiotiques importants (niveau de priorité faible), les hautement importants (niveau de priorité intermédiaire) et les antibiotiques d'importance critique (haut niveau de priorité).

La liste des antibiotiques d'importance critique est sous divisée en deux groupes, les plus prioritaires (les céphalosporines de 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} génération, les quinolones, les macrolides, les kétolides, les glycopeptides et les polymyxines), et les hautement prioritaires (les pénicillines, les aminosides, les ansamycines, les carbapénèmes, les glycylicyclines, les lipopeptides, les monobactames, les oxazolidinones, les dérivés d'acide phosphonique et les médicaments antituberculeux)

L'ANSM propose aussi trois niveaux de priorité : les antibiotiques à contrôler par des mesures spécifiques (faible niveau), les antibiotiques de dernier recours (niveau intermédiaire) et les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes (niveau élevé). Cette dernière catégorie comprend l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines, les fluoroquinolones (en particulier pour la 3^{ème} et la 4^{ème} générations) et la témocilline.

La SPILF distingue deux groupes, l'un pour la pratique en ville avec deux niveaux de priorité et l'autre, pour la pratique hospitalière avec trois niveaux de priorité. Pour la pratique en ville, les molécules au plus haut niveau critique sont l'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération (Cefadroxil, céfalexine, Céfaclor, céfuroxime-axétil,

Cefixime, cefpodoxime-proxétil, Ceftriaxone), les fluoroquinolones (Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine), l'azithromycine et d'autres antibiotiques (Acide fusidique, Thiamphénicol, Rifabutine, Rifampicine). Pour la pratique hospitalière, la liste est plus conséquente, elle contient en plus de la liste précédente :

- D'autres pénicillines : Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline Amoxicilline, Pivmécilline, Témocilline, Pipéracilline, Cloxacilline, Oxacilline
- Des macrolides : Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine, Spiramycine, Spiramycine/métronidazole, Clindamycine, Pristinamycine
- L'Aztréonam (monobactam)
- Les cyclines : Doxycycline, Tétracycline, Minocycline
- Les aminoglycosides : Amikacine, Gentamicine, Tobramycine
- Glycopeptides et dérivés : Teicoplanine, Vancomycine
- Anti-anaérobies : Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole
- Divers : Fosfomycine-trométamol, Nitrofurantoïne, Sulfadiazine, Cotrimoxazole, Triméthoprime, Fidaxomicine

En médecine vétérinaire, l'ensemble des antibiotiques disponibles, peuvent être utilisés de trois façons différentes, avec des objectifs variables :

1. A titre thérapeutique curatif : à destination des animaux malades.
2. En métaphylaxie : un traitement à l'ensemble du groupe lors d'une infection atteignant 10 à 15 % de ce groupe.
3. En prophylaxie : lorsque les animaux sont soumis à une pression de contamination régulière et bien connue, après contrôle de la nature de l'infection par des examens de laboratoire.

Au niveau national, une liste d'antibiotiques critiques est établie depuis l'arrêté du 18 mars 2016 du code de santé publique. Cet arrêté proscrit l'usage de ces antibiotiques en prophylaxie. De plus cet arrêté établit une autre liste d'antibiotiques critiques interdits pour un usage vétérinaire. Les antibiotiques critiques autorisés sont des céphalosporines de 3^{ème} génération (Céfopérazone, Ceftiofur, Céfovécine), une de 4^{ème} génération (Cefquinome) et des fluoroquinolones (Danofloxacine, Enrofloxacine, Marbofloxacine, Orbifloxacine, Pradofloxacine) (150).

Au niveau européen, c'est l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui a publié une liste d'antibiotiques critiques. Elle se décompose en quatre catégories (156):

- La catégorie A (« éviter ») comprend les classes d'antibiotiques interdites en médecine vétérinaire dans l'Union Européenne, ils peuvent être administrés à des animaux de compagnie dans des cas exceptionnels ;
- La catégorie B (« Restreindre ») : qui est une liste non homogène qui comprend les antibiotiques dont leur utilisation doit être limitée ;
- La catégorie C (« Attention ») concerne les antibiotiques ayant des alternatives en médecine humaine mais peu en médecine vétérinaire ;
- La catégorie D (« Prudence ») est la catégorie de risque la plus faible. Ces antibiotiques peuvent être utilisés avec prudence chez les animaux. Leur utilisation inutile et sur de longues périodes doivent être évitées. Le traitement en groupe devrait être limité aux situations où un traitement individuel n'est pas réalisable.

La catégorie B comprend les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération (céfopérazone céfovéc, céfopérazone, céfovécine, cefquinome, ceftiofur), les polymixines (colistine, polymyxine B), les quinolones (dont les fluoroquinolones et autres)

Sur le plan mondial, la liste des agents antimicrobiens critiques est établie par l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA). Cette liste concerne tous les antibiotiques utilisés chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires des pays membres de l'OMSA. Cette liste propose trois différentes catégories, les agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire (AICV), les agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire (ATIV), les agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (AIV).

La liste d'antibiotiques critiques de l'OMSA est plus conséquente que celle de l'arrêté du 18 mars ou celle éditée par l'EMA, du fait de la disparité d'utilisation des antibiotiques entre les différents pays (30).

Les Agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire sont :

- Aminocyclitol : Spectinomycine
- Aminoglycosides : Dihydrostreptomycine, Streptomycine, Amikacine, Apramycine, Fortimycine, Framycétine, Gentamicine, Kanamycine, Néomycine, Paromomycine, Tobramycine
- Amphénicols : Florfénicol, Thiamphénicol
- Céphalosporines de 3^{ème} génération : Céfoperazone, Ceftiofur, Ceftriaxone
- Céphalosporines de 4^{ème} génération : Cefquinome
- Macrolides : Érythromycine, Oléandomycine, Gamithromycine, Tulathromycine, Carbomycine, Josamycine, Kitasamycine, Mirosamycine, Spiramycine, Terdécamycine, Tildipirosine, Tilmicosine, Tylosine, Tylvalosine, Sédécamycine
- Pénicillines :
 - Pénicillines naturelles : Bénéthamine, Pénicilline, Benzylpénicilline, Benzylpénicilline procaïne / Benzathine pénicilline Pénéthamate (iodhydrate)
 - Amdinopénicillines : Mécillinam
 - Aminopénicillines : Amoxicilline, Ampicilline, Hétacilline
 - Aminopénicillines avec inhibiteur de beta-lactamases : Amoxicilline - Acide clavulanique, Ampicilline - Sulbactam
 - Carboxypénicillines : Ticarcilline, Tobicilline
 - Ureidopénicilline : Aspoxicilline
 - Phénoxy-pénicilline : Phénoxyméthylpénicilline, Phénéthicilline
 - Pénicillines anti-staphylococques : Cloxacilline, Dicloxacilline, Nafcilline, Oxacilline
- Fluoroquinolones : Ciprofloxacine, Danofloxacine, Difloxacine, Enrofloxacine, Marbofloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine, Orbifloxacine, Sarafloxacine
- Sulfonamides :

Phthalylsulfathiazole,	Sulfaméthazine,	Sulfanilamide,
Sulfacetamide,	Sulfadimérazine,	Sulfapyridine,
Sulfachlorpyridazine,	Sulfadoxine, Sulfafurazole,	Sulfaquinoxaline,
Sulfadiazine,	Sulfaguanidine,	Ormétoprime-
Sulfadiméthoxazole,	Sulfamérazine,	Sulfadiméthoxine,
Sulfadiméthoxine,	Sulfaméthoxine,	Sulfaméthoxy-pyridazine
Sulfadimidine,	Sulfamonéthoxine,	Triméthoprim-Sulfonamide
- Diaminopyrimidines : Baquiloprime, Ormétoprime, Triméthoprim
- Tétracyclines : Chlortétracycline, Doxycycline, Oxytétracycline, Tétracycline

Parmi les agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire de la liste OMSA, certains sont d'une importance critique à la fois pour la santé humaine et la santé animale ; c'est actuellement le cas des fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième et quatrième génération.

La colistine a été placée dans la catégorie des agents antimicrobiens d'importance critique par l'EMA et l'OMS (29).

En médecine humaine, l'OMS, la SPILF et l'ANSM mentionnent les mêmes classes d'antibiotiques critiques : les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et les fluoroquinolones. L'association amoxicilline- acide clavulanique est mentionnée par l'ANSM et la SPILF. Les macrolides sont évoqués par l'OMS et la SPILF. La témocilline est mentionnée par l'ANSM et la SPILF (pour la pratique hospitalière). Les polymyxines sont présentes dans la liste de l'OMS.

En médecine vétérinaire, les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération sont citées par l'OMSA, l'EMA et l'arrêté du 18 mars 2016. L'association amoxicilline-acide clavulanique, les macrolides et les polymyxines sont mentionnée par l'OMSA et l'EMA dans des catégories inférieures.

Les différentes listes d'antibiotiques critiques sont cohérentes entre elles. Il existe un chevauchement de certaines classes d'antibiotiques entre la médecine vétérinaire et humaine notamment pour les C3G, C4G, les fluoroquinolones et dans une moindre mesure l'amoxicilline-acide clavulanique, les macrolides, la témocilline et les polymyxines.

Il convient de faire un état des lieux de l'usage de ces antibiotiques évoqués communément par les différentes disciplines.

Comme décrit précédemment, différentes recommandations ont été produites par différentes sociétés scientifiques de médecine humaine et vétérinaire.

Les chapitres suivants résument les différentes recommandations des différentes disciplines en fonction de chaque antibiotique critique.

3.1 Amoxicilline-acide clavulanique (AMC)

C'est une association d'une pénicilline A, l'amoxicilline, et d'un inhibiteur de bêta-lactamase, l'acide clavulanique. Elle fait partie de la grande famille des bêta-lactamases.

Elle a une action inhibitrice sur la synthèse du peptidoglycane, la paroi cellulaire de la bactérie. Elle possède un large spectre d'action qui inclut majoritairement les bactéries aérobies à gram positif puis les aérobies à gram négatif, les anaérobies cocci-gram positifs, un grand nombre d'entérobactéries et certains anaérobies sauf le clostridium difficile (157–159).

Selon les recommandations en médecine humaine, les seules indications en première intention sont :

- Les formes aiguës de pneumopathie bactérienne du patient à risque (éthylisme chronique, tabagisme, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition)
- Surinfection de bronchite aiguë du patient à risque
- Infections intra-abdominales
- Infection cutanée et des tissus mous
- Infections chez l'enfant : urinaire, dermatologiques graves (81,157,160–162).

L'AMC est par contre fortement déconseillée en première intention pour l'otite moyenne aiguë de l'adulte, la cystite non compliquée ou récidivante, la pyélonéphrite aiguë, la parodontite, les infections gynécologiques hautes, les endocardites bactériennes et les cas de sepsis pour des infections récidivantes ou résistantes à une aminopénicillines (67).

En santé animale, pour les animaux de compagnie (chat et chien), l'AMC est souvent indiquée en première intention pour des infections courantes comme des infections dermatologiques (pyodermites), ORL (otite, rhinite), dentaires, gastro-entérologiques (entérite, cholécystite), pneumologiques (bronchite), gynécologiques (métrite, vaginite), urologiques (prostatite, orchite, etc.) ou encore dans les cas de choc septique ou d'infection nosocomiale. Elle est en deuxième ligne pour les endocardites et les pulpites phlegmoneuses.

L'AMC est utilisé en élevage pour les infections suivantes (163) :

- Bovins :
 - Mammites à staphylocoques productrices de β -lactamases, à streptocoques et à *Escherichia coli* productrices de β -lactamases ;
 - Infections respiratoires à *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica* en traitement curatif après diagnostic microbiologique ;
 - Infections digestives à bactéries produisant des β -lactamases et sensibles à l'AMC ;
 - Infections ombilicales produisant des β -lactamases et sensibles à l'AMC.
- Porcins :
 - Infections respiratoires par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus* en traitement curatif après diagnostic microbiologique
 - Infections gastro-intestinales par *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* et *Salmonella Typhimurium* en traitement curatif après diagnostic microbiologique

L'AMC est peu recommandée comme un traitement probabiliste de première intention, que ce soit à destination des humains ou des animaux. Chez l'homme, quelques situations cliniques permettent de l'utiliser en traitement probabiliste de première intention.

Peu d'indications sont prévues pour les animaux d'élevage et son usage doit être motivé par un diagnostic microbiologique. Elle est, pour la plupart, utilisée comme traitement probabiliste de première intention pour certaines infections des chats et des chiens de compagnie. Elle est majoritairement utilisée, selon une étude britannique, pour les chiens mais cette utilisation diminue de 2014 à 2018 (164).

3.2. Les céphalosporines de 3ème génération (C3G) et 4ème génération (C4G)

Elles font également partie de la famille des β -lactamines. Elles ont une faible biodisponibilité par voie orale et une bonne biodisponibilité par voie parentérale. Il existe plusieurs générations de céphalosporines de la 1ère à la 5ème génération. Elles ont toutes une action inhibitrice sur la synthèse de la paroi cellulaire.

Leur spectre d'activité concerne surtout les bactéries à gram négatif (cocci et bacilles), mais aussi quelques cocci à gram positifs (158,159).

Les céphalosporines de troisième génération (C3G) utilisées chez l'homme sont : la céfotaxime, la ceftriaxone, la ceftazidime, la céfixime (forme orale), la cefpodoxime proxétyl (forme orale). Les C3G orales ont une faible biodisponibilité et une mauvaise diffusion comparée aux formes injectables. Elles ne peuvent pas être considérées comme un relais possible aux formes injectables.

Formes injectables :

Les molécules disponibles sur le marché français sont : la céfotaxime, la ceftriaxone, et la ceftazidime. La ceftriaxone et la céfotaxime possèdent des AMM comparables, mis à part quelques variations (64,160,162,165–174).

Les indications comprenant une recommandation d'usage en première intention sont les pneumonies communautaires de l'adulte âgé ou à risque, les pyélonéphrites aiguës avec prélèvement bactériologie au préalable, les péritonites, les méningites bactériennes avec ponction lombaire à réaliser au préalable.

Les recommandations en deuxième intention sont les neutropénies fébriles, les endocardites infectieuses à SAMS, et les otites moyennes aiguës en traitement intra-veineux, si le traitement oral est impossible.

La ceftriaxone possède des recommandations en première intention qui lui sont propres, à savoir, la pneumopathie acquise sous ventilation, les infections ostéoarticulaires (arthrite septique, spondylodiscite) avec prélèvement bactériologique au préalable et les gonorrhées.

La ceftazidime est indiquée en première intention uniquement dans les cas de méningite à *Pseudomonas* et d'infection bronchopulmonaire à *Pseudomonas*.

Formes orales :

Le céfixime et la cefpodoxime proxétyl ont des indications comparables. Seule la cefpodoxime proxétyl est recommandée en première intention pour le traitement précoce de la pyélonéphrite non grave de l'enfant de plus de 3 mois.

Les recommandations sont les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive et les surinfections bronchiques en deuxième intention, voire non recommandée selon l'OMEDIT Centre-Val de Loire, les otites moyennes aiguës en deuxième intention, les sinusites aiguës en

troisième intention, les angines en deuxième intention si allergie et après confirmation par un TDR.

Dans les indications de la pneumonie communautaires aigüe et de la pyélonéphrite aigüe de l'adulte, la céfixime et la cefpodoxime proxétyl ne sont pas recommandées (81,175).

La céfépime est, à ce jour, la seule C4G commercialisée en France. Les indications chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans sont les pneumonies, les infections compliquées des voies urinaires (y compris la pyélonéphrite), les infections intra-abdominales compliquées, les péritonites associées à une dialyse chez les patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et les infections aiguës des voies biliaires (uniquement chez l'adulte)

Les indications chez les enfants de 2 mois à 12 ans sont les pneumonies, les infections compliquées des voies urinaires (y compris pyélonéphrite) et les méningites bactériennes (176).

Elle est majoritairement un antibiotique de deuxième intention, ou utilisée en première intention après un diagnostic microbiologique. Cette molécule est destinée principalement aux infections hospitalières à bactéries à Gram négatif résistantes aux antibiotiques plus usuels. Elle est le plus souvent prescrite en association (souvent un aminoglycoside ou un glycopeptidique) et son utilisation en monothérapie est inappropriée. Dans les épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, c'est en général un traitement probabiliste.

La céfépime fait partie des principaux antibiotiques recommandés dans la prise en charge de l'infection bronchopulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. L'utilisation en ville n'a pour but que de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients ambulatoires à la sortie de l'hôpital (177).

En médecine vétérinaire, les céphalosporines autorisées en France sont :

- C3G : Céfopérazone, Ceftiofur, Céfovécine ;
- C4G : Cefquinome.

Les autres C3G et C4G (Ceftriaxone, Céfixime, Cefpodoxime, Céfotiam, Céfotaxime, Ceftazidime, Céfépime, Cefpirome, Ceftobiprole et Ceftaroline) sont interdites depuis l'arrêté du 18 mars 2016.

Les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération sont connues pour favoriser l'apparition de souches résistantes de *Salmonella* spp. et d'*E. coli* aux céphalosporines chez l'animal.

Cependant, elles sont l'une des rares options thérapeutiques pour soigner les infections graves à *Salmonella* spp. et *E. coli* chez l'homme, et en particulier chez l'enfant (29).

Ces antibiotiques ne peuvent être utilisés chez des animaux producteurs de denrées alimentaires qu'après avoir apporté la preuve d'une sensibilité aux céphalosporines et des résistances aux autres catégories d'antibiotiques selon l'article R5141-117-2 du code de santé publique (178).

Les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération se présentent sous 2 formes : parentérale ou intra mammaire (mammite infectieuse). Elles sont utilisées dans le traitement des septicémies, des infections respiratoires et des mammites. A ce jour, les céphalosporines ne sont plus recommandées en première intention pour leurs indications AMM. Elles ne sont utilisées qu'en seconde, voire troisième intention, sauf dans le cas de la métrite puerpérale bovine en traitement local.

Il est conseillé à ce jour de ne l'utiliser que sur la base des résultats de tests de sensibilité. Le traitement de groupes d'animaux doit être strictement limité aux foyers de maladie en cours, on ne doit pas l'utiliser comme traitement prophylactique en cas de rétention placentaire (179).

L'utilisation des céphalosporines est importante pour des infections graves chez l'homme comme la méningite bactérienne, la pneumopathie du sujet âgé, la péritonite, etc. pouvant rapidement mettre en jeu le pronostic vital.

Les recommandations à destination des vétérinaires et des éleveurs visent à diminuer l'utilisation de ces céphalosporines. Elles doivent être motivées par un diagnostic microbiologique documenté ou par l'absence d'alternative thérapeutique. Elles sont le plus souvent utilisées par les vétérinaire anglais, pour les pathologies concernant les chats, mais cette utilisation s'inscrit à la baisse entre 2014 et 2018 (164).

On cherche donc à préserver leur utilisation pour la médecine humaine du fait de l'émergence de nombreuses résistances au sein des élevages.

3.3. Les Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones font partie de la famille des quinolones, molécules de synthèse datant de 1958. Elles ont une activité inhibitrice sur la réplication de l'ADN bactérien. Les fluoroquinolones sont bactéricides et leur activité antibactérienne varie selon les espèces bactériennes.

Le spectre des fluoroquinolones est large, il inclut certaines bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif et certains anaérobies. La lévofloxacine et la moxifloxacine présentent la meilleure activité in vitro sur les staphylocoques, le pneumocoque et les streptocoques. Chez les bactéries à Gram négatif, la ciprofloxacine et la lévofloxacine sont les plus actives in vitro. Les fluoroquinolones sont actives sur la plupart des mycobactéries, la moxifloxacine étant la plus active sur *Mycobacterium tuberculosis*.

Les fluoroquinolones sont par contre peu actives sur les entérocoques et *Pseudomonas aeruginosa* (159).

L'émergence des résistances acquises est essentiellement liée à des mutations de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV. Ces mutations peuvent se cumuler et aboutir à une résistance de haut niveau.

En médecine humaine, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la moxifloxacine et l'ofloxacine sont des fluoroquinolones disponibles à la fois sous formes orale et intraveineuse. Leur biodisponibilité et leur diffusion tissulaire sont bonnes (180).

A la suite de leur réévaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA) en 2019, les antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones font l'objet de restrictions d'utilisation afin de minimiser le risque d'effets indésirables graves et potentiellement irréversibles.

Ces effets indésirables sont durables et invalidants et affectent principalement le système musculosquelettique ainsi que le système nerveux périphérique et le système nerveux central (neuropathie périphérique, insomnie, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles de la vue, de l'audition, de l'odorat et du goût).

Le Comité de pharmacovigilance européen (PRAC) recommande une restriction des indications des fluoroquinolones visant à réserver leur utilisation aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et dans lesquelles d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés.

L'ANSM précise les situations où les fluoroquinolones ne doivent plus être prescrits :

- Les infections non sévères ou spontanément résolutive
- La diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses
- Les infections non bactériennes, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne
- Les cystites non compliquées
- L'exacerbation aiguë de la bronchite chronique et de la BPCO
- Rhino-sinusite bactérienne aiguë et l'otite moyenne aiguë.

D'une manière générale, les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une quinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 6 derniers mois.

La ciprofloxacine

Les recommandations d'usage en première intention de la ciprofloxacine se résument uniquement dans le cas de pyélonéphrite aiguë, de prostatite aiguë bactérienne et de la maladie du charbon.

Elle est recommandée en 2^{ème} intention pour les pathologies suivantes :

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie à *Pseudomonas aeruginosa* ;
- Otites moyennes chroniques purulentes : En 3^{ème} voire 4^{ème} intention ;
- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur) en deuxième intention ;
- Infections ostéoarticulaires avec identification du germe par hémoculture au préalable ;
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis* en 2^{ème} intention.

Son usage est fortement déconseillé dans les cas de :

- Exacerbation de BPCO ;
- Pneumonie aiguë communautaire ;
- Orchi-épididymite y compris à *Neisseria gonorrhoeae* ;
- Infections gynécologiques hautes y compris à *Neisseria gonorrhoea* ;
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif ;
- Prophylaxie anti-infectieuse chez les patients neutropéniques (67).

La lévofloxacine

Comme pour la ciprofloxacine, la lévofloxacine est recommandée en première intention pour la prostatite aigue, la maladie du charbon ou la pyélonéphrite aigue.

Elle est indiquée en 2eme intention chez les adultes pour :

- Sinusites aiguës bactériennes graves ou en deuxième intention si allergie ;
- Exacerbations aiguës de BPCO en dernière intention si aucune autre alternative ;
- Pneumonies communautaires du sujet âgé ou avec comorbidité en 3^{ème} intention ;
- Infections intra-abdominales en 2^{ème} intention si allergie aux beta-lactamines.

Elle peut également être utilisée en relais d'un traitement intraveineux initial de lévofloxacine chez les patients ayant montrés une amélioration de leur état.

L'usage de la lévofloxacine est interdite pour les infections telles que les sinusites maxillaires aiguës bactériennes, les infections compliquées de la peau et des tissus mous et les cystites non compliquées (67).

L'ofloxacine

Elle est indiquée en 2^{ème} voire 3^{ème} intention pour les infections suivantes :

- Infections ostéoarticulaires en fonction de l'antibiogramme.
- Sinusite aiguë d'origine bactérienne.
- Exacerbation aiguë de BPCO, y compris bronchite chronique.
- Situations particulières Inhalation d'anthrax (charbon) : prophylaxie après exposition et traitement curatif.
- Infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus* (en association avec un autre antibiotique).

L'emploi d'ofloxacine dans les infections graves, notamment les bactériémiques à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*, est déconseillé.

Actuellement, l'usage de l'ofloxacine est uniquement recommandé dans les cas de sinusite chronique documentée avec un antibiogramme.

L'usage lors d'infections sévères à bacilles à Gram négatif et à staphylocoques sensibles est interdit, sauf pour les infections ORL chroniques où son utilisation peut être discutée en deuxième intention.

Pour les autres indications l'ofloxacin peut être utilisée en seconde intention après un avis spécialisé.

La moxifloxacin, la norfloxacin et la loméfloxacin comportent des indications comparables mais elles ne sont pas citées dans les recommandations des référentiels scientifiques.

La ciprofloxacin, la lévofloxacin et l'ofloxacin sont privilégiées.

L'usage des fluoroquinolones a fortement été réduit depuis ces dernières années. Les effets indésirables graves, le spectre d'activité élargi et l'apparition fréquente de hautes résistances ont été des arguments forts pour réduire leur utilisation en médecine ambulatoire et hospitalière (181).

En santé animale, les seules fluoroquinolones autorisées en France sont (d'après l'arrêté du 18 mars 2016) :

- La Danofloxacin,
- L'Enrofloxacin,
- La Marbofloxacin,
- L'Orbifloxacin,
- Et la Pradofloxacin.

Les autres fluoroquinolones sont interdites pour leur usage vétérinaire en France (Lévofloxacin, Loméfloxacine, Péfloxacin, Moxifloxacin, Enoxacin) par ce même arrêté. Elles sont d'une importance critique dans le traitement des septicémies, des maladies respiratoires et des maladies entériques.

Ces fluoroquinolones sont indiquées, en médecine vétérinaire, pour le traitement des pathologies infectieuses au niveau respiratoire, digestif, urinaire, génital (prostatite, épидидymite, pyomètre), cutané (pyodermite, furonculose, folliculite, plaies), des tissus mous, ainsi que des mammites, des septicémies, des arthrites, et des otites.

Elles sont utilisées pour les élevages bovins et porcins mais aussi pour les chiens, chats, lapins, rongeurs reptiles et oiseaux d'ornements (182–185).

L'administration orale de fluoroquinolones chez les espèces animales de rente pose de manière particulièrement aiguë le problème de l'émergence de bactéries résistantes dans la flore bactérienne digestive et de l'impact de cette pratique sur le transfert de ces populations bactériennes chez l'homme (186).

Ce sont des antimicrobiens de deuxième ou troisième ligne qui ne doivent être délivrés qu'après l'identification du germe et la détermination de sa sensibilité, si c'est possible, chez les animaux malades ou au sein des troupeaux. Par ailleurs, les fluoroquinolones devraient être réservées au traitement des maladies infectieuses peu sensibles ou suspectées de répondre faiblement aux autres antibiotiques (156).

3.4. La témocilline

La témocilline est une bêtalactamine apparue sur le marché en 1988 en Belgique, elle a une activité inhibitrice sur la synthèse de la membrane plasmique des bactéries sensibles.

La témocilline a un spectre relativement étroit puisqu'elle n'est efficace que sur les entérobactéries à Gram négatif, son intérêt réside principalement dans le fait qu'elle résiste à la plupart des β -lactamases dont les BLSE, les céphalosporinases et certaines carbapénémases.

Son spectre d'activité concerne les cocci et bacilles à GRAM négatif (méningocoque, *Haemophilus inf.*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Legionella* etc.)

Les espèces naturellement résistantes sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* *Acinetobacter* spp., les anaérobies et les germes GRAM positif (187).

L'enregistrement de la témocilline en France fait suite à une demande de :

- La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF),
- L'Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes (ACdeBMR),
- Le Groupe de Pathologie Infectieuse de la société française de Pédiatrie (GPIP),
- Le Collège des enseignants de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT).

Ces sociétés mettaient en évidence la nécessité de lutter contre l'augmentation des infections à EBLSE due aux antibiotiques à large spectre : les carbapénèmes, les quinolones et les C3G.

L'utilisation de la témocilline est l'un des moyens pour diminuer cette évolution afin d'épargner l'utilisation des antibiotiques à large spectre et plus particulièrement les carbapénèmes, lors des traitements d'infections causées par des EBLSE sensibles à la témocilline.

C'est un médicament à prescription hospitalière uniquement (188).

Du point de vue de la médecine vétérinaire, l'OMS a mis la témocilline dans la liste des antibiotiques critiques, car elle peut être à l'origine d'émergence de EBLSE (29).

La témocilline est indiquée chez l'adulte et l'enfant pour les indications suivantes(174,189) :

- Infection des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites) ;
- Infection des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

3.5. La colistine

La colistine est un antibiotique de la famille des polypeptides. Elle cible la paroi cellulaire bactérienne et elle agit en la désorganisant par liaison au lipopolysaccharide de la membrane cellulaire. Son spectre d'activité est ciblé sur les bactéries à GRAM négatif.

La colistine est une molécule d'intérêt critique car elle est de plus en plus utilisée en médecine humaine pour le traitement d'infections humaines sévères liées à des bactéries résistantes à toutes les autres options thérapeutiques (notamment les bactéries résistantes aux céphalosporines de dernière génération et le carbapénèmes) (190). Elle est très utilisée chez les patients en soins intensifs dans de nombreux pays.

Elle l'est d'autant plus depuis 2015. En effet, le premier mécanisme de résistance à la colistine transférable (gène *mcr-1*) a été décrit en Chine chez des porcs et des poulets, dans de la viande vendue au détail, mais aussi chez des souches bactériennes isolées chez l'Homme. Il y a donc une transmission de ces résistances via la chaîne alimentaire (191).

En juillet 2016, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a mis à jour son avis sur l'utilisation de la colistine chez l'animal, en élevant le niveau de risque de la catégorie 1 (risque faible ou limité) à la catégorie 2 (risque élevé) avec un objectif de réduction de l'usage.

L'objectif est de passer sous la barre des 5 mg/PCU (Population correction unit) pour les pays fortement ou modérément utilisateurs comme la France et de 1 mg/PCU pour les pays les moins utilisateurs. Avec comme objectif de réduire de 65 % l'usage de la colistine en Europe sans augmentation de l'usage des autres antibiotiques, en particulier ceux d'importance critique (29,192).

Il s'agit d'un antibiotique ayant comme unique indication : les traitements métaphylactiques et curatifs des maladies digestives infectieuses dues à E. coli sensibles à la colistine. La durée maximale autorisée, par l'ANMV, du traitement est de 7 jours (193).

Elle représente, notamment en filières porcine et volaille, un des antibiotiques les plus utilisés. La colistine est disponible sous différentes formes : prémélanges médicamenteux, poudre, solution buvable et la grosse majorité des traitements est administrée via l'aliment ou l'eau de boisson. Elle peut également être utilisée par voie parentérale afin de traiter certaines septicémies mais cela reste une utilisation minoritaire (194).

Dans ce chapitre nous avons vu que les recommandations des antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaires appellent à réduire et limiter l'usage de ces antibiotiques uniquement dans le cas de pathologie grave ou n'ayant pas d'autre alternatives. Il y a une cohérence des recommandations entre les deux disciplines.

IV. DISCUSSION

Cette étude constitue le premier travail transdisciplinaire sur les recommandations des antibiotiques critiques. A l'époque de la vision One Health, il est surprenant de ne pas avoir retrouvé d'autre étude transdisciplinaire synthétique. Cette étude a permis de montrer une cohérence dans les outils de gestion et dans les recommandations des antibiotiques critiques entre la médecine humaine et vétérinaire. Les classes d'antibiotiques critiques mentionnés dans les listes sont similaires dans les deux domaines, il en est de même dans les outils d'aide à la prescription, leurs recommandations d'usage et dans la surveillance de leur consommation. Cependant, il subsiste des différences, notamment sur le plan législatif qui est plus restrictif dans le domaine vétérinaire qu'en santé humaine. Les médecins ont plus de liberté dans le choix des antibiotiques disponibles à la prescription que les vétérinaires. En effet, il existe des lois encadrant la vente et la délivrance des antibiotiques, interdisant des rabais, remises, ristournes lors de la vente d'antibiotiques et obligeant la déclaration des antibiotiques cédés (131). Cette étude montre également que la gouvernance actuelle de la lutte contre l'antibiorésistance a un caractère anthropocentré, où la santé humaine régit les autres disciplines.

Dans les différentes disciplines, des mesures similaires ont été adoptées pour lutter contre les résistances bactériennes aux antibiotiques :

- La création d'un référentiel scientifique par les sociétés savantes, aidant les prescripteurs dans le choix des antibiotiques,
- La mise à disposition de diagnostics microbiologiques précoces et de tests de sensibilité aux antibiotiques,
- Le développement de réseaux de surveillance des antibiorésistances et de l'utilisation des antibiotiques,
- La création de campagnes de communications à destination des professionnels et de la population générale comme la promotion de la vaccination contre les infections bactériennes,
- Le développement de la formation initiale et de la formation continue des professionnels.

Cette étude a permis de montrer que les recommandations d'usages des antibiotiques critiques en France résultent de multiples réunions d'experts. L'élaboration de ces recommandations lors

de ces réunions se fait sur la base d'études épidémiologiques souvent hétérogènes et parfois anciennes comme dans le cas des études épidémiologiques sur les pneumonies aiguës communautaires. Cette hétérogénéité peut donner des résultats différents et par conséquent des recommandations différentes en termes de choix d'antibiotique ou de durée d'antibiothérapie. La majorité des études épidémiologiques étant réalisées au sein de l'hôpital, on retrouve peu de données en ville alors que les populations soignées en ville ou à l'hôpital ne sont pas les mêmes. Il existe peu d'études épidémiologiques en médecine ambulatoire sur le territoire, si ce n'est les rapports annuels de surveillance de Santé publique France, ou l'étude Pneumocap.

C'est une étude épidémiologique nationale ayant débuté en 2017 et portant sur les pneumonies aiguës communautaires, dont les résultats ne sont pas encore publiés. Elle vise à mettre à jour les connaissances sur le profil bactériologique des pneumonies communautaires pour réévaluer la validité des recommandations actuelles en termes de prise en charge antibiotiques. Cette étude est une collaboration des Départements de Médecine Générale des Universités Paris Descartes et Paris Diderot et soutenue par le Collège National des Généralistes Enseignants (195), mais elle reste rare en son genre, alors que la problématique d'actualisation des profils bactériologiques pour les pathologies ambulatoires les plus courantes mériterait davantage d'études similaires.

Ce travail de recherche, a permis de retrouver deux thèses synthétisant respectivement la médecine humaine et la médecine vétérinaire, deux articles de revue traitant de l'utilisation des antibiotiques chez les éleveurs et un article concernant l'usage des antibiotiques en culture végétale (151,196–199).

La force de ce travail repose sur son originalité : il apporte un comparatif sur les outils de lutte contre l'antibiorésistance et l'usage des antibiotiques selon les différentes disciplines. Ce travail permettra de mieux appréhender le concept One Health pour les praticiens et de les sensibiliser sur la place qu'ils occupent dans la lutte contre l'antibiorésistance.

La faiblesse principale de cette étude est le manque d'articles dans les bases de données concernant le domaine animal, agricole et environnemental. Ce manque peut être dû à un sous référencement des mots clefs lors de l'archivage des articles. Il peut être également dû au fait que les articles et référentiels vétérinaires sont peu nombreux et qu'une part non négligeable est issue de publications privées.

Cette recherche ne concernait pas non plus l'utilisation des antibiotiques dans le secteur de l'industrie, la culture végétale et leur rejet dans l'environnement de part de leur faible proportion en Europe et en France. Ces rejets sont minimes du fait d'une réglementation européenne contraignante et d'un système d'assainissement des eaux performant. A contrario des pays comme l'Inde ou la Chine où il y a une contamination chronique des eaux et des sols en antibiotiques et en bactéries résistantes.

L'interconnexion entre santé animale et humaine est aujourd'hui bien documentée en matière d'épidémie. Sur les 1 407 agents pathogènes affectant l'humain, 58 % sont d'origine animale, dont un quart capable d'une transmission interhumaine potentiellement source d'épidémie ou de pandémie, à l'instar des virus Influenza et Ebola. De plus, 75 % des maladies infectieuses émergentes sont d'origine animale (200).

En 1984 le terme "One medicine" (une médecine) fut introduit par Calvin Schwab, un vétérinaire et épidémiologiste américain, dans son ouvrage Médecine Vétérinaire et Santé Humaine. Il proposa le terme en l'expliquant ainsi : « Il n'y a aucune différence de paradigme entre médecine humaine et médecine vétérinaire. Les deux sciences partagent un corpus commun de connaissances en anatomie, physiologie, pathologie, sur les origines des maladies chez toutes les espèces ».

Il constate également que la collaboration entre vétérinaires et médecins génère des bienfaits qui sont bien plus que simplement additifs. Par exemple, en identifiant chez l'animal une épidémie pouvant affecter l'humain, il est souvent possible de la contrôler plus rapidement et à moindre coût, ce qui se traduit par une réduction des risques et d'importantes économies financières (201).

Depuis 2008, Le concept One health présente un cadre stratégique global pour réduire les risques d'émergence de nouvelles maladies infectieuses à l'interface animal-humain-écosystèmes (202).

Ce concept fait référence à la collaboration de plusieurs disciplines au niveau local, national et international, ce qui marque un tournant historique dans la prise de conscience, la gouvernance des plans d'actions nationaux et internationaux et leur surveillance. Selon les différents rapports, le succès des programmes de lutte contre l'antibiorésistance réside en une coopération transdisciplinaire rassemblant différentes disciplines concernant l'homme, l'animal et l'environnement (203,204).

L'attention de l'antibiorésistance s'est initialement portée dans les pays du « nord », les pays à haut revenus. Mais, comme expliqué précédemment dans l'introduction, la mondialisation, avec ses flux migratoires, provoque des transmissions de bactéries résistantes entre les pays dit du « sud », à faible niveau de revenu, vers les pays dit du « nord ». Les pays du « sud » constituent un réservoir mondial de bactéries multirésistantes (203).

Les pays du « sud » éprouvent des difficultés dans la maîtrise de l'antibiorésistance sur leur territoire, du fait du manque de moyens matériel comme le manque de laboratoire d'analyse bactériologique, d'hôpitaux, de disponibilité de médicaments, et humains comme des médecins ou des microbiologistes. Il est nécessaire de développer ces structures et ces moyens pour maîtriser l'antibiorésistance (204–207).

Les organisations internationales, telle que l'OMS, peuvent soutenir ces pays en participant à l'édition de recommandations de la part d'experts, en créant des réseaux de surveillance des antibiotiques et des souches de résistance sous le principe de la coopération transdisciplinaire et internationale. Elles ont le plus souvent un rôle consultatif et incitent les pays du « nord » à investir dans les pays du « sud » (203).

Les plans de lutte des pays riches se sont révélés efficaces et ont permis de mettre en place des nouvelles politiques d'usage et de surveillance des antibiotiques en médecine humaine dans un premier temps puis en santé animale et environnementale dans un second.

L'incidence de l'antibiorésistance se stabilise dans les pays riches mais elle continue d'augmenter dans de nombreux pays à faibles revenus devenant des réservoirs à gènes de résistance pouvant se diffuser à travers le monde (208).

Un élément notable concernant les pays à faible revenus est l'utilisation des antibiotiques comme promoteur de croissance dans les élevages d'animaux. On constate que dans les pays européens, la plupart des transmissions de germes multirésistants est interhumaine et peu par les animaux d'élevage, du fait de l'interdiction des antibiotiques comme promoteur de croissance par l'UE. À la différence des pays à « faible » revenu comme l'Inde, où la colistine est massivement utilisée, le taux de résistance augmente dans les populations des animaux d'élevage. Les pays africains présentent les plus forts taux de gènes de résistance, comparativement à l'Australie ou la Nouvelle-Zélande qui ont les plus faibles (208).

La découverte de nouveaux antibiotiques était presque nulle dans les années 90. Grâce à une grande mobilisation depuis les années 2000, de nombreux investissements ont été faits dans la recherche pour trouver de nouvelles molécules antibiotiques. En 2019, 42 antibiotiques étaient en développement préclinique contre 4 en 2004. Le nombre d'antibiotiques approuvés chaque année par la Food and Drug Administration (FDA) a triplé entre 2014 et 2019 (209).

Un total de 8,2 milliards de dollars a été investi dans la recherche depuis 2017 dont 7,3 milliards pour la santé humaine, 956 millions pour la santé animale et 234 millions pour l'environnement (203).

On peut noter un déséquilibre dans les investissements faits sur la santé humaine, animale et environnementale. C'est également le cas pour la consommation d'antibiotiques entre les humains et les animaux : elle est significativement plus élevée en santé humaine.

La question environnementale, et notamment celle concernant les pays du « sud », est faiblement évoquée dans la majorité des rapports (203).

Malgré cela, de nombreux facteurs économiques limitent la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques et de plus en plus de laboratoires abandonnent leur développement. Pour cela, il y a des mesures incitatives pour encourager la recherche et le développement de nouvelles molécules, par des subventions ou des crédits d'impôts. L'élément critique est de trouver un nouveau modèle économique permettant de rendre rentable ce développement quel que soit le prix et le volume des ventes. Dans ces nouveaux modèles et concepts, les praticiens/cliniciens devraient davantage être inclus dans les prises de décisions (26,210).

En France, la consommation d'antibiotiques chez les animaux diminue depuis 2014, surtout pour les filières porcine et aviaire qui présentent une baisse d'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) respectivement de 1,4 à 0,6 et de 1 à 0,45. Tandis que chez les hommes entre 2008 et 2018 la dose définie journalière est passée de 1,8 doses / 1000 habitants / jour à 1,7 doses / 1000 habitants / jour.

Il est possible d'améliorer l'usage des antibiotiques chez les humains et notamment dans la médecine de ville où 93 % des 728 tonnes d'antibiotiques y sont consommées en 2018. Les efforts sont donc à concentrer sur l'usage des antibiotiques chez les médecins de villes.

Une thèse de 2020 montre que 78,2 % des prescriptions d'antibiotiques critiques (céphalosporine, fluoroquinolones et amoxicilline-acide clavulanique) sont non conformes aux recommandations. Des progrès sont donc encore à faire pour adapter les prescriptions d'antibiotiques aux recommandations. Néanmoins, on note une baisse du nombre de

prescription d'antibiotiques critiques non conformes entre 2014 et 2018. Cela démontre une amélioration mais les efforts sont à poursuivre (211).

Une étude du Royaume-Uni démontre que les vétérinaires pour animaux de compagnie utilisent encore majoritairement les antibiotiques critiques (AMC et C3G notamment) pour traiter chats et chiens comparativement au secteur de l'élevage. Cela est comparable en France où l'utilisation des antibiotiques critiques est très basse pour les animaux d'élevage mais plus importante pour les chats et les chiens (137,212).

La France compte 67,8 millions d'habitants, selon le rapport de l'Institut nationale de la statistique et des études économiques (INSEE) de Janvier 2022, 338,3 millions d'animaux d'élevage et 1,05 milliards d'animaux abattus en 2020 selon le rapport d'Agreste (213). On peut calculer une moyenne de 10,7 grammes d'antibiotique par personne par an contre 0,4 gramme d'antibiotique par animal par an. Les humains consomment proportionnellement plus d'antibiotiques que les animaux.

Les pistes d'améliorations sont d'augmenter le nombre de réseaux de surveillance, de développer des investissements et des politiques concernant l'environnement et plus particulièrement la gestion des eaux usées et les produits phytosanitaires (214,215).

L'environnement, particulièrement l'eau, constitue comme pour les animaux et les hommes un réservoir naturel de gènes de résistance aux antibiotiques. Une étude récente démontre la présence de souche de *E. coli* résistantes aux C3G, en faible proportion, dans les eaux côtières du Royaume-Uni, présentant un risque d'exposition de bactéries résistantes par ingestion pour les usagers de sport nautique (216). De grande quantité d'antibiotiques sont rejetés dans l'environnement par le biais des eaux usées car la majorité des stations d'épuration des eaux usées ne sont pas capables d'éliminer les antibiotiques. Ces antibiotiques persistent dans les eaux pour finir dans les sols ou les mers, tout en conservant leur activité antimicrobienne et exercent une pression de sélection sur les bactéries environnantes (217).

D'autres progrès sont à noter, comme le dépistage de bactéries résistantes chez les patients à risque, le monitoring des infections avec le dosage de la procalcitonine ou l'élaboration de nouveau test rapide de sensibilité aux antibiotiques. Mais il faut aussi envisager des alternatives aux antibiotiques comme la phagothérapie, les anticorps monoclonaux, des nouveaux vaccins, les peptides antimicrobiens, la transplantation de microbiote fécal ou encore des chélateurs d'antibiotiques permettant leur dégradation dans le tube digestif (27,218–221).

L'antibiorésistance n'est pas uniquement un problème d'ordre biomédical mais aussi un problème d'ordre social, car les comportements des prescripteurs et des usagers sont des paramètres essentiels sur l'usage des antibiotiques. Les sciences sociales doivent s'emparer de ce sujet et étudier les différents paramètres sociaux influençant la prescription, la vente d'antibiotiques chez l'homme et l'animal, les pratiques de production et de gestion des déchets des antibiotiques afin de comprendre les différents mécanismes d'émergence des antibiorésistances (222).

Par ailleurs les inégalités socio-économiques, la pauvreté et les dépenses en santé publique sont des facteurs majeurs au niveau mondial. Les solutions doivent par conséquent concerner les disciplines du monde social et développer davantage de transdisciplinarité, ce que le concept « One Health » offre comme opportunité (223).

Comme les sciences sociales, les mathématiques peuvent avoir un apport : une étude a permis d'élaborer un algorithme permettant d'optimiser la posologie des traitements antibiotiques pour potentiellement en diminuer la quantité consommée. Il s'agit d'une étude pour le moment unique en son genre (224).

Il peut être intéressant d'envisager de nouveaux travaux de recherche transdisciplinaire regroupant plus de domaines comme ceux de l'environnement, des sciences sociales, de l'économie, en plus de l'aspect animalier et humain du sujet. Cette nouvelle approche permettrait de se rapprocher un peu plus du concept One Health afin de mieux apprécier le phénomène de l'antibiorésistance dans sa globalité, ou différents mondes s'entrecroisent (économique, social, biomédical, environnemental, etc.). Il peut être intéressant de trianguler cette recherche par une étude sur les perceptions et l'application des recommandations et outils chez les agriculteurs et les vétérinaires.

V. CONCLUSION

La prise de conscience de l'antibiorésistance s'est amorcée dans les années 1990 et c'est dans les années 2000 que l'on observe véritablement des initiatives au niveau national et international, plus particulièrement dans les pays à haut et moyens revenus.

Le plan d'action global de l'OMS de 2015 appelle à une action coordonnée entre les nations du monde sous une approche One Health. Des progrès ont été faits sur les réseaux de surveillance des résistances, de la consommation des antibiotiques et sur la coopération entre les différentes disciplines concernées par l'antibiorésistance.

A travers cette étude, il est évident que l'antibiorésistance est un phénomène global. Il traverse les frontières entre les pays et les espèces et les efforts pour le combattre doivent être fournis par tous. L'élément clef dans la lutte est donc l'implantation de plans nationaux dans tous les secteurs concernés avec une gouvernance au niveau international. Cela demande une coopération des organisations internationales, des gouvernements, des institutions nationales et de la communauté scientifique universitaire.

L'antibiorésistance est le résultat d'une interdépendance entre le monde humain, animal et environnemental. La gouvernance de cette lutte dans ces différents domaines demeure difficile à mettre en place mais reste nécessaire voire vitale.

Il subsiste des différences selon les pays et les régions du monde, des différences géographiques, environnementales, économiques ou encore sociales. Par ailleurs l'incidence de l'antibiorésistance a tendance à stagner dans les pays riches tandis que dans les pays pauvres elle augmente : les enjeux diffèrent selon le pays dans lequel on se trouve.

Malgré ces différences, les pays les plus riches, et la communauté internationale, se doivent d'aider les pays les plus pauvres qui sont les plus touchés par l'antibiorésistance. Il est urgent de les encourager à ne plus utiliser les antibiotiques comme facteur de croissance dans les élevages d'animaux, d'élaborer des réseaux de surveillance d'antibiorésistance, de consommation d'antibiotiques, de créer des centres de référence en antibiothérapie, de renforcer la formation aux antibiotiques et à l'antibiorésistance, de créer des programmes de maîtrises des infections nosocomiales et des campagnes de sensibilisation au grand public.

Dans les pays riches, l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et particulièrement en médecine de ville nécessite des améliorations. Ces progrès concernent notamment la qualité de la formation des étudiants en santé, la formation des professionnels de santé humaine et animale et les campagnes de communication au grand public.

Le rôle du secteur environnemental, particulièrement celui du secteur de l'eau, dans l'amplification et la propagation des résistances est resté longtemps méconnu. Il constitue, comme pour les animaux et les hommes, un réservoir naturel de gènes de résistance aux antibiotiques. Il devient important de diminuer l'exposition du secteur environnemental aux antibiotiques. La surveillance de l'antibiorésistance dans l'environnement et notamment des eaux usées est un excellent outil pour évaluer et même anticiper les résistances bactériennes et des efforts sont à poursuivre pour généraliser cette pratique au niveau mondial.

Une prise de conscience a été prise sur l'impact du secteur industriel dans le rejet de résidus antibiotiques dans l'environnement. Des plans visent notamment la restriction de ces molécules comme le triclosan présent dans une large gamme de produits de grande consommation. On note également une interdiction comme aux États-Unis pour une liste de produits en vente libre.

Le rôle du médecin dans cette gestion de l'antibiorésistance est primordial. Cette thèse a pour objectif de faire prendre conscience de l'impact de cette gestion sur un plan transdisciplinaire, mais également des moyens mis en œuvre pour la réaliser. La finalité est d'intégrer une utilisation raisonnée des antibiotiques dans la pratique quotidienne. Ce travail permet également de faire prendre conscience de la place que les médecins occupent au sein de cette lutte et l'importance du bon usage des antibiotiques dans leur pratique. Cependant, si l'on prend en compte l'ensemble des facteurs générateurs d'antibiorésistance, la portée de l'action des médecins restera limitée sans action politique plus globale forte.

Par ailleurs, vu l'écart souvent constaté entre recommandations et pratique médicale, il est légitime de s'interroger sur un écart similaire en pratique vétérinaire. Les agriculteurs n'ayant pas de formation en santé, leur littératie en santé et leur respect des recommandations citées peut être supposée plus faible. Il serait nécessaire d'en apprécier l'écart pour cibler et proportionner les mesures de lutte contre l'antibiorésistance.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Escande JP. Une relecture de la découverte des antibiotiques. *Hist Sci Medicales*. 1982;17(Spec 2):224-7.
2. Papp D. Histoire des antibiotiques. *Rev Hist Sci*. 1954;7(2):124-38.
3. Mainardi JL. Résistance aux antibiotiques. Un phénomène massif et préoccupant [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
4. Institut Pasteur. Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance. *Lett Inst Pasteur*. mai 2014;
5. Sansonetti P. Mécanismes de défense des microbes: antibiorésistance le défi. Leçon présenté à; 2015 déc 9; Collège de France.
6. Morand S, Lajaunie C. Biodiversité et santé: Les liens entre le vivant, les écosystèmes et les sociétés [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-02120158>
7. Santé publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles. 2019 nov p. 24.
8. Ministère de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011 nov.
9. Comité interministériel pour la santé. Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2016 nov.
10. Maurin M. Antibiotiques, antibiorésistance et environnement [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2018. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>
11. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Antibiorésistance et environnement État et causes possibles de la contamination des milieux en France. 2020 nov.
12. Su JQ, An XL, Li B, Chen QL, Gillings MR, Chen H, et al. Metagenomics of urban sewage identifies an extensively shared antibiotic resistome in China. *Microbiome*. 19 juill 2017;5(1):84.
13. van Duijkeren E, Schwarz C, Bouchard D, Catry B, Pomba C, Baptiste KE, et al. The use of aminoglycosides in animals within the EU: development of resistance in animals and possible impact on human and animal health: a review. *J Antimicrob Chemother*. 1 sept 2019;74(9):2480-96.
14. Aubry-Damon H, Andremont A, Liénard M, Delzescaux D. Résistance aux antibiotiques des bactéries commensales isolées chez les éleveurs de porc. 2001.
15. Philippon A. Antibiotique : Etude in vitro, l'antibiogramme [Internet]. 2001. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio4.html>
16. Brun-Buisson C. L'antibiorésistance : contexte et enjeux. *Les rencontres santé publique France*; 2018.

17. Gouriet F. Bactériologie générale [Internet]. 2003; Faculté des sciences médicales et paramédicales Aix- Marseille Université. Disponible sur: <https://docplayer.fr/19978648-Dr-frederique-gouriet-federation-de-bacteriologie-virologie-et-hygiene-hospitalere-mcu-ph.html>
18. Olesen SW, Lipsitch M, Grad YH. The role of « spillover » in antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 nov 2020;117(46):29063-8.
19. Berndtson AE. Increasing Globalization and the Movement of Antimicrobial Resistance between Countries. *Surg Infect*. sept 2020;21(7):579-85.
20. OMS. Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale [Internet]. 2014 avr. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/30-04-2014-who-s-first-global-report-on-antibiotic-resistance-reveals-serious-worldwide-threat-to-public-health>
21. Keiji Fukuda. Le monde risque de sombrer dans une ère post-antibiotiques: le moment est venu de prendre des mesures énergiques [Internet]. WHO. World Health Organization; Disponible sur: <https://apps.who.int/mediacentre/commentaries/antibiotic-resistance/fr/index.html>
22. Académie nationale de médecine, Académie nationale de pharmacie, Académie vétérinaire de France. Résistance aux antibiotiques : une impasse thérapeutique ? Implications nationales et internationales. 2012.
23. Barnes SL, Rock C, Harris AD, Cosgrove SE, Morgan DJ, Thom KA. The Impact of Reducing Antibiotics on the Transmission of Multidrug-Resistant Organisms. *Infect Control Hosp Epidemiol*. juin 2017;38(6):663-9.
24. Hakimi-Prévoit H. L'approche « One health » s'impose pour prévenir de futures pandémies [Internet]. *Le Quotidien du Médecin*. 2020. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/lapproche-one-health-simpose-pour-prevenir-de-futures-pandemies>
25. Ministère de la santé et de la prévention, Ministère des solidarités, de l'autonomie et des personnes handicapées. Une menace sanitaire et économique. <http://solidarites-sante.gouv.fr/>. 2018. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/une-menace-sanitaire-et-economique?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000a609605fa8162342726289392ca95d9dd444bd019c5dfc02c7b988bceb48321008e67f5cf01430008e7647d9e3d27f976ac576b19adaab4e95b8ea49f9077026891b18ab3db39cbdae0a5626446ff9fcb156b72ef5c66
26. Roope LSJ, Smith RD, Pouwels KB, Buchanan J, Abel L, Eibich P, et al. The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. *Science*. 5 avr 2019;364(6435):eaau4679.
27. Calbo E, Boix-Palop L, Garau J. Clinical and economic impact of bacterial resistance: an approach to infection control and antimicrobial stewardship solutions. *Curr Opin Infect Dis*. déc 2020;33(6):458-63.
28. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. févr 2016;14.
29. Organisation mondiale de la Santé. Antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine [Internet]. 6e révision. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2019. 51 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330309>

30. Organisation mondiale de la santé animale. Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire. juin 2021;9.
31. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017 janv.
32. Wang J, Zhou M, Liu F. Effect of antibiotic stewardship programs on reduction of antimicrobial resistance in China. *Am J Infect Control*. févr 2020;48(2):233-4.
33. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 12 févr 2019;8:35.
34. Wang H, Wang H, Yu X, Zhou H, Li B, Chen G, et al. Impact of antimicrobial stewardship managed by clinical pharmacists on antibiotic use and drug resistance in a Chinese hospital, 2010-2016: a retrospective observational study. *BMJ Open*. 2 août 2019;9(8):e026072.
35. Ababneh MA, Nasser SA, Rababa'h AM. A systematic review of Antimicrobial Stewardship Program implementation in Middle Eastern countries. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. avr 2021;105:746-52.
36. Kusama Y, Tsuzuki S, Muraki Y, Koizumi R, Ishikane M, Ohmagari N. The effects of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance on antimicrobial use. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. févr 2021;103:154-6.
37. Honda H, Ohmagari N, Tokuda Y, Mattar C, Warren DK. Antimicrobial Stewardship in Inpatient Settings in the Asia Pacific Region: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mai 2017;64(suppl_2):S119-26.
38. Banerjee S, Gupta N, Ray Y, Kodan P, Khot WY, Fazal F, et al. Impact of trainee-driven Antimicrobial Stewardship Program in a high burden resource-limited setting. *Infez Med*. 1 sept 2020;28(3):367-72.
39. Peragine C, Walker SAN, Simor A, Walker SE, Kiss A, Leis JA. Impact of a Comprehensive Antimicrobial Stewardship Program on Institutional Burden of Antimicrobial Resistance: A 14-Year Controlled Interrupted Time-series Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 31 déc 2020;71(11):2897-904.
40. Lim JM, Singh SR, Duong MC, Legido-Quigley H, Hsu LY, Tam CC. Impact of national interventions to promote responsible antibiotic use: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2020;75(1):14-29.
41. Sangeda RZ, Kibona J, Munishi C, Arabi F, Manyanga VP, Mwambete KD, et al. Assessment of Implementation of Antimicrobial Resistance Surveillance and Antimicrobial Stewardship Programs in Tanzanian Health Facilities a Year After Launch of the National Action Plan. *Front Public Health*. 2020;8:454.
42. Van Dijck C, Vlieghe E, Cox JA. Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low-and middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 1 avr 2018;96(4):266-80.
43. Aliabadi S, Anyanwu P, Beech E, Jauneikaite E, Wilson P, Hope R, et al. Effect of antibiotic stewardship interventions in primary care on antimicrobial resistance of *Escherichia coli* bacteraemia in England (2013-18): a quasi-experimental, ecological, data linkage study. *Lancet Infect Dis*. déc 2021;21(12):1689-700.

44. Zhang ZG, Chen F, Ou Y. Impact of an antimicrobial stewardship programme on antibiotic usage and resistance in a tertiary hospital in China. *J Clin Pharm Ther.* oct 2017;42(5):579-84.
45. Li QY, Liu B, Liu L. Successfully controlling the incidence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* through antibiotic stewardship and infection control programmes at a Chinese university hospital. *J Clin Pharm Ther.* oct 2021;46(5):1357-66.
46. Pallares C, Hernández-Gómez C, Appel TM, Escandón K, Reyes S, Salcedo S, et al. Impact of antimicrobial stewardship programs on antibiotic consumption and antimicrobial resistance in four Colombian healthcare institutions. *BMC Infect Dis.* 2 mai 2022;22(1):420.
47. Rodríguez-Baño J, Pérez-Moreno MA, Peñalva G, Garnacho-Montero J, Pinto C, Salcedo I, et al. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2020;26(3):358-65.
48. Kishida N, Nishiura H. Accelerating reductions in antimicrobial resistance: Evaluating the effectiveness of an intervention program implemented by an infectious disease consultant. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* avr 2020;93:175-81.
49. Inoue K, Kobayashi S, Sato K, Kanno H, Kantou R, Naganuma Y, et al. Regional Antimicrobial Stewardship Program in a Provincial Medical Zone in Japan: a Multifaceted Approach. *Jpn J Infect Dis.* 22 juill 2022;75(4):347-54.
50. Abbara S, Pitsch A, Jochmans S, Hodjat K, Cherrier P, Monchi M, et al. Impact of a multimodal strategy combining a new standard of care and restriction of carbapenems, fluoroquinolones and cephalosporins on antibiotic consumption and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a French intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2019;53(4):416-22.
51. Peñalva G, Högberg LD, Weist K, Vlahović-Palčevski V, Heuer O, Monnet DL, et al. Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* nov 2019;24(46).
52. Esteve-Palau E, Grau S, Herrera S, Sorlí L, Montero M, Segura C, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* avr 2018;31(2):110-7.
53. Fica A, Valenzuela C, Leiva I, Vergara T, Soto A, Dabanch J, et al. Long-term impact of competitive biddings and an antimicrobial stewardship program in a general hospital in Chile. *Rev Med Chil.* sept 2018;146(9):968-77.
54. Kinnear CL, Patel TS, Young CL, Marshall V, Newton DW, Read AF, et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Within- and Between-Patient Daptomycin Resistance Evolution in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2019;63(4):e01800-18.
55. Demoré B, Humbert P, Boschetti E, Bevilacqua S, Clerc-Urmès I, May T, et al. Evaluation of effects of an operational multidisciplinary team on antibiotic use in the medium to long term at a French university hospital. *Int J Clin Pharm.* oct 2017;39(5):1061-9.

56. Ouldali N, Bellêtre X, Milcent K, Guedj R, de Pontual L, Cojocaru B, et al. Impact of Implementing National Guidelines on Antibiotic Prescriptions for Acute Respiratory Tract Infections in Pediatric Emergency Departments: An Interrupted Time Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 16 oct 2017;65(9):1469-76.
57. Nori P, Guo Y, Ostrowsky B. Creative Collaborations in Antimicrobial Stewardship: Using the Centers for Disease Control and Prevention's Core Elements as Your Guide. *Med Clin North Am.* sept 2018;102(5):845-54.
58. Anaïs Veysiere. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. 2019.
59. Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Santé publique France. Consommation des antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 2016 nov.
60. Carlet J. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. 2015 juin p. 150.
61. Pulcini C. Antibiotic stewardship: a European perspective. *FEMS Microbiol Lett.* 15 déc 2017;364(23).
62. Société de pathologie infectieuse de langue française. Recommandations [Internet]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
63. Ministère de la Santé et de la Prévention. Répertoire : des outils pour le bon usage des antibiotiques - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/professionnels-de-sante/article/repertoire-des-outils-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>
64. Société de pathologie infectieuse de langue française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, Actualisation 2017 des recommandations de 2014. 2018 févr 7.
65. Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP). Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie. *Arch Pédiatrie.* juin 2016;23(Hors-série 3):55.
66. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Dossier thématique - L'antibiorésistance [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/lantibioresistance>
67. Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques Centre-Val de Loire. Antibiothérapie, Grille START & STOP. 2019 oct.
68. Haute Autorité de Santé. Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes
69. Duc Volluz S. Quelle est la durée optimale de l'antibiothérapie pour les infections fréquentes ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* 2010. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-266/quelle-est-la-duree-optimale-de-l-antibiotherapie-pour-les-infections-frequentes>

70. Institut National d'Excellence en Santé et en Service Sociaux. Médicaments antibiotiques, fiche informative sur la résistance bactérienne. 2012.
71. Bremmer DN, Trienski TL, Walsh TL, Moffa MA. Role of Technology in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am.* sept 2018;102(5):955-63.
72. Haute Autorité de Santé. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_665169/fr/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante
73. Centre Régional en Antibiothérapie des Pays de la Loire. Medqual pays de la Loire [Internet]. <http://www.medqual.fr/>. 2022. Disponible sur: <http://www.medqual.fr/index.php/accueil-pro-sante>
74. Centre de Conseil en Antibiothérapie du Grand Est. Antibioest [Internet]. antibioest.org. 2018. Disponible sur: <https://www.antibioest.org/>
75. Santé publique France. Antibiorésistance: De la recherche à l'action, tous mobilisés pour lutter contre l'antibiorésistance. 2021 nov.
76. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 29 nov 2017;65(12):1992-9.
77. Eilermann K, Halstenberg K, Kuntz L, Martakis K, Roth B, Wiesen D. The Effect of Expert Feedback on Antibiotic Prescribing in Pediatrics: Experimental Evidence. *Med Decis Making.* oct 2019;39(7):781-95.
78. Murri R, Taccari F, Spanu T, D'Inzeo T, Mastrorosa I, Giovannenze F, et al. A 72-h intervention for improvement of the rate of optimal antibiotic therapy in patients with bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* janv 2018;37(1):167-73.
79. Wu CT, Chen CL, Lee HY, Chang CJ, Liu PY, Li CY, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* déc 2017;50(6):846-56.
80. Stultz JS, Bice T, Johnstone K, Stuart CM, Shelton CM, Arnold SR, et al. Importance of Reviewing Antibiotic Courses by 48 Hours: Risk Factors for Third-Generation Cephalosporin Resistance Among AmpC Harboring Organisms in Urine and Respiratory Cultures. *Pediatr Infect Dis J.* 1 mai 2021;40(5):440-5.
81. Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. *Médecine Mal Infect* [Internet]. nov 2011; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X05002556>
82. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet Lond Engl.* 18 mars 2000;355(9208):973-8.
83. Baines G, Banjoko A, Brair A, Gray J, Desai N, Cardozo L, et al. Antibiotic resistance in urinary tract infections: A re-visit after five years and experience over two sites. *Post Reprod Health.* juin 2020;26(2):91-100.

84. Haute Autorité de Santé. Antibiogrammes ciblés pour les infections urinaires à Entérobactéries. 2021.
85. Chervet D. Infections urinaires en ville: description de la population et épidémiologie actuelle des résistances bactériennes. Paris Descartes; 2015.
86. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. sept 2020;35(9):1563-73.
87. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe: annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2018. [Internet]. LU: Publications Office; 2019. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/22212>
88. Bourdellon L, Thilly N, Fougnot S, Pulcini C, Henard S. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: a randomised controlled case-vignette study. *Int J Antimicrob Agents*. août 2017;50(2):258-62.
89. Vekemans J, Hasso-Agopsowicz M, Kang G, Hausdorff WP, Fiore A, Tayler E, et al. Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 16 août 2021;73(4):e1011-7.
90. Doherty TM, Hausdorff WP, Kristinsson KG. Effect of vaccination on the use of antimicrobial agents: a systematic literature review. *Ann Med*. sept 2020;52(6):283-99.
91. VIDAL. Fièvre typhoïde ultrarésistante au Pakistan [Internet]. VIDAL. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27113-fievre-typhoide-ultraresistante-au-pakistan.html>
92. Gibani MM, Britto C, Pollard AJ. Typhoid and paratyphoid fever: a call to action. *Curr Opin Infect Dis*. oct 2018;31(5):440-8.
93. Tao W, Ivanovska V, Schweickert B, Muller A. Proxy indicators for antibiotic consumption; surveillance needed to control antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 1 janv 2019;97(1):3-3A.
94. Isler B, Keske Ş, Aksoy M, Azap ÖK, Yilmaz M, Yavuz SŞ, et al. Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2019;25(6):651-3.
95. Santé publique France. Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques en soins de ville et en établissements pour personnes âgées dépendantes. Réseau Primo : résultats 2019 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques-en-soins-de-ville-et-en-etablissements-pour-personnes-agees-dependantes.-reseau-primo>
96. Santé publique France. Bactéries multirésistantes en établissements de santé en 2018 Mission nationale Spares, novembre 2019. Données 2018 du réseau BMR-Raisin [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bacteries-multiresistantes-en-etablissements-de-sante-en-2018-mission-nationale-spares-novembre-2019.-donnees-2018-du-reseau-bmr-raisin>
97. Santé publique France. Antibiorésistance en France en 2021 : une menace sous surveillance. *Bull Épidémiologique Hebd*. 16 nov 2021;49.

98. Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques. 2011.
99. Kern WV. Organization of antibiotic stewardship in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2021;171(Suppl 1):4-8.
100. Organisation mondiale de la Santé. Guide GLASS pour les systèmes nationaux de surveillance de la consommation d'antimicrobiens en milieu hospitalier [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2021. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350566>
101. Gyssens IC. Role of Education in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am.* sept 2018;102(5):855-71.
102. Chang YY, Chen HP, Lin CW, Tang JJ, Hsu TY, Weng YC, et al. Implementation and outcomes of an antimicrobial stewardship program: Effectiveness of education. *J Chin Med Assoc JCMA.* juin 2017;80(6):353-9.
103. Ahmed SA, Kumar A, Sethi P, Kapil A, Pandey RM, Wig N. Effectiveness of education and antibiotic control programme at All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *Natl Med J India.* oct 2018;31(5):262-7.
104. Agence nationale du Développement Professionnel Continu. Maîtrise de l'antibiorésistance [Internet]. Agence DPC. 2022. Disponible sur: <https://www.agencedpc.fr/appels-doffres/maîtrise-de-l'antibiorésistance>
105. OMÉDIT Bretagne. Modules e-learning [Internet]. OMÉDIT Bretagne. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/outils-de-formation/e-learning/>
106. Centre Régional en Antibiothérapie des Pays de la Loire. E-learning [Internet]. medqual.fr. Disponible sur: <http://medqual.fr/index.php/elearning>
107. Société de pathologie infectieuse de langue française. Bon usage ATB - Outils de formation [Internet]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/outils-de-formation.html>
108. Ritchie O, Shetty V, Prabhu S, Shetty AK. Confidence in Antibiotic Prescribing Intentions among Senior Medical Students in India. *Am J Trop Med Hyg.* déc 2020;103(6):2561-7.
109. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence.* 15 févr 2013;4(2):192-202.
110. Sikkens JJ, Caris MG, Schutte T, Kramer MHH, Tichelaar J, van Agtmael MA. Improving antibiotic prescribing skills in medical students: the effect of e-learning after 6 months. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2018;73(8):2243-6.
111. Ministre des solidarités et de la santé. Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance. Ministre des solidarités et de la santé; 2022 janv.
112. Société de pathologie infectieuse de langue française. Les DU disponibles [Internet]. Infectiologie.com. 2022. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/les-du-disponibles.html>
113. Arnold SH, Nygaard Jensen J, Bjerrum L, Siersma V, Winther Bang C, Brostrøm Kousgaard M, et al. Effectiveness of a tailored intervention to reduce antibiotics for urinary tract infections in nursing home residents: a cluster, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* nov 2021;21(11):1549-56.

114. Ministère de la Santé et de la Prévention. Le service sanitaire : Les formations en santé au service de la prévention [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/se-former-s-installer-exercer/article/le-service-sanitaire>
115. Organisation mondiale de la Santé. Une enquête multipays de l'OMS révèle une large incompréhension de l'opinion publique à l'égard de la résistance aux antibiotiques [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/16-11-2015-who-multi-country-survey-reveals-widespread-public-misunderstanding-about-antibiotic-resistance>
116. Huh K, Chung DR, Kim SH, Cho SY, Ha YE, Kang CI, et al. Factors affecting the public awareness and behavior on antibiotic use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. août 2018;37(8):1547-52.
117. Hermsen ED, MacGeorge EL, Andresen ML, Myers LM, Lillis CJ, Rosof BM. Decreasing the Peril of Antimicrobial Resistance Through Enhanced Health Literacy in Outpatient Settings: An Underrecognized Approach to Advance Antimicrobial Stewardship. *Adv Ther*. févr 2020;37(2):918-32.
118. Price L, Gozdziewska L, Young M, Smith F, MacDonald J, McParland J, et al. Effectiveness of interventions to improve the public's antimicrobial resistance awareness and behaviours associated with prudent use of antimicrobials: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 1 juin 2018;73(6):1464-78.
119. Roope LSJ, Tonkin-Crine S, Herd N, Michie S, Pouwels KB, Castro-Sanchez E, et al. Reducing expectations for antibiotics in primary care: a randomised experiment to test the response to fear-based messages about antimicrobial resistance. *BMC Med*. déc 2020;18(1):110.
120. West LM, Cordina M. Educational intervention to enhance adherence to short-term use of antibiotics. *Res Soc Adm Pharm*. févr 2019;15(2):193-201.
121. Santé publique France. Antibio'Malin - Les antibiotiques : soyons malins, utilisons-les mieux [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalin>
122. Ministère de la Santé publique et des soins primaires d'Angleterre. e-Bug [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://legacy.e-bug.eu/index.html#France>
123. Alberta Health Services. Des pilules contre tous les microbes? -Un programme communautaire pour une utilisation judicieuse des antibiotiques [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://français.dobugsneeddrugs.org/>
124. Hospital for Sick Children. Résistance aux antibiotiques [Internet]. aboutkidshealth.ca. 2015. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=2317&language=French>
125. Ministère de l'Éducation nationale et de la Jeunesse. éducol-Informer et accompagner les professionnels de l'éducation [Internet]. 2000. Disponible sur: <https://eduscol.education.fr/>
126. Corpet DE. Mechanism of antimicrobial growth promoters used in animal feed. *Rev Médecine Vét*. 2000;151(2):99-104.
127. Schoster A, van Spijk JN, Damborg P, Moodley A, Kirchgaessner C, Hartnack S, et al. The effect of different antimicrobial treatment regimens on the faecal shedding of ESBL-producing *Escherichia coli* in horses. *Vet Microbiol*. avr 2020;243:108617.
128. UK Parliament. Use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine [Internet]. 1969. Disponible sur: <https://publications.parliament.uk/pa/ld199798/ldselect/ldsctech/081vii/st0706.htm>

129. Commission européenne. Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux [Internet]. déc 22, 2005. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_05_1687
130. Fortané N. Le problème public de l'antibiorésistance en élevage : essai de généalogie et caractérisation. *Quest Commun.* 2016;29(1):49-66.
131. Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. Ecoantibio - Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires [Internet]. 2016 sept. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/reduction-des-risques-dantibioresistance-la-synthese-du-plan-ecoantibio>
132. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Plan Écoantibio : baisse de 37% de l'exposition des animaux aux antibiotiques [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-baisse-de-37-de-lexposition-des-animaux-aux-antibiotiques>
133. Afema JA, Davis MA, Sisco WM. Antimicrobial use policy change in pre-weaned dairy calves and its impact on antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli*: a cross sectional and ecological study. *BMC Microbiol.* 12 sept 2019;19(1):217.
134. Agence Européenne du Médicament. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017. 2019 oct p. 109.
135. Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. Écoantibio 2 -Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2017-2021 [Internet]. 2017 mai. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>
136. Urban D, Chevance A, Moulin G. Impact des plans ÉcoAntibio sur l'usage des antibiotiques en pratique rurale. *Le point vétérinaire*, éditeur. 2020;10.
137. Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale. Surveillance des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2020. 2021 oct.
138. Agence Européenne du Médicament. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. 2021 p. 130.
139. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. 2020 nov.
140. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Inventaire des *Salmonella* d'origine non humaine. 2019 mai.
141. Odoi A, Samuels R, Carter CN, Smith J. Antibiotic prescription practices and opinions regarding antimicrobial resistance among veterinarians in Kentucky, USA. *PloS One.* 2021;16(4):e0249653.
142. Singleton DA, Rayner A, Brant B, Smyth S, Noble PJM, Radford AD, et al. A randomised controlled trial to reduce highest priority critically important antimicrobial prescription in companion animals. *Nat Commun.* 11 mars 2021;12(1):1593.
143. Organisation mondiale de la Santé, Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture. Code of practice to minimize and contain foodborne antimicrobial resistance. 2005.
144. QualitéVet. Guide De Bonnes Pratiques du Médicament Vétérinaire [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://www.gbpmv.fr/#/>

145. Société nationale des groupements techniques vétérinaires. Guide de bonnes pratiques de l'antibiothérapie vétérinaire. 25 sept 2009;17.
146. The british veterinary poultry association. Guidelines - Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance [Internet]. 2018 juin. Disponible sur: <https://www.ruma.org.uk/antimicrobials/guidelines/>
147. Association vétérinaire équine française. Fiches Antibio-Pratiques Equines [Internet]. AVEF ANTIBIO. 2018. Disponible sur: <https://www.avefantibio.com/fiches-antibio-pratiques>
148. Association Française des Vétérinaires pour les Animaux de Compagnie. Guide de bonnes pratiques, fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques Filière Animaux de Compagnie. 2017 févr.
149. Société nationale des groupements techniques vétérinaires. AntiBio.ref [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.antibio-ref.fr/#/>
150. Ministre des solidarités et de la santé. Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2 [Internet]. Code de Santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291325>
151. Toni T. L'antibiorésistance : des mesures de lutte aux outils diagnostiques, tout ce que le vétérinaire praticien doit savoir. 2020.
152. Şahan Yapicier Ö, Sababoglu E, Ozturk D, Turutoglu H, Pehlivanoglu F, Kaya M. Lancefield classification and antimicrobial resistance of hemolytic streptococci isolated from bovine mastitis. *Vet Ital.* 11 mai 2021;57(1):41-7.
153. Gunn-Moore DA. Feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* avr 2003;5(2):133-8.
154. Kitvia. Tests de diagnostics et analyseurs vétérinaires [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.kitvia.com>
155. Ministère du travail, des relations sociales, de la famille et de la solidarité, Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Arrêté du 6 mars 2008 relatif aux bonnes pratiques de préparation des autovaccins à usage vétérinaire. Code de Santé publique mars 6, 2008.
156. Agence Européenne du Médicament. Catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire pour une utilisation prudente et responsable. 2019 déc.
157. Haute Autorité de Santé. Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme. 2016 mars.
158. Girard-Thernier C. Les β -lactames [Internet]. 2013. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/lactame_web.html
159. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Spectres d'activité antimicrobienne. 2005.
160. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes

161. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique, les infections génitales hautes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.
162. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM, Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), et al. Prise en charge des infections intraabdominales. In 2015. p. 117-30.
163. Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires. *Med'Vet* [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.med-vet.fr/>
164. Singleton DA, Sánchez-Vizcaíno F, Dawson S, Jones PH, Noble PJM, Pinchbeck GL, et al. Patterns of antimicrobial agent prescription in a sentinel population of canine and feline veterinary practices in the United Kingdom. *Vet J Lond Engl* 1997. juin 2017;224:18-24.
165. Leone M. Pneumonies associées aux soins de réanimation. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Société de Réanimation de Langue Française, éditeurs. *Anesth Réanimation.* sept 2018;4(5):421-41.
166. Infections ostéo-articulaires (IOA) de l'adulte et de l'enfant. In: *Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie.* 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
167. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : état des lieux et propositions. 2010 déc.
168. Tattevin P. Ce qu'il faut retenir des recommandations endocardites 2015. 2015.
169. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Bernady A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir.* avr 2017;34(4):282-322.
170. Haute autorité de Santé. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). juin 2018;52.
171. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (patients adultes). 2017.
172. Bourgeois AL. Prise en charge des neutropénies fébriles. 2018 juin 13.
173. Géraldine B, Couderc M. Nouvelles recommandations de la SFR 2020 pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des arthrites septiques. avr 2021;3.
174. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine Mal Infect.* août 2018;48(5):327-58.
175. OMÉDIT Centre-Val de Loire. Céphalosporines orales de 3ème génération. 2016 févr p. 2.
176. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant. In: *Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie.* 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
177. Haute Autorité de Santé. céfépime. 2018 nov.
178. Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. Article R5141-117-2 - - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique mars, 2016. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000032256774/2021-08-26

179. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Avis relatif à la saisine 2015-SA-0118 concernant les antibiotiques critiques pour la santé humaine et animale. 2015 sept.
180. Chidiac C. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). 2015.
181. Kulchavenya E. The best rules for antimicrobial stewardship in urogenital tract infections. *Curr Opin Urol.* nov 2020;30(6):838-44.
182. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit - ADVOCINE [Internet]. 2016 déc. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ADVOCINE+180%2C+180+MG%2FML%2C+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+BOVINS>
183. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit - BAYTRIL [Internet]. 2021 juill. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=BAYTRIL+2%2C+%25+SOLUTION+INJECTABLE>
184. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit - POSATEX.
185. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit - MARBOCYL [Internet]. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=MARBOCYL+P+20+MG>
186. Jolivet-Gougeon A, Mw P. Actualité sur la résistance aux fluoroquinolones. 2011;(14):5.
187. Omnès C. La témocilline: caractéristiques, position dans l'arsenal thérapeutique et étude prospective de tolérance. :93.
188. Haute Autorité de Santé. Negaban. 2015 avr.
189. Société de pathologie infectieuse de langue française. Infections urinaires communautaires de l'adulte - Actualisation: place du u triméthoprim et de la témocilline. 2015 nov.
190. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2018;73(suppl_3):iii2-78.
191. Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale. Résistance aux antibiotiques : de nouveaux éléments concernant la colistine [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9sistance-aux-antibiotiques-de-nouveaux-%C3%A9l%C3%A9ments-concernant-la-colistine>
192. Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale. Avis relatif à la saisine n 2016-SA-0160 concernant l'utilisation de la colistine en médecine vétérinaire. 2016 oct.
193. Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale. Résumé des caractéristiques du produit - COLISTINE [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=COLISTINE+SULFATE+2+000+000+UI%2FML+BUVABLE+VIRBAC>

194. Gay E, Jouy E, Jarrige N, Lupo A, Haenni M, Madec JY. Point d'actualité sur la colistine. (78):2.
195. Université Paris Cité. Études en cours de réalisation, Département Médecine Générale [Internet]. dmgu-paris.fr. 2020 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://dmgu-paris.fr/p/etudes-en-cours-de-realisation>
196. Wang S. Inventaire des programmes de bon usage des antibiotiques en médecine générale en France et à l'étranger. 2014.
197. Sanders P, Bousquet-mélou A, Chauvin C, Toutain PL. Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique. INRA Prod Anim. 2011;24(2):199-204.
198. Gay E. Utilisation des antibiotiques chez les ruminants domestiques en France : résultats d'enquêtes de pratiques auprès d'éleveurs et de vétérinaires. nov 2012;4.
199. Vidaver AK. Uses of Antimicrobials in Plant Agriculture. Clin Infect Dis. juin 2002;34(s3):S107-10.
200. Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. Emerg Infect Dis. déc 2005;11(12):1842-7.
201. Veterinary Medicine and Human Health By Calvin W. Schwabe. J Small Anim Pract. févr 1970;11(2):149-149.
202. Charm El-Cheik. 6e Conférence ministérielle internationale sur la grippe aviaire et la pandémie de grippe 25-26 octobre 1008 Vision du futur. Charm El-Cheik Gouvernement d'Égypte Solidarité, justice et équité universelles. In 2008.
203. Overton K, Fortané N, Broom A, Raymond S, Gradmann C, Orubu ESF, et al. Waves of attention: patterns and themes of international antimicrobial resistance reports, 1945-2020. BMJ Glob Health. nov 2021;6(11):e006909.
204. Das B, Chaudhuri S, Srivastava R, Nair GB, Ramamurthy T. Fostering research into antimicrobial resistance in India. BMJ. 6 sept 2017;358:j3535.
205. Rolfe R, Kwobah C, Muro F, Ruwanpathirana A, Lyamuya F, Bodinayake C, et al. Barriers to implementing antimicrobial stewardship programs in three low- and middle-income country tertiary care settings: findings from a multi-site qualitative study. Antimicrob Resist Infect Control. 25 mars 2021;10(1):60.
206. Kimera ZI, Mshana SE, Rweyemamu MM, Mboera LEG, Matee MIN. Antimicrobial use and resistance in food-producing animals and the environment: an African perspective. Antimicrob Resist Infect Control. 3 mars 2020;9(1):37.
207. Orubu ESF, Zaman MH, Rahman MT, Wirtz VJ. Veterinary antimicrobial resistance containment in Bangladesh: Evaluating the national action plan and scoping the evidence on implementation. J Glob Antimicrob Resist. juin 2020;21:105-15.
208. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. Lancet Infect Dis. avr 2020;20(4):e51-60.
209. Nielsen TB, Brass EP, Gilbert DN, Bartlett JG, Spellberg B. Sustainable Discovery and Development of Antibiotics — Is a Nonprofit Approach the Future? N Engl J Med. 8 août 2019;381(6):503-5.

210. Masterton RG, Bassetti M, Chastre J, MacDonald AG, Rello J, Seaton RA, et al. Valuing antibiotics: The role of the hospital clinician. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2019;54(1):16-22.
211. Pompeo TD. Étude des prescriptions d'antibiotiques pourvoyeurs de résistances en soins primaires d'après la base de données PRIMEGE PACA. :61.
212. Buckland EL, O'Neill D, Summers J, Mateus A, Church D, Redmond L, et al. Characterisation of antimicrobial usage in cats and dogs attending UK primary care companion animal veterinary practices. *Vet Rec*. 12 nov 2016;179(19):489.
213. agreste. Statistique agricole annuelle 2020, Chiffres définitifs. 2021 nov.
214. Nind LS. International trends impacting antimicrobial stewardship in animal health. *Aust Vet J*. sept 2019;97(9):362-4.
215. Hu YJ, Cowling BJ, Fukuda K. What is missing in surveillance for control of antimicrobial resistance? *Lancet Infect Dis*. juin 2018;18(6):597-8.
216. Leonard AFC, Zhang L, Balfour AJ, Garside R, Gaze WH. Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environ Int*. sept 2015;82:92-100.
217. Programme des Nations unies pour l'environnement. *Frontières 2017: Questions émergentes d'ordre environnemental* [Internet]. 2017 oct. Disponible sur: <http://www.unep.org/resources/frontiers-2017-emerging-issues-environmental-concern>
218. Haut conseil de la Santé publique. Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion. 2010 mai.
219. Carr AL, Daley MJ, Givens Merkel K, Rose DT. Clinical Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Screening for Antimicrobial Stewardship: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. déc 2018;38(12):1216-28.
220. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med*. oct 2017;43(10):1464-75.
221. Chambliss AB. Embracing Procalcitonin for Antimicrobial Stewardship. *J Appl Lab Med*. janv 2019;3(4):712-5.
222. Kamenshchikova A, Wolffs PFG, Hoebe CJPA, Horstman K. Transdisciplinary work against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. mai 2020;20(5):526-7.
223. Alividza V, Mariano V, Ahmad R, Charani E, Rawson TM, Holmes AH, et al. Investigating the impact of poverty on colonization and infection with drug-resistant organisms in humans: a systematic review. *Infect Dis Poverty*. 17 août 2018;7(1):76.
224. Ochoa G, Christie LA, Brownlee AE, Hoyle A. Multi-objective evolutionary design of antibiotic treatments. *Artif Intell Med*. janv 2020;102:101759.

Recommandations croisées d'utilisation des antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire : une première revue de la littérature.

Victor LE ROUX (2022)

Introduction

L'antibiorésistance pourrait devenir d'ici 2050 une des premières causes de mortalité avec 10 millions de morts dans le monde. Ce phénomène concerne les humains mais également les animaux et l'environnement. L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux des politiques de sauvegarde des antibiotiques critiques en médecine générale et en médecine vétérinaire.

Méthode

Une revue systématique de la littérature a été réalisée, entre le 1er janvier et le 22 août 2022, à partir des bases de données Pubmed-Medline, The Cochrane Library et CISMef. Les articles ont été sélectionnés selon les critères PRISMA.

Résultats

1108 références ont été identifiées et 114 articles ont été inclus dans l'analyse finale : 92 articles concernent la médecine humaine, 11 concernaient la médecine vétérinaire et 11 étaient transdisciplinaires. D'autres références étaient issues des bibliographies des articles inclus et de la littérature grise. Les recommandations d'usage des antibiotiques critiques étaient cohérentes entre les différentes disciplines. Ils sont utilisés en deuxième ou troisième intention et souvent conditionnés par un diagnostic microbiologique. Leur sauvegarde nécessite une communication auprès des professionnels de santé et du public afin de changer les comportements. La mise en place de réseaux de surveillances des antibiotiques et des résistances sont également essentiels. C'est une politique globale dite « One health » dont les résultats sont visibles majoritairement dans les pays avec des revenus suffisant pour établir ces politiques.

Conclusion

Cette étude synthétise de manière originale les recommandations des antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire. L'implantation de plans nationaux dans tous les secteurs dans tous les pays notamment les pays les plus pauvres est un élément essentiel. Cela demande une coopération internationale à tous les niveaux de la société.

L'antibiorésistance est le résultat d'une interdépendance entre le monde humain, animal et environnemental. La gouvernance interdisciplinaire de cette lutte demeure difficile à mettre en place mais reste nécessaire voire vitale.

Mots clés :

Une seule santé - Résistance bactérienne aux médicaments - Gestion responsable des antimicrobiens - Environnement

Introduction

By 2050, antibiotic resistance could become one of the leading causes of death with 10 million deaths worldwide. This phenomenon concerns humans but also animals and the environment. The objective of this study was to carry out an inventory of safeguard policies for critical antibiotics in general medicine and veterinary medicine.

Method

A systematic review of the literature was carried out between January 1 and August 22, 2022, using the Pubmed-Medline, The Cochrane Library and CISMef databases. The articles were selected according to the PRISMA criteria.

Results

1108 references were identified and 114 articles were included in the final analysis: 92 articles concerned human medicine, 11 concerned veterinary medicine and 11 were transdisciplinary. Other references were taken from the bibliographies of the included articles and from the gray literature. Recommendations for the use of critical antibiotics were consistent between the different disciplines. They are used in second or third intention and often conditioned by a microbiological diagnosis. Safeguarding them requires communication with health professionals and the public in order to change behavior. The establishment of networks for monitoring antibiotics and resistance are also essential. It is a global policy called "One health" whose results are visible mainly in countries with sufficient income to establish these policies.

Conclusion

This study synthesizes in an original way the recommendations of critical antibiotics in human and veterinary medicine. The implementation of national plans in all sectors in all countries, especially the poorest countries, is an essential element. This requires international cooperation at all levels of society.

Antibiotic resistance is the result of an interdependence between the human, animal and environmental world. The interdisciplinary governance of this fight remains difficult to put in place but remains necessary and even vital.

Key words:

One health - Drug Resistance, Microbial - Antimicrobial Stewardship - Environment

