



**HAL**  
open science

# Réglementation vétérinaire des antibiotiques : lutte contre l'antibiorésistance et impact sur la santé humaine

Charlotte Patat

► **To cite this version:**

Charlotte Patat. Réglementation vétérinaire des antibiotiques : lutte contre l'antibiorésistance et impact sur la santé humaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04517314

**HAL Id: dumas-04517314**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04517314>**

Submitted on 22 Mar 2024

**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.

**UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**  
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

---

ANNÉE 2023

N°

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**PATAT Charlotte**

**Née le 25/04/1997 à Reims (51)**

présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2023

**RÉGLEMENTATION VÉTÉRINAIRE DES ANTIBIOTIQUES :  
LUTTE CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE ET IMPACT SUR  
LA SANTÉ HUMAINE**

**JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. DUKIC Sylvain  
Assesseur(s) : M. GERARD Stéphane  
Mme DRIANT Florine

**UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**  
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

---

ANNÉE 2023

N°

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**PATAT Charlotte**

**Née le 25/04/1997 à Reims (51)**

présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2023

**RÉGLEMENTATION VÉTÉRINAIRE DES ANTIBIOTIQUES :  
LUTTE CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE ET IMPACT SUR  
LA SANTÉ HUMAINE**

**JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. DUKIC Sylvain  
Assesseur(s) : M. GERARD Stéphane  
Mme DRIANT Florine

## 2023-2024

M. R. LE NAOUR .....	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE .....	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC .....	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT .....	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. A. BELJEBBAR .....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE .....	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT .....	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC.....	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS .....	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF .....	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
M. S. GERARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. D. GUILLAUME .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH.....	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET .....	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD .....	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR .....	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT .....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI .....	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT .....	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO	BOTANIQUE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

MME M-C. ANDRY.....	PHARMACIE GALENIQUE
---------------------	---------------------

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

M. A. ALABDULMAGID.....	BOTANIQUE
MME H. BERBER.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET .....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT.....	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN .....	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN .....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY .....	TOXICOLOGIE
M. C. GOBINET .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS.....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIUED .....	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-P. MARTINET .....	PARASITOLOGIE
MME H. MARTY.....	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT .....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE.....	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY .....	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY .....	BIOCHIMIE

### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES (suite)**

MME E. SERRUROT-MILLEROT..... TOXICOLOGIE  
MME A. TRUSSARDI-RENIER ..... BIOLOGIE CELLULAIRE

### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES ÉMÉRITES**

M. H. FERTE ..... PARASITOLOGIE

### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER**

M. F. SLIMANO..... PHARMACOLOGIE  
MME C. TOURNOIS-HIRZEL ..... HEMATOLOGIE

### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

M. N. MATHOT..... PHARMACIE OFFICINALE

### **ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

MME J. CLARENNE..... PHARMACIE CLINIQUE  
MME C. KONECKI..... PHARMACOLOGIE

### **ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ**

MME S. UMARJIKAR..... ANGLAIS  
M. F. RANDRIANAMBININTSOA..... PARASITOLOGIE

### **ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

MME A. AL ASSAAD..... CHIMIE ANALYTIQUE  
MME L. AUGENDRE..... PHYSIOLOGIE  
M. J. CORDONNIER..... PHARMACOGNOSIE  
MME. N. SERHAL ..... PHARMACIE GALENIQUE  
MME L. THORAVAL ..... IMMUNOLOGIE

### **ADMINISTRATION**

MME V. BRULE PINTAUX..... CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS  
MME O. DUFOSSÉ..... CHEF DU SERVICE SCOLARITE  
MME A. DE OLIVEIRA..... ACCUEIL SCOLARITE  
MME V. GRZESKOWIAK ..... SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE  
MME E. KREMER..... CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE  
M. E. DELARBRE–MATHE..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
M. A. FRIHA ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME K. HACHIN ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME S. LINDOR ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME S. VAYEUR..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

À Monsieur **DUKIC Sylvain**, Président du Jury et Directeur de thèse

*Vice-Doyen de l'UFR pharmacie de Reims*

*Professeur en pharmacologie et toxicologie*

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci également d'avoir accepté de prendre la direction de celle-ci et d'avoir orienté mon travail.

Je tenais à vous remercier pour l'enseignement de qualité que vous m'avez dispensé lors de mes 6 années d'études à la Faculté de Reims.

Les cours de pharmacologie et de toxicologie étaient un réel plaisir, merci pour votre gentillesse.

À Monsieur **GERARD Stéphane**, assesseur

*Professeur de Chimie-thérapeutique*

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres du jury de ma thèse.

Je vous remercie pour les enseignements dispensés et je garderai en mémoire votre gentillesse lors des travaux pratiques de chimie-thérapeutique.

À Madame **DRIANT Florine**, assesseur

*Docteur en pharmacie*

*Directrice associée accès au marché Immunologie Europe*

Bien que cela soit une évidence pour moi, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Un grand merci pour tout ce que tu as pu m'apprendre lors de ma première année commune aux études santé, et de m'avoir orientée dans mes choix en industrie pharmaceutique.

Tu as grandement contribué à la pharmacienne que je suis à présent.



À **mes parents**, je ne vous remercierai jamais assez pour le soutien que vous m'avez apporté durant ces années d'études pas toujours faciles, mais aussi de m'avoir supporté pendant le concours et les périodes de révisions. Un grand merci pour avoir veillé à ce que je ne manque de rien pendant ces années pharma.

À **mon frère et ma sœur**, merci pour votre patience et votre disponibilité. Vous avez toujours su me recentrer sur les choses essentielles de la vie et me pousser vers le haut. Je vous aime très fort.

À **mes tantes, oncles, cousines et cousins**, merci pour ces bons moments passés à vos côtés et surtout les karaokés de Noël qui m'ont permis d'oublier le temps d'une soirée que les partielles avaient lieu quelques jours après.

À **Thibaut**, merci de m'avoir accompagné sur mes dernières années d'études remplies de péripéties. Un grand merci pour ta patience (et surtout les bons petits plats) lors des soirées révisions, mon stage ou encore mon année de Master. Tout simplement, merci de faire partie de ma vie.

À **mes amies** : Lucie, Juliette, Pauline, Myrtille, Perrine, merci d'être toujours présentes depuis de longues années, vous êtes les meilleures.

À **mes ami(e)s de la fac et binôme de TP** : Adèle, Sacha, Césarine, Anastasia, Clément, Aude, Juliette, Johanna, je suis très heureuse d'avoir passé ces années d'études à vos côtés. Merci pour les pots pharma, pour les travaux pratiques pas toujours glorieux et pour nos grosses remises en question la veille des partielles.

À **ma belle-famille rémoise et franc-comtoise**, merci pour votre soutien.

À **mes collègues, professeurs**, et toutes les personnes que j'ai pu rencontrer grâce aux études de pharmacie. Merci pour votre apprentissage et vos conseils qui m'ont permis de grandir et de m'épanouir dans ce métier.

À **Lou et Romy**, on vous attend pour la relève !

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas l'UFR de Pharmacie de Reims.

# INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des médicaments indispensables à la santé humaine et vétérinaire. Ils ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20ème siècle. Aujourd'hui leur efficacité se voit défiée par une utilisation trop importante, répétée et parfois non justifiée, pour pallier aux nombreuses maladies humaines et vétérinaires. Notre pays fait partie des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques en ville. On estime que la multi résistance est responsable de 158 000 infections par an causant 12 500 décès. En France, le coût annuel de l'antibiorésistance est estimé à 290 millions d'euros par an. (1)

Malheureusement cela ne s'arrête pas là. En effet, les animaux d'élevage ingèrent au moins autant d'antibiotiques que nous, êtres humains. Leur utilisation intensive en milieu rural, principalement dans le monde agricole, est aussi responsable de l'apparition de bactéries développant des résistances.

L'antibiorésistance entraîne des difficultés de traitement pour des infections autrefois sans gravité et peut mener à des situations **d'impasse thérapeutique** (1). Le mésusage et la surconsommation des antibiotiques, provoquant la diffusion des antibiotiques et des bactéries résistantes dans l'environnement, requièrent la mise en place de mesures visant à prévenir l'apparition des résistances multifactorielles avec des leviers d'action multiples.

Faisant désormais partie de notre quotidien, ce phénomène global constitue l'une des préoccupations majeures à l'échelle planétaire. La situation future pourrait s'aggraver en cas d'accélération de l'émergence de résistances ayant pour conséquence l'utilisation de molécules à spectre large, générant elles-mêmes plus de résistances (cercle vicieux) et en l'absence d'un développement suffisant de nouveaux antibiotiques.

*« Alors que nous rassemblons davantage de données, nous constatons de façon évidente et plus inquiétante à quelle vitesse nous perdons des médicaments antimicrobiens essentiels partout dans le monde »*

**Communiqué de presse OMS – 1er juin 2020 (2)**

Ce défi de **santé publique** nécessite une prise de conscience accrue et une action urgente. Compte tenu du nombre d'acteurs impliqués, il est devenu nécessaire de prendre en compte une approche globale du domaine vétérinaire et de la médecine humaine.

Si aucune mesure n'est prise à l'échelle mondiale pour lutter contre l'antibiorésistance, il est estimé que : les maladies résistantes aux médicaments pourraient être responsables de 10 millions de décès chaque année d'ici à 2050 et causer des dommages économiques aussi catastrophiques que la crise financière mondiale de 2008-2009. (3)

L'antibiorésistance sera alors la première cause mondiale de mortalité, bien devant les cancers. (4)

Dans un premier temps, nous allons voir comment nous sommes passés d'un médicament : l'antibiotique, à un fléau mondial : l'antibiorésistance.

Puis dans un second temps, l'impact que peut avoir l'antibiorésistance sur la santé humaine et animale, entraînant des impasses thérapeutiques problématiques.

Enfin, nous parlerons des moyens mis en œuvre pour limiter les résistances par la mise en place d'un environnement réglementaire.

# I. De l'antibiotique à l'antibiorésistance

## 1. Les antibiotiques

Avant de parler d'antibiorésistance, il faut définir ce qu'est un antibiotique. Si nous reprenons l'étymologie de ce mot, il vient du grec, anti (contre) et biôtikos (qui concerne la vie) soit "contre la vie". (5)

Il existe de nombreux types d'antibiotiques : antibactériens, antiviraux, antifongiques et antiparasitaires.

- Antibactérien (du latin *anti* : « contre » et *bacteria* : « bactérie »). Par abus de langage, on associe le terme antibactérien à antibiotique.

Les antibiotiques sont des substances actives qui détruisent ou inhibent la croissance des bactéries. Depuis des millénaires, la nature est une source de produits médicinaux qui regorge de nombreuses substances actives utiles ayant été développées à partir de sources végétales.(6)

Au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, la découverte des pénicillines a été le point de départ de la découverte de médicaments d'origine microbienne. Leur découverte a considérablement révolutionné la médecine. En 1897, E. Duchenne est le premier biologiste à mentionner l'antagonisme entre les moisissures et les bactéries. (7)

C'est en 1928, des années plus tard que le hasard entraîna Fleming à découvrir des zones d'inhibition dans des cultures de staphylocoques dorés en contact avec un champignon. Cette moisissure est un *Penicillium notatum*. Il appellera la substance sécrétée par ce champignon, la pénicilline. (7)

Tombée dans l'oubli jusqu'en 1940, cette découverte refait surface grâce à l'obtention de pénicilline purifiée et isolée. En 1941, la redécouverte de la pénicilline rend possible le traitement des premiers cas de septicémie staphylococcique. Depuis les années 1943, elle a été très largement utilisée en médecine militaire, contribuant à sauver des milliers de vies.

De 1940 à 1970, des dizaines de millions de micro-organismes du sol ont été découverts, nous sommes dans l'âge **d'or du criblage** des produits naturels microbiens. Cet effort considérable a permis de fournir la grande majorité des antibiotiques (métabolites microbiens) connus jusqu'à aujourd'hui. Ces substances comprennent des thérapeutiques antibactériennes largement prescrites de nos jours, comme **l'érythromycine, la streptomycine, la tétracycline, la vancomycine** et des médicaments chimio thérapeutiques comme la **doxorubicine**. Quatre-

vingt-dix pour cent de tous les antibiotiques utilisés dans les cliniques aujourd'hui sont dérivés de micro-organismes. (8)

La découverte de la pénicilline a ouvert la voie à l'émergence de nombreux autres antibiotiques et a constitué une avancée majeure en médecine (Figure 1). En effet, les infections bactériennes étaient autrefois la principale cause de décès. La découverte des antibiotiques a guéri de nombreuses maladies mortelles, notamment la tuberculose, la pneumonie et la syphilis, et a considérablement augmenté l'espérance de vie moyenne. (9)



Figure 1- Frise chronologique de la découverte des antibiotiques (10)

### **Mécanisme d'action des antibiotiques :**

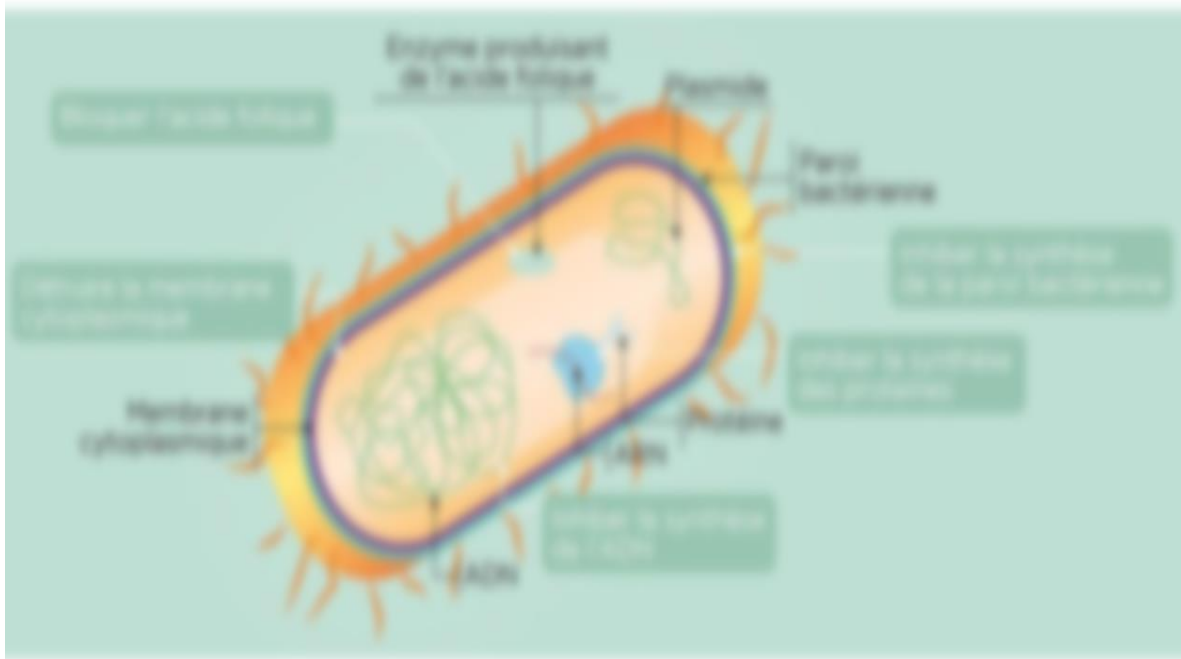
Le but principal d'un antibiotique est de **perturber les mécanismes essentiels** de la vie cellulaire de la bactérie comme :

- **La réplication**
- **La transcription**



- **La traduction**
- **La synthèse de la paroi**
- **Etc.**

Ce qui limitera la croissance bactérienne avec un effet bactériostatique, ou tuera les bactéries avec un effet bactéricide. Comme les cibles moléculaires (*figure 2*) des antibiotiques sont présentes uniquement chez les bactéries, ces substances n'interfèrent pas avec la vie des cellules



eucaryotes et n'ont pas d'effet sur les virus. (11)

*Figure 2 - Les différents modes d'action des antibiotiques (12)*

**La paroi bactérienne** composée de peptidoglycane, est la première cible des antibiotiques. C'est un constituant indispensable de la bactérie. Elle est en remaniement constant et résulte d'un équilibre dynamique fragile entre l'activité de synthèse par les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) et l'hydrolyse par les autolysines. Les  $\beta$ -lactamines (pénicillines, céphalosporines) forment une famille d'antibiotiques caractérisée par la présence d'un noyau  $\beta$ -lactame. Ces molécules sont capables de se lier aux PLP par liaison covalente et d'inhiber leur activité. L'équilibre entre lyse et synthèse du peptidoglycane est alors rompu, les bactéries deviennent incapables de résister à la pression osmotique exercée sur leur membrane plasmique et meurent par lyse osmotique. (13)

**L'inhibition de la synthèse protéique** constitue la deuxième cible des antibiotiques. Les aminosides (amikacine, gentamicine) se fixent à l'ARN ribosomal 16S (sous-unité 30S du ribosome) et altèrent la synthèse protéique. Les erreurs de lecture donnent alors des protéines anormales qui seront intégrées à la membrane cytoplasmique. L'intégrité membranaire de la bactérie sera alors altérée. (13)

La troisième cible des antibiotiques est **l'inhibition de la réplication de l'ADN**. Lors de celle-ci, l'ADN gyrase crée des coupures dans le double brin d'ADN. Ces coupures transitoires sont suivies d'un recollage des deux brins par la gyrase. L'activité des quinolones (ofloxacine) est expliquée par la formation d'un complexe ternaire irréversible quinolone-ADN-gyrase. Le fonctionnement de l'enzyme est alors altéré et la coupure de l'ADN n'est pas réparée aboutissant à la mort cellulaire. (13)

Il existe d'autres cibles des antibiotiques comme **la dépolarisation de la membrane plasmique** par les glycolipopeptides cycliques. Le mécanisme d'action implique la liaison (en présence du cofacteur calcium) aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et aboutissant à une diminution rapide de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN. Le résultat est la mort de la cellule bactérienne. Exemple du mécanisme d'action de la daptomycine. (14)

**L'inhibition du métabolisme des folates** par les sulfamides est également un mécanisme d'action des antibiotiques. Les sulfamides et le triméthoprime bloquent à des étapes successives la synthèse des folates et inhibent ainsi les voies métaboliques qui en dépendent. La production d'ADN, d'ARN et de protéines va ainsi être touchée. L'association d'un sulfamide et du TMP permet d'obtenir une synergie marquée grâce à une inhibition séquentielle de la synthèse des folates. (15)

## 1.1.L'antibiorésistance

Le ralentissement de la filière de découverte des antibiotiques et la propagation incontrôlée des agents pathogènes résistants sont le départ d'une crise de résistance aux antimicrobiens. (16)

Cela fait 30 ans que les méthodes traditionnelles de criblage des isolats environnementaux ou de bibliothèques de composés n'ont pas produit de nouveau médicament. La découverte d'antibiotiques est particulièrement compliquée en raison d'une barrière de pénétration très restrictive et d'autres mécanismes qui permettent aux bactéries de survivre en présence de composés toxiques.

Peu après la découverte de la pénicilline, les premiers signes de résistance aux antibiotiques sont apparus. En 1940, “Abraham et Chain ont signalé qu'une souche d'*E. coli* était capable de produire de la pénicillinase et donc d'inactiver la pénicilline.” (17)

Ensuite, en 1945, “Fleming a présagé que la forte demande d'antibiotiques de la part de la population entraînerait un usage à outrance, ce qui est finalement devenu réalité ...” (17) À peine l'action révolutionnaire de la pénicilline est-elle apparue, que l'antibiotique a commencé à être utilisé de manière excessive. Cette surconsommation est le point de départ d'une pression sélective entraînant l'émergence rapide des souches résistantes à la pénicilline. La découverte de chaque nouvelle génération d'antibiotiques a rapidement suivi la même voie. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré l'association entre l'utilisation d'antibiotiques et l'émergence de la résistance. (18) (19)

En 2001, la surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens (ESVAC) qui a pour but de détecter une utilisation inappropriée des antibiotiques et de fixer des objectifs d'amélioration, a documenté les variations de la résistance aux antimicrobiens (RAM) chez certaines bactéries, et a trouvé un lien clair entre la résistance et l'utilisation d'antimicrobiens dans les pays européens. (20) Notamment pour *S. pneumoniae*, pour lequel des taux plus élevés de résistance aux antibiotiques ont été trouvés dans des pays comme la France, l'Espagne, le Portugal et la Slovaquie, où les antibiotiques sont consommés en plus grandes quantités par rapport au reste de l'Europe. (21)

### 1.1.1. Les mécanismes de l'antibiorésistance

La résistance d'une bactérie peut être **naturelle ou intrinsèque**. Elle concerne toutes les souches d'un genre ou d'une espèce et permet de déterminer le phénotype sauvage qui

provoque la résistance. Cette résistance est alors portée par un chromosome bactérien et appartient au patrimoine génétique de la bactérie. Elle se transmet **verticalement** lors de la division cellulaire. (22)

La résistance d'une bactérie peut également être **acquise**. Elle est alors retrouvée dans une proportion plus ou moins importante des souches d'une espèce et est variable dans le temps. Dans ce cas, la transmission est **verticale ou horizontale** (entre bactéries *via* des éléments génétiques mobiles). (22)

Les résistances posant de nombreux problèmes thérapeutiques sont apparues après la mise sur le marché des antibiotiques. Cela est dû à un **phénomène de sélection** qui se produit non seulement en médecine humaine, mais aussi dans les domaines vétérinaires et agricoles. (23)

La fréquence élevée des bactéries résistantes s'explique par la grande plasticité du génome bactérien et peut être le résultat : (24)

- De mutations chromosomiques : mutation du patrimoine génétique de la bactérie. C'est un phénomène rare de l'ordre d'une bactérie sur un milliard.
- D'une résistance extra-chromosomique : plus fréquemment l'acquisition d'éléments génétiques mobiles externes porteurs de gènes de résistance comme les plasmides, les transposons et les intégrons, retrouvés dans plus de 80% des cas de mutation.

Les voies d'acquisition des éléments génétiques mobiles sont de plusieurs types : transformation bactérienne, transduction par bactériophages ou conjugaison bactérienne pour le transfert de plasmides.

Contrairement à la transduction, la conjugaison n'est pas spécifique d'espèce et est donc très impliquée dans la diffusion de gènes de résistance entre différentes espèces bactériennes notamment au sein des microbiotes. Les bactéries multi-résistantes sont le résultat de l'acquisition de plusieurs gènes de résistances, entraînant une résistance à plusieurs classes d'antibiotiques. (25)

### 1.1.2. Les degrés de résistance

Les bactéries peuvent être classées selon leur degré de résistance. Une bactérie est considérée comme multi-résistante (BMR) si elle est résistante à “au moins un antibiotique appartenant à trois classes différentes”. (26) Par exemple, *E. coli* est résistante à l'amoxicilline (pénicilline), au co-trimoxazole (sulfamide) et à la ciprofloxacine (quinolone), elle est donc dite BMR. Les degrés de résistance les plus élevés sont l'hyper-résistance et la pan-résistance, mais celles-ci sont encore rarement observées (*Tableau I*). (27)

*Tableau I - Différents degrés de résistance des bactéries aux antibiotiques*

Degrés de résistance	Nombre de classes d'AB usuellement utilisés pour une espèce à laquelle la bactérie est résistante
MDR: “Multidrug-resistant” → Multirésistant	Supérieur ou égale à 3 classes
XDR: “Extensively drug-resistant” → Ultra-résistant	Toutes les classes sauf 1 ou 2
PDR: “pandrug-resistant” → Pan-résistant	Toutes les classes

A noter que les BMR ne sont pas forcément plus virulentes que les bactéries dites « sauvages » (sans résistances acquises). Cependant, elles peuvent poser des problèmes thérapeutiques car les options de traitement disponibles sont souvent limitées à quelques substances, quelques voies d'administration (par exemple : uniquement par voie parentérale), et ont plus d'effets secondaires que les antibiotiques habituels.

### 1.1.3. Mécanismes de résistances aux antibiotiques

Il existe **quatre** principaux mécanismes de résistance :

- **L'imperméabilité bactérienne** est le premier mécanisme. Elle est la cause de résistance naturelle des bacilles à Gram négatif aux glycopeptides type vancomycine (molécules de grande taille n'entrant pas dans les porines de la membrane externe de

ces bactéries). L'imperméabilité est également impliquée dans la résistance acquise des bactéries comme celle de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème par perte de la porine D2 de la membrane externe, voie d'entrée de l'antibiotique. (28)

- **La modification de la cible** de l'antibiotique engendre une diminution d'activité de celui-ci. Par exemple, la résistance acquise de *Staphylococcus aureus* (pathogène humain assez répandu) à la méticilline. La bactérie a acquis une nouvelle PLP : la PLP2A. Celle-ci a très peu d'affinité pour les  $\beta$ -lactamines. La PLP2a est codée par un gène : le gène *MecA*, inclus dans un élément génétique mobile intégré dans le chromosome et appelé en anglais *staphylococcal cassette chromosome mec* ou SCCmec. Cette mobilité génétique confère à ce gène une bonne capacité de résistance. (29)
- **L'inactivation enzymatique de l'antibiotique**, la bactérie acquiert un gène de résistance codant des enzymes nommées  $\beta$ -lactamases et capables d'hydrolyser le noyau  $\beta$ -lactame des  $\beta$ -lactamines, rendant l'antibiotique inactifs. Chez les bacilles à Gram négatif, il existe une grande variété de  $\beta$ -lactamases impliquées dans des résistances naturelles et acquises aux antibiotiques. Quelques années après l'utilisation d'une nouvelle  $\beta$ -lactamine en thérapeutique comme l'amoxicilline, céphalosporines, carbapénèmes, on voit très souvent apparaître la résistance à ces antibiotiques par production de  $\beta$ -lactamases. (30)
- **La présence de systèmes de pompes à efflux** empêche l'accumulation au sein de la cellule de l'antibiotique, ce qui donne une concentration inefficace d'antibiotiques dans la bactérie. Ce mécanisme de résistance est particulièrement impliqué dans les résistances naturelles et acquises de *P. aeruginosa* aux antibiotiques. (31)

Les antibiotiques exercent inévitablement une pression sélective environnementale sur les bactéries. Cette sélection de bactéries résistantes et préexistantes peut avoir lieu en situation pathologique, au sein d'un foyer infecté. Elle peut également se faire en situation physiologique, par exemple au sein du microbiote intestinal, lieu présentant une densité élevée de bactéries (10<sup>14</sup> unités formant des colonies/gramme de selles) et donc une grande diversité d'espèces, propice aux échanges horizontaux de gènes de résistance. (32)

C'est pourquoi, la prise d'un traitement antibiotique, même pour une courte période, aura toujours des conséquences sur nos microbiotes, il ne s'agit **pas de médicaments anodins**.

Dans un monde idéal, il serait nécessaire de passer à **une surveillance en continue** des profils de sensibilité aux antibiotiques et des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) pour mieux orienter nos choix des traitements et obtenir plus de fiabilité, en particulier pour le traitement des patients critiques. Personnaliser un traitement représente un énorme intérêt pour lutter contre l'antibiorésistance et en particulier pour les patients critiques.

### **Que représente la concentration minimale inhibitrice ou CMI ?**

C'est la plus petite concentration d'antibiotique inhibant la pousse bactérienne visible après 18 heures de culture à 35 °C. Elle mesure l'effet bactériostatique d'un antibiotique sur une bactérie. Il existe une "limite" la CPM (concentration de prévention des mutants résistants), au-dessus de laquelle même les bactéries résistantes à l'antibiotique sont tuées. En effet, l'antibiorésistance n'est jamais absolue. Au-delà d'une certaine concentration seuil en antibiotique, les mécanismes permettant la résistance à l'antibiotique sont saturés et même les bactéries dites « résistantes » meurent. (33)

### **La détermination de la CMI facilite le choix d'une antibiothérapie, en tenant compte du contexte clinique.**

- Si la CMI est faible (inférieure au seuil de sensibilité), on peut considérer que l'antibiotique est **efficace** et qu'il constitue donc un choix thérapeutique adapté à la pathologie.
- Si la CMI est élevée (supérieure au seuil de sensibilité, intermédiaire ou résistante), on peut considérer que l'efficacité thérapeutique de l'antibiotique peut **être limitée**, voire nulle.

Ce processus, de plus en plus utilisé en médecine humaine, fait aussi son apparition en médecine vétérinaire. Le concept "une seule santé" (dont nous parlerons plus tard) a mis également en avant l'impact des traitements vétérinaires sur la santé humaine. Le but est de personnaliser les traitements et d'optimiser les prescriptions et posologies pour traiter de la meilleure des façons

l'infection bactérienne. Des systèmes ont été développés par les industriels pour déterminer le bon antibiotique, au bon moment, à la bonne dose et pendant la bonne durée.

Exemple de la mammite chez les bovins :

**Mastatest** est un outil de diagnostic bactérien proposé aux éleveurs en lien avec une clinique vétérinaire. Il permet d'identifier les bactéries responsables des mammites cliniques chez les vaches laitières et de déterminer la sensibilité de ces souches bactériennes vis-à-vis des antibiotiques. Ainsi, en utilisant le bon antibiotique, on traite plus rapidement, on diminue les risques d'antibiorésistance, on favorise le bien-être animal et on retrouve des produits de consommation de qualité tout en réduisant l'impact environnemental. (34)

## 1.2.Facteurs favorisant la diffusion des souches résistantes

### 1.2.1. Les principaux facteurs

L'utilisation et la dissémination des antibiotiques, et donc des bactéries résistantes, se fait dans trois secteurs principaux :

- Les élevages
- L'environnement
- La santé humaine

Ces 3 domaines montrent l'importance d'une approche globale « **une seule santé** ». Concept mis en place par l'**Organisation Mondiale de la Santé** dans son plan d'action contre la résistance aux antibiotiques mobilisant une variété d'acteurs.

La principale raison de l'accélération de la résistance aux antibiotiques en est la surconsommation, principalement dans les soins de santé communautaires, qui a augmenté entre 2007 et 2017. Sur la même période, l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux est restée stable et leur utilisation en santé animale a diminué grâce au programme EcoAntibio (voir partie 2), entraînant une baisse des taux de résistance chez les animaux d'élevage. (35)



Nous le savons déjà, la surconsommation ainsi que le mésusage des antibiotiques diminuent fortement l'efficacité des traitements pour les humains et les animaux. Au-delà de ça, cette consommation accrue contribue à diffuser des bactéries résistantes au sein de nos écosystèmes : dans les eaux et les sols. La contamination croisée avec l'environnement est le début d'un long cercle vicieux. En effet, les bactéries résistantes sont susceptibles d'entrer en contact avec tous les êtres vivants. Cela est lié aux multiples interactions entre l'environnement, l'activité humaine et animale. Les antibiotiques sont désormais dans l'eau, le sol ou la nourriture, ce qui augmente encore plus l'impact de l'antibiorésistance. (36)

L'utilisation importante des antibiotiques chez l'Homme et chez l'animal est responsable, pour une part importante, de la contamination des milieux aquatiques. Les eaux peuvent être majoritairement contaminées par les antibiotiques, leurs résidus, les bactéries résistantes ainsi que les gènes de résistance. Ce qui contribue activement au développement de l'antibiorésistance et favorise la transmission inter-espèce.

A Paris, par exemple, l'agglomération rejette dans ses eaux usées entre 40 et 100 mg de bactéries par litre, dont le taux de bactéries résistantes est encore plus important dans les eaux usées provenant des établissements de soins. Le sol est lui-même enrichi en antibiotiques ou en résidus par ces eaux contaminées. Un hectare de sol est capable de renfermer plus d'une tonne et demie de bactéries. (36)

Les animaux sont également acteurs de cette contamination : (37)

- Les eaux usées d'élevage répandues sur le sol, comme le fumier produit directement par les animaux, peuvent également contenir des bactéries résistantes aux antibiotiques ou des résidus d'antibiotiques. Les légumes peuvent donc être indirectement contaminés par des bactéries résistantes provenant des déjections animales utilisées comme engrais.
- Si un animal souffre d'une maladie bactérienne, il doit être traité avec des antibiotiques. Il peut donc être porteur de bactéries résistantes aux antibiotiques. La chaîne de production alimentaire est un excellent moyen de propager des bactéries résistantes ou encore des résidus d'antibiotiques, conduisant à une résistance chez l'Homme. Mais l'inverse est également valable, les humains ont aussi la capacité de transmettre des bactéries résistantes aux animaux, en particulier à leurs animaux de compagnie.
- L'être humain est également responsable de sa propre pollution. Les bactéries résistantes aux antibiotiques transmises par l'Homme *via* les établissements médicaux

tels que les hôpitaux, les cliniques, les centres de santé, etc... peuvent se propager d'un patient à l'autre si les mesures d'hygiène ne sont pas correctement respectées.

L'antibiorésistance ne connaît donc **pas de frontière**.

La réduction drastique de l'utilisation de ces médicaments est devenue essentielle pour respecter ces trois éléments que sont l'élevage, la santé humaine et l'environnement. Mais aussi pour assurer la fonctionnalité et le bon usage dans le temps des antimicrobiens disponibles.

### 1.2.2. La culture de l'antibiotique et l'inégalité d'accès aux antibiotiques

Depuis presque 20 ans, le slogan « *les antibiotiques, c'est pas automatique* » a marqué l'esprit des Français. Il a été instauré par la Sécurité Sociale dans le but de diminuer la consommation d'antibiotiques dans le pays. L'usage d'une antibiothérapie est aujourd'hui de plus en plus réglementé. Il y a quelques années la prise d'antibiotiques se faisait de manière presque systématique et aussi de manière préventive.

**Parce qu'il valait mieux prévenir que guérir au XXème siècle, on s'est rendu compte au XXIème siècle qu'à force de prévenir, on ne pourra plus guérir (figure 3).** (38)



Figure 3 - Campagne de communication Santé publique France sur le bon usage des antibiotiques

L'utilisation excessive d'antibiotiques peut également être corrélée à une prescription et une administration inappropriée de ceux-ci. Une étude menée aux États-Unis a analysé les données des prescriptions d'antibiotiques entre 2010 et 2011, et a montré qu'environ 30 % de ces prescriptions administrées par voie orale étaient inutiles. (39)

Un autre problème fait également son apparition, l'inégalité d'accès aux antibiotiques et les réglementations différentes au sein même de l'Union Européenne (UE). Comme l'a déclaré l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2014, les antibiotiques peuvent être achetés légalement en vente libre dans dix-neuf pays européens, et dans cinq pays, ils peuvent être achetés sur Internet sans ordonnance. (40)

Par conséquent, l'accès facile aux antibiotiques est l'une des principales raisons de l'automédication et de la surconsommation de ces médicaments. L'inégalité d'accès quant à elle contribue aussi inévitablement au problème actuel de la résistance aux antibiotiques.

### **1.2.3. Élevage intensif : consommation de masse, surproduction et environnement**

L'utilisation excessive d'antibiotiques, notamment les traitements à faible dose ou incomplets, est une cause majeure de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, provoquant l'échec des antibiothérapies lorsqu'elles sont le plus nécessaires. Dans les élevages, les médicaments antimicrobiens sont administrés aux animaux non seulement à des fins vétérinaires, en traitement ou en prévention des maladies, mais aussi pour favoriser la croissance chez les animaux en bonne santé. (41)

L'utilisation excessive d'antibiotiques est associée à un risque plus élevé d'infection chez les animaux dans les élevages industriels pour plusieurs raisons :

- Ils vivent dans des cages et espaces clos dans des conditions de surpeuplement provoquant une angoisse chez l'animal
- Leur système immunitaire est affaibli
- Ils sont sevrés très tôt pour augmenter la productivité
- Ils sont souvent utilisés physiologiquement jusqu'à leur limite

C'est pourquoi l'élevage industriel recourt souvent à des traitements préventifs pour compenser les conditions intensives et prévenir le risque élevé de maladie. Aujourd'hui, l'essentiel de la consommation d'antibiotiques se fait dans l'agriculture, représentant entre 63 000 et 240 000 tonnes d'antibiotiques utilisés dans le monde chaque année. (39)

Un rapport de l'OMS de 2013 a montré que les niveaux de résistance de *Campylobacter* à plusieurs antibiotiques sont probablement liés à la consommation de volailles infectées dans de nombreuses régions du monde. (40)

Au-delà d'avoir des conséquences sur la chaîne alimentaire, l'utilisation excessive des antibiotiques au sein des élevages endommage également le microbiome environnemental. Les antibiotiques peuvent pénétrer dans l'environnement non seulement par l'utilisation directe d'agent de conservation des plantes, mais aussi par l'urine et les matières fécales excrétées par les animaux traités avec des antibiotiques. Ainsi, des espèces environnementales non pathogènes ou opportunistes peuvent être exposées à ces traitements et agir comme des réservoirs de gènes de résistance. (40)

#### Exemple d'une étude réalisée en 2022 portant sur la résistance aux antibiotiques au sein d'un élevage bovin : (42)

Le but était de déterminer la prévalence des *Escherichia coli* (*E. coli*) producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), de céphalosporinases (AmpC) et de carbapénémase (CPE) et d'étudier leur distribution dans une exploitation laitière exemplaire.

Dans cette étude, 120 échantillons fécaux ont été prélevés dans une exploitation qui comportait deux sites (de sorte que les jeunes animaux étaient séparés des autres). Les échantillons provenaient de veaux, de jeunes animaux, de génisses reproductrices (inséminées ou gestantes), de vaches en lactation haute et tardive ainsi que de vaches tarées d'une ferme représentative.

Au total, 27 *E. coli* phénotypiquement résistants à la céfotaxime ont été isolés à partir de ces 120 échantillons fécaux par examen bactériologique. Parmi ces échantillons, aucun lien ne pouvait être fait spécifiquement entre eux.

Au sein de ces prélèvements, 15 échantillons ont été prélevés sur des vaches en haute lactation et en fin de lactation, et 20 échantillons sur des vaches tarées. Aucun de ces échantillons ne

présentait de résistance phénotypique au céfotaxime. Etant donné qu'aucune souche d'*E. coli* BLSE/AmpC n'a été isolée chez les animaux adultes, il est peu probable que la colonisation des veaux soit due à un transfert de mère à veau.

Tous les isolats étaient sensibles aux carbapénèmes meropenem et imipenem. Ces résultats ne sont pas surprenants, et plutôt positifs, car l'utilisation des carbapénèmes n'est pas autorisée pour le bétail dans l'UE.

Malgré cette étude, les voies de transmission des *E. coli* multi-résistants au sein des troupeaux de bovins et entre eux ne sont pas bien comprises. L'âge des animaux, la taille du troupeau, l'utilisation d'antibiotiques, l'achat d'animaux dans d'autres fermes, l'hygiène des seaux à tétines pour les veaux allaités sont des facteurs qui peuvent être responsables de la prévalence élevée et de la propagation des BLSE/AmpC-*E. coli* chez les veaux.

Cette étude souligne la nature multifactorielle du problème de la résistance aux antimicrobiens.

### 1.3. Les résistances les plus problématiques de nos jours

Les bactéries résistantes les plus fréquentes :

- Dans les établissements de santé, les bactéries résistantes les plus fréquemment rencontrées sont le Staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) et les entérobactéries, responsables d'infections nosocomiales graves. Elles font l'objet d'un programme de surveillance et de prévention depuis les années 1990. (43)
- En ville, la résistance aux antibiotiques s'observe également, notamment sur les pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*). (44)
- Chez l'animal, les plus résistances les plus courantes sont *Staphylococcus intermedius* (pathogène du chien, furonculoses) et *Staphylococcus hyicus* (pathogène du porc, dermites exsudatives). (45)
- La circulation de gènes transférables conférant une résistance à la colistine est également d'une grande importance en médecine vétérinaire. Cependant, les données de surveillance montrent une baisse globale de la résistance à la colistine chez les souches d'*E. coli* isolées d'infections au fil des années. (46)

Depuis fin 2015, la résistance du gène *mcr-1* est très largement décrite, mais en 2017 d'autres variants (notamment *mcr-3*) ont fait leur apparition, en association avec d'autres gènes de résistance ayant possiblement une origine asiatique." (47)

- Les entérobactéries, productrices de BLSE, sont en augmentation et sont désormais plus fréquentes dans les villes que dans les hôpitaux. Certaines espèces, comme *E. coli* ou *Klebsiella pneumoniae*, ont développé des résistances aux céphalosporines de troisième génération (C3G, antibiotiques de référence pour le traitement de ces espèces bactériennes). (45)

Forcément, ces résistances accumulées dues aux mésusages et à une surconsommation notamment dans le secteur vétérinaire modifient considérablement l'avenir des antibiotiques.

C'est le début d'un cercle vicieux impactant la santé animale et par conséquent la santé humaine.

## II. Impact en santé humaine

## **“UNE INFECTION ÉVITÉE, C’EST UN ANTIBIOTIQUE PRÉSERVE !”**

Slogan Santé Publique France (35)

L'une des principales causes de décès dans le monde pourrait être d'ici quelques années liées à l'antibiorésistance et au manque de traitement capable de guérir les patients d'infections même les plus courantes que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire.

L'utilisation en masse et parfois excessive des antibiotiques a modifié de façon **négative** l'écologie bactérienne et a contribué à faire émerger des résistances.

### **2.1. La place des antibiotiques dans notre société :**

#### **2.1.1. Bilan sur la consommation d'antibiotiques dans le domaine vétérinaire et humain en France :**

D'après Santé Publique France *“95 % des utilisations d'antibiotiques concernent les animaux destinés à la consommation humaine.”* (48)

Afin de fournir une estimation plus précise de l'exposition des animaux aux antibiotiques, la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt a rendu possible le partage de données *via* des déclarations trimestrielles de ventes d'antibiotiques depuis 2018. La collecte de ces données a permis des avancées significatives dans la compréhension de l'utilisation des aliments médicamenteux, dont les antibiotiques (*cf partie 3 - réglementation*). (49)

Articles L. 5141-14-1 et R. 5141-148 à R. 5141-151 du Code de la Santé Publique :

“Le décret n° 2016-1788 du 19 décembre 2016, relatif à la transmission de données de cessions des médicaments utilisés en médecine vétérinaire comportant une ou plusieurs substances



antibiotiques, prévoit une déclaration trimestrielle des fabricants et des distributeurs d'aliments médicamenteux à l'Anses-ANMV." (50)

#### 2.1.1.1. Santé animale :

Le suivi des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire est basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent. Les déclarations incluent une estimation de la répartition des ventes par espèce animale.

Les informations recueillies auprès des laboratoires couvrent 100% des médicaments vétérinaires autorisés et permettent d'estimer à quelles espèces ils ont été prescrits.

Pour évaluer l'exposition des animaux aux antibiotiques, il est donc nécessaire de prendre en compte en particulier, la posologie et la durée d'administration, mais aussi l'évolution de la population animale au cours du temps.

“Animal Level of Exposure to Antimicrobials” ou ALEA estime le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques (*figure 4*). (51)

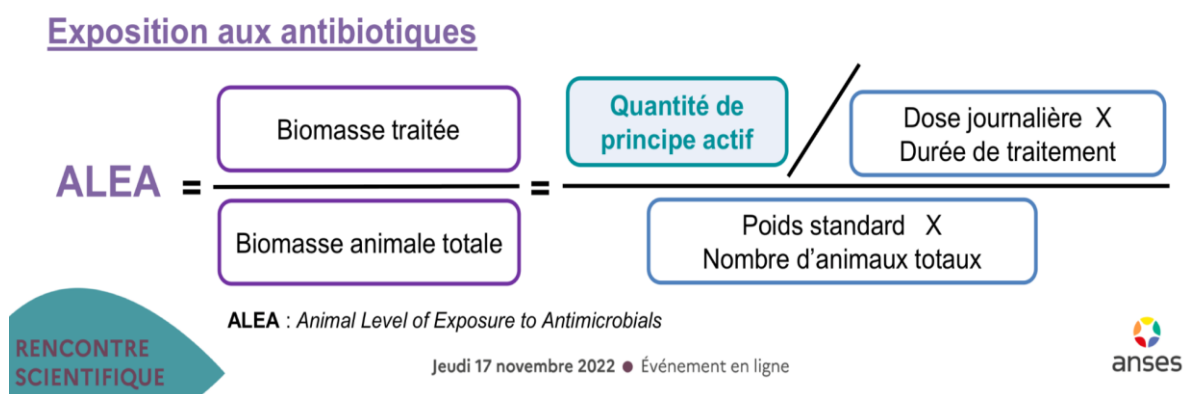


Figure 4 - Calcul scientifique de l'ALEA par l'ANSES (52)

À noter qu'il faut rester critique puisque les volumes de ventes d'antibiotiques seuls ne traduisent pas exactement leur utilisation. En effet, les antibiotiques récents sont plus actifs et nécessitent l'administration de quantités plus faibles de produits.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) publie un rapport fin décembre 2022 présenté lors du congrès de l'AFVAC (association française des vétérinaires pour animaux de compagnie), dans ce bilan nous voyons concrètement que le nombre de traitements par antibiothérapie est en diminution notable depuis plusieurs années. (53)

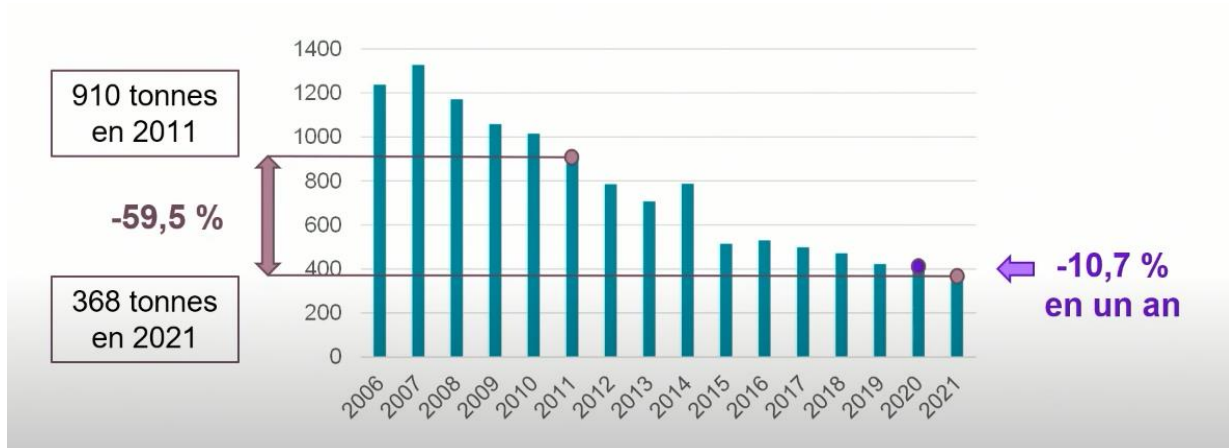


Figure 5 - Quantité d'antibiotiques consommés en France en santé animal par l'ANSES

Moins 10,7% en un an, cette diminution est principalement liée aux nombreuses initiatives mises en place au niveau Européen depuis 2007 (figure 5).

Entre 2006 et 2021, en France, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a baissé de 59,5% (figure 5). (52)

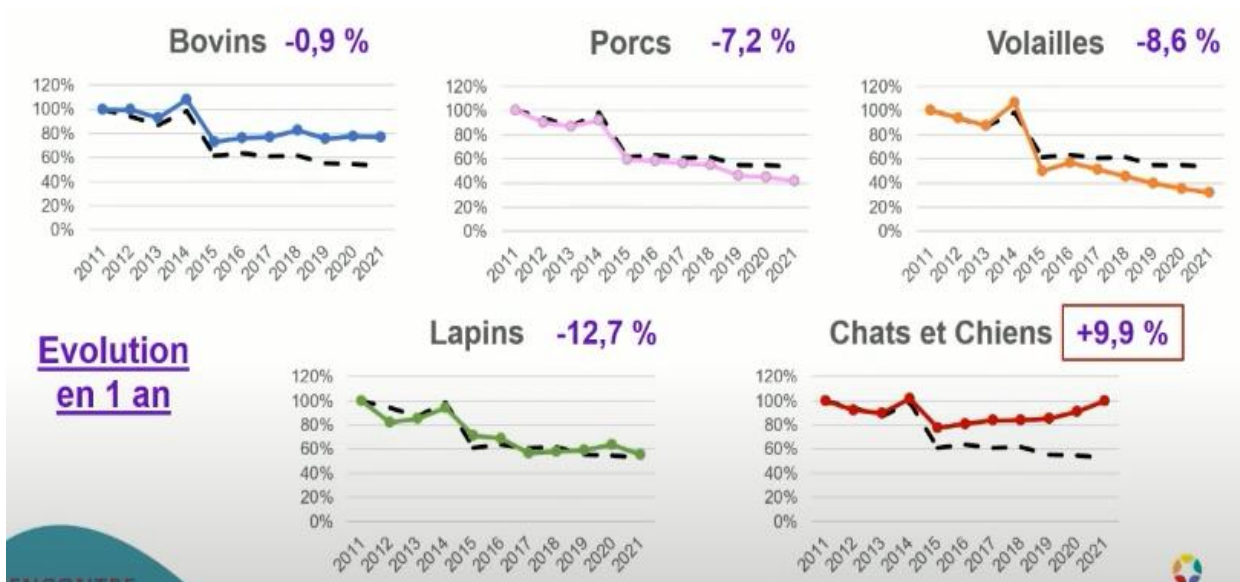


Figure 6 - Évolution de la consommation d'antibiotique espèce par espèce par l'ANSES

De plus, on remarque que cette diminution de l'exposition ne s'arrête pas à une seule espèce puisque des baisses d'exposition ont été observées pour les principales espèces productrices de denrées alimentaires (porcs, bovins, volailles...) (*figure 6*). (52)

À l'inverse, pour ce qui est des chiens et des chats, on observe depuis 2015 une augmentation de la consommation de presque 10%.

### 2.1.1.2. Santé humaine

L'évolution de la consommation d'antibiotiques est possible *via* des dispositifs de surveillance de résistances aux antibiotiques et de la consommation d'antibiotiques. (45)

- Milieu hospitalier :

En 2020, la surveillance des consommations d'antibiotiques pilotée par Santé publique France, rapporte une consommation globale des établissements de santé participants de 286 doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 journées d'hospitalisation. Ce qui représente une augmentation de la consommation globale d'antibiotiques de +2,1% entre 2019 et 2020. (54)

Ce résultat porte sur 1 752 établissements de santé volontaires, représentant environ 80 % des journées d'hospitalisation en France. (55)

#### **La variabilité de consommation diffère selon les secteurs d'activité :**

Le type d'activité clinique a aussi son importance sur la quantité d'antibiotiques consommée. Elle est 2 à 3 fois plus élevée en réanimation et dans les services de maladies infectieuses qu'en médecine ou chirurgie.

“En 2020, respectivement 1 145 et 1 119 doses pour 1 000 journées d'hospitalisation contre 452 et 535 doses pour 1 000 journées d'hospitalisation.” (56)

En effet, les patients hospitalisés dans ces services ont plus souvent besoin d'antibiotiques pour leur traitement.

Dans d'autres services comme en pédiatrie, les doses utilisées pour traiter un enfant sont plus faibles. L'exposition des enfants hospitalisés est forcément sous-estimée.

### **Une différence de consommation selon le type d'antibiotique :**

En 2020, la progression de la consommation de certains antibiotiques a été plus importante que la progression moyenne annuelle des 2 années précédentes : (57)

- Les macrolides (+35 % vs stabilité)
- Les carbapénèmes (+17 % vs stabilité)
- Les antibiotiques à visée anti-staphylocoque résistant à la méticilline (+15 % vs +7 %)
- L'association pipéracilline-tazobactam (+13 % vs +7 % en moyenne chaque année)
- Les céphalosporines de 3e génération (C3G, +10 % vs +0,8 %).

Ces évolutions peuvent être étroitement liées au traitement des patients atteints de COVID-19 pendant cette période et à la fréquence croissante des surinfections par des bactéries multi-résistantes.

- En ville :

### **Une consommation d'antibiotiques plus responsable : (58)**

- La consommation globale des antibiotiques en secteur de ville est estimée en 2020 à 18,1 doses ou 1,82 prescriptions pour 1000 habitants et par jour.
- La consommation augmente avec l'âge chez l'adulte et elle est également plus élevée chez les femmes que chez les hommes (2,1 contre 1,5 prescriptions/1000 hab/j).
- Les antibiotiques les plus consommés en 2020 sont les bêta-lactamines parmi lesquels l'amoxicilline, prescrite en première intention en accord avec les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS).

L'année 2020 reste une année particulière compte-tenu du contexte COVID-19. Il est donc important d'avoir une vision plus large et de prendre du recul, en observant les évolutions de consommation en ville de 2010 à 2020.

- Entre 2010 et 2019, la consommation urbaine d'antibiotiques a connu des baisses régulières et modérées. La consommation d'antibiotiques a fortement diminué en 2020, principalement en raison de l'impact de la pandémie de COVID-19, qui a entraîné un moindre recours aux soins généraux dans les villes, et donc moins de prescriptions, notamment pendant la première période de confinement. La pandémie a également

modifié les comportements individuels et contribué à renforcer les mesures d'hygiène pour prévenir les infections bactériennes.

- Les pratiques médicales ont évolué : en cohérence avec les recommandations de bonne pratique, on observe une évolution des types d'antibiotiques prescrits, avec une augmentation de la consommation des bêta-lactamines (pénicillines à large spectre dont l'amoxicilline) et une diminution de la consommation de fluoroquinolones (antibiotiques plus fortement générateurs de résistance).
- Les prescriptions établies par les médecins généralistes sont largement prédominantes (72 % en 2020). Elles ont diminué parallèlement à l'ensemble des prescriptions, ainsi que celles des médecins spécialistes. Les prescriptions des chirurgiens-dentistes (13 % en 2020) qui avaient régulièrement progressé jusqu'en 2019 ont également diminué en 2020. (59)

### **La variabilité de consommation diffère selon les régions :**

Des disparités de consommation sont constatées au niveau territorial (données accessibles *via* Géodes). Leur analyse est toutefois complexe. En effet, de nombreux éléments doivent être pris en compte pour interpréter correctement les écarts observés. L'état de santé de la population, l'espérance de vie, l'offre de soins, l'activité médicale mais également la pyramide des âges varie d'une région à l'autre. (60)

Ils induisent des recours différenciés au système de soins et donc des niveaux de consommation d'antibiotiques différents. Il faut toutefois noter que si l'on calcule ces consommations régionales à « structure démographique identique », par standardisation directe selon l'âge et le sexe, les résultats sont très proches ainsi que la répartition des régions selon leur consommation d'antibiotiques.

Entre 2010 et 2019, la consommation d'antibiotiques, exprimée en DDJ, est demeurée stable ou en légère diminution dans la plupart des régions ; parallèlement, le nombre de prescriptions a diminué dans presque toutes les régions.

En 2020, la consommation a fortement chuté dans toutes les régions, quel que soit l'indicateur utilisé. Les évolutions au sein des régions ne diffèrent pas significativement des tendances observées au niveau national.

Quelle que soit l'année, le recours aux antibiotiques en outre-mer est toujours faible. En France métropolitaine, les régions Hauts-de-France et Provence-Alpes-Côte d'Azur ont les niveaux de consommation les plus élevés. (59)

**Ces différences justifient que les actions nationales en faveur du bon usage antibiotique soient déclinées et adaptées pour chaque territoire.**

### 2.1.2. Lien entre l'antibiothérapie humaine et animale

Le lien entre l'espèce animale, l'espèce humaine et l'environnement s'explique par plusieurs raisons : (61)

- L'espèce animale étant utilisée pour des essais cliniques thérapeutiques pour des projets humains, il est assez logique que la transmission inter espèce se fasse.
- De plus, les molécules antibiotiques utilisées pour les animaux sont similaires à celles utilisées en médecine humaine puisque les bactéries pathogènes sont en grande partie communes à l'homme et l'animal.

**C'est pourquoi la lutte contre l'antibiorésistance est considérée comme un enjeu mondial et majeur de santé publique.**

Ce lien étroit mène à la mise en place de recommandations des organisations internationales

- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- L'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE)
- L'Organisation pour l'Agriculture et l'Alimentation des Nations Unies (FAO).

Sur la base de l'approche « *One Health* » *Une seule santé* (figure 7) (62), les recommandations en termes de lutte contre l'antibiorésistance de ces organisations internationales sont cohérentes entre elles et convergentes (*Cf. partie 2.4 le concept "One Health"*). (63)



Figure 7 - Logo du concept : Une seule santé (64)

Plus précisément, les antibiotiques ainsi que des bactéries pouvant être résistantes sont présentes en grande quantité dans les eaux. Celles-ci vont contaminer les sols. L'antibiorésistance pourra donc être transmise à la faune et la flore.

Par exemple, à Paris, on estime qu'un litre d'eau usée contient entre 40 et 100 mg de bactéries, dont 30 à 50% sont résistantes. (64)

Les animaux se nourrissent grâce au sol. À cela s'ajoute, la possibilité qu'ils soient eux même traités par des antibiotiques et donc porteurs de bactéries résistantes. C'est *via* cette cascade de la chaîne alimentaire qu'ils vont transmettre à l'Homme par contact ou *via* l'alimentation, soit une quantité minime d'antibiotiques pouvant provoquer l'apparition de résistances ou encore des bactéries résistantes directement. Parallèlement, les hommes peuvent eux aussi transmettre ces bactéries aux animaux, comme les animaux de compagnie.

L'antibiorésistance revient alors au niveau végétal par l'utilisation de fumier animal pouvant être contaminé par des bactéries résistantes. On se trouve alors dans une spirale de transmission qui ne fait que prendre de l'ampleur.

L'antibiorésistance constitue donc un enjeu très important : santé humaine, animale et environnementale sont extrêmement liées et justifient la mise en place du concept One health.

### 2.1.3. Conséquence et suivi des résistances :

Depuis 1982, le Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, aussi appelé Resapath, surveille la consommation d'antibiotiques et l'évolution des résistances en France chez l'ensemble des espèces animales. (65)

Il est coordonné par l'Anses et regroupe un grand nombre de laboratoires d'analyses vétérinaires (publics ou privés) en France. Il fédère plus de 101 laboratoires départementaux volontaires. (66)

Le réseau Resapath a plusieurs objectifs : (67)

- Suivre les tendances d'évolution de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'importance en santé animale (dont *E. coli*)
- Détecter l'émergence de résistances à des antibiotiques
- Caractériser les mécanismes de résistance au niveau moléculaire
- Soutenir scientifiquement et méthodologiquement l'ensemble de ses acteurs.

De plus, le suivi des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire permet d'évaluer l'exposition des animaux aux antibiotiques et de suivre l'évolution des pratiques chez les différentes espèces animales. Les informations recueillies sont un élément indispensable pour permettre une évaluation des risques liés à l'antibiorésistance, en complément du suivi de la résistance bactérienne. (68)

Comme nous l'avons vu plus haut, depuis sa mise en place, le taux de résistance aux antibiotiques a diminué de façon plus ou moins forte selon le type d'antibiotiques et selon la filière animale. Cela grâce à la diminution de l'exposition globale des animaux aux antibiotiques : "moins 45,4% entre 2011 et 2020". (69)

De même, les souches d'*E. coli* sont de moins en moins multi résistantes (résistantes à au moins trois antibiotiques). Cependant, ce problème de santé publique existe toujours et la garde ne doit pas être baissée.

Les vétérinaires ont leur rôle à jouer, l'antibioprophylaxie n'étant plus recommandée, ils sont amenés à procéder à des prélèvements sur des animaux malades, pour isoler des bactéries et



réaliser des antibiogrammes. Ces données sont ensuite remontées au Resapath. Ils pourront ainsi choisir le bon antibiotique au bon moment.

Le suivi du Resapath (figure 8) porte principalement sur la bactérie *E. coli*, qui est indicatrice de l'antibiorésistance. En effet, "elle est un réservoir connu de gènes de résistance, qu'elle peut transmettre à d'autres bactéries." (66)

On peut voir que la tendance s'est inversée chez certaines espèces : le taux de résistance aux antibiotiques a augmenté légèrement chez les chiens, les chats et les chevaux et chez cette dernière espèce, les *E. coli* multirésistantes sont en augmentation. (67)

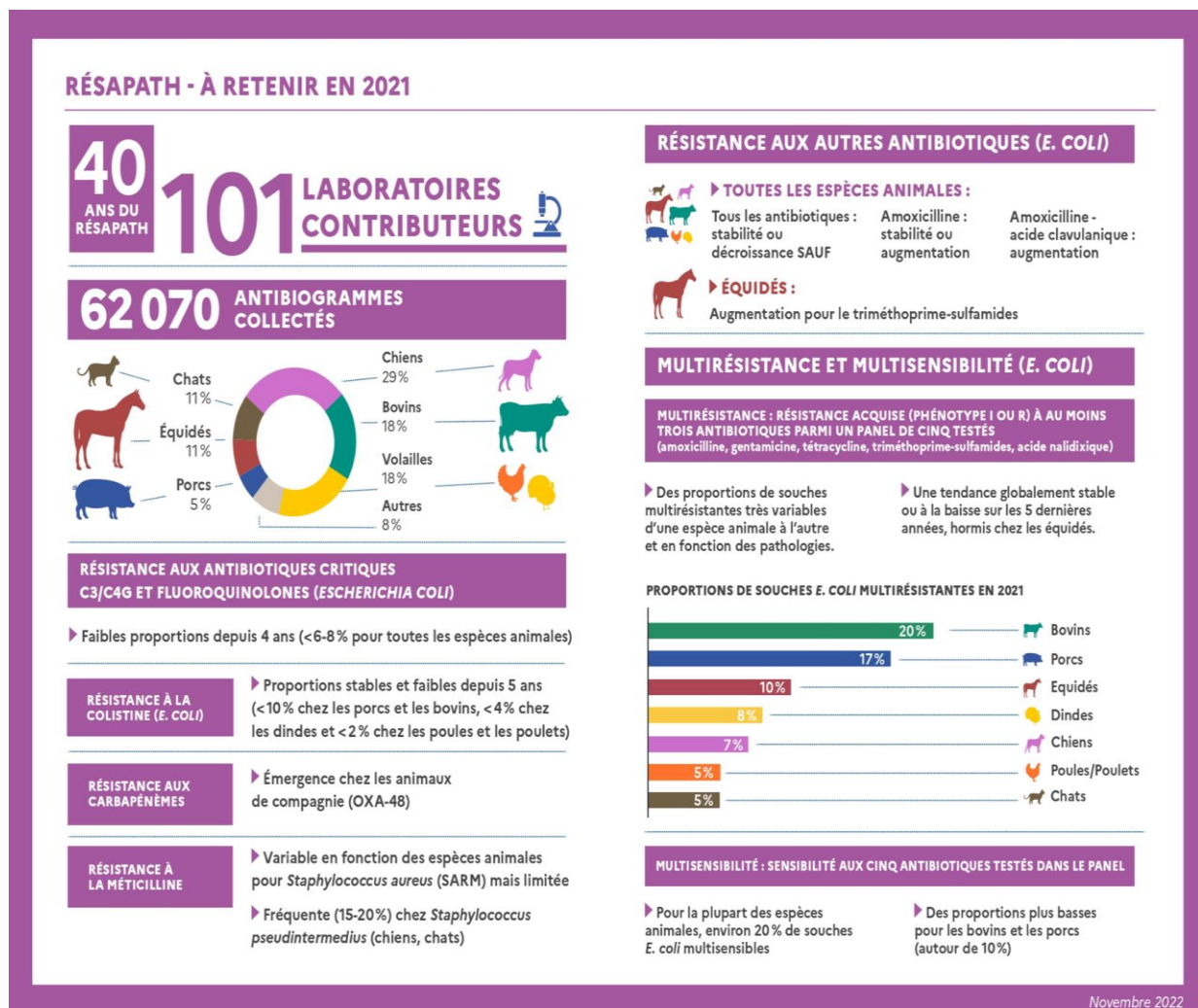


Figure 8 - Bilan 2021 dressé par le Resapath en quelques chiffres (70)

### 2.1.3.1. Morbidité, mortalité

La Commission européenne estime que pour tous les États membres de l'UE, les infections causées par des micro-organismes résistants aux antimicrobiens causent 35 000 décès de patients par an en Europe et 700 000 décès par an dans le monde.

De plus, les coûts directs et indirects et la perte de productivité causés par ce phénomène sont estimés à 1,5 milliard d'euros par an. (71)

En outre, dans les régions les moins développées du monde, la résistance aux antibiotiques met également en danger les populations qui dépendent fortement de l'élevage pour survivre. (72)

#### **Quelles en sont les conséquences ? (73)**

Ces résistances sont devenues de plus en plus importantes avec le temps.

L'Organisation Mondiale de la Santé nous informe que la résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde, ajoutant que si nous n'agissons pas de toute urgence, nous entrerons bientôt dans une ère dite "post-antibiotique". (74)

Dans le cas où aucune action ne serait prise, la quasi-totalité des antibiotiques actuels pour prévenir et traiter les maladies humaines seront inefficaces d'ici 2050.

La situation soulève donc des enjeux très importants : (75)

- **De santé publique** : elle a le potentiel d'entraîner une résurgence de nombreuses maladies mortelles qui sont aujourd'hui maîtrisées voire presque éradiquées par les antibiotiques.
- **Des enjeux économiques** : les mesures prises pour lutter contre cette résistance ont déjà imposé des coûts considérables aux pays, et ne manqueront pas de croître.

### 2.1.3.2. Sécurité alimentaire et sanitaire

Dans le cadre de leur alliance, l'Organisation mondiale de la santé, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et l'Organisation mondiale de la santé animale se sont penchées sur la question de la sécurité alimentaire et sanitaire.

Cette collaboration a pour but de mettre en place des « stratégies communes pour la prévention des risques sanitaires à l'interface homme-animal-écosystèmes ». (76)

Depuis 2011, ces entités internationales se sont focalisées sur trois domaines d'action prioritaires, dont l'antibiorésistance.

Un Plan d'Action Global a été mis en place pour aider les trois organisations à développer leurs stratégies respectives, tout en assurant un alignement de leurs actions au plan national, régional et mondial. (77)

Parmi ce plan d'action, la "Semaine mondiale pour un bon usage des antimicrobiens" a été mise en place. Pendant celle-ci en 2020, les trois organisations de l'Alliance Tripartite ont instauré une nouvelle instance : le « Groupe de direction mondial sur la résistance aux antimicrobiens », intégrant le principe « Un monde, Une santé » ou le One Health.

Le but de ce groupe est principalement de jouer un rôle politique au plus haut niveau pour garantir la bonne application de celle-ci.

*« La résistance aux antimicrobiens est un problème qui concerne la santé animale, la santé humaine et l'environnement : il nous faut agir aujourd'hui pour protéger l'efficacité de ces médicaments »* Monique Eloit, directrice générale de l'OIE. (78)

On en conclut donc qu'aucun secteur ne pourra à lui seul pallier ce problème de santé publique. Mais ce sont les actions collectives incluant la santé humaine, vétérinaire et environnementale qui permettront d'améliorer l'état actuel de la situation.

*« Une action collective dans tous les secteurs concernés est cruciale pour protéger nos médicaments les plus précieux, dans l'intérêt de tous, partout dans le monde. »* (79)

« *L'utilisation plus responsable des médicaments antimicrobiens dans les systèmes alimentaires doit être une priorité absolue pour tous les pays* », a déclaré la coprésidente du Groupe de direction mondial sur la résistance aux antimicrobiens, Sheikh Hasina, Première Ministre du Bangladesh. (79)

Bien qu'à ce jour en 2023, il y ait eu des réductions substantielles de l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux dans le monde, elles ne sont jamais suffisantes.

« *Nous ne pouvons pas nous attaquer aux niveaux croissants de résistance aux antimicrobiens sans utiliser les médicaments antimicrobiens avec plus de parcimonie dans tous les secteurs* », a déclaré la coprésidente du Groupe de direction mondial sur la résistance aux antimicrobiens, Mia Amor Mottley, Première Ministre de la Barbade. (79)

La réduction de l'utilisation des médicaments antimicrobiens dans les systèmes alimentaires doit être une priorité pour tous les pays

En tant que consommateurs, nous avons également un rôle important à jouer en choisissant des aliments provenant de producteurs qui utilisent les antimicrobiens de manière responsable.

Il est également urgent d'investir dans le développement d'alternatives efficaces à l'utilisation des antimicrobiens dans le système alimentaire, telles que les vaccins et les médecines alternatives.

Pour promouvoir l'utilisation responsable et durable des antimicrobiens dans les systèmes alimentaires, le "*Global Leadership Group*" recommande ce qui suit :

- **Lutter contre les maladies infectieuses :**

Tous les pays doivent se concentrer sur "les programmes d'eau, d'assainissement et d'hygiène, de biosécurité et de vaccination, afin de prévenir et d'atténuer les risques de maladies infectieuses et de résistance aux antimicrobiens dans tous les secteurs." (79)

Cela nécessite d'améliorer l'accès des pays à différents tests de diagnostic, outils de prévision des maladies, vaccins, alternatives sûres et efficaces aux antimicrobiens existants et nouveaux, ainsi qu'à former les pays à leur utilisation. Il faut aussi que les pays soient capables de fournir une nutrition adéquate aux animaux pour combattre au

mieux l'infection et traiter les animaux terrestres et aquatiques et, le cas échéant, l'infection des végétaux. (79)

#### - **Réduire l'utilisation des antimicrobiens**

Des cadres politiques et réglementaires doivent considérer l'importance des antibiotiques pour la santé humaine, le bien-être des animaux et son impact dans l'environnement.

Il faut donc arrêter l'utilisation inappropriée des antimicrobiens en compensation du manque de contrôle et de la gestion inadéquate des infections liés à des lacunes modifiables dans la gestion de la santé animale et végétale.

Il faut cibler les antibiotiques les plus importants et en réduire leur utilisation, surtout si leur utilisation est pour favoriser la croissance massive et la surproduction alimentaire. (79)

#### - **Superviser et gouverner**

Les pays se doivent d'assurer une gouvernance efficace et un encadrement professionnel de la vente et de l'usage des antimicrobiens.

La gestion des antimicrobiens dans tous les secteurs passe par l'élaboration et la mise en œuvre de lignes directrices fondées sur des données de santé concluantes regroupant la prévention, la lutte et le traitement.

Des règles strictes mises en place doivent permettre de maîtriser la vente libre d'antibiotiques importants en médecine humaine et vétérinaire et donc d'augmenter l'encadrement par des professionnels de santé. (80)

Les organisations internationales établissent des mécanismes pour améliorer et élargir considérablement un bon accès aux antibiotiques de haute qualité à l'échelle mondiale.

Elles encouragent également le développement et l'amélioration de systèmes de surveillance nationaux et internationaux pour permettre aux pays d'établir des données de base sur l'utilisation des antimicrobiens et leurs résistances.

Le développement d'objectifs progressifs dans tous les secteurs d'activités est également mis en place se basant sur les données récoltées.

L'enjeu est d'encourager la collaboration effective des organismes de recherche œuvrant en santé humaine et vétérinaire ainsi qu'en environnement.

C'est ainsi qu'en 2010, l'OMS, l'OIE et la FAO signaient un accord tripartite pour collaborer sur le concept du "One health" : (77)

#### 2.1.4. Le concept One health

C'est dans le début des années 2000 que le concept « One Health » ou « une seule santé » en français fait son apparition. Il reconnaît le lien étroit entre la santé humaine, la santé animale et l'état écologique global (figure 9) (81). Il vise à promouvoir une approche multidisciplinaire et globale des problèmes de santé publique. (82)

*“Il repose sur un principe simple, selon lequel la protection de la santé de l'Homme passe par celle de l'animal et de leurs interactions avec l'environnement.”*

(Source INRAE) (75)

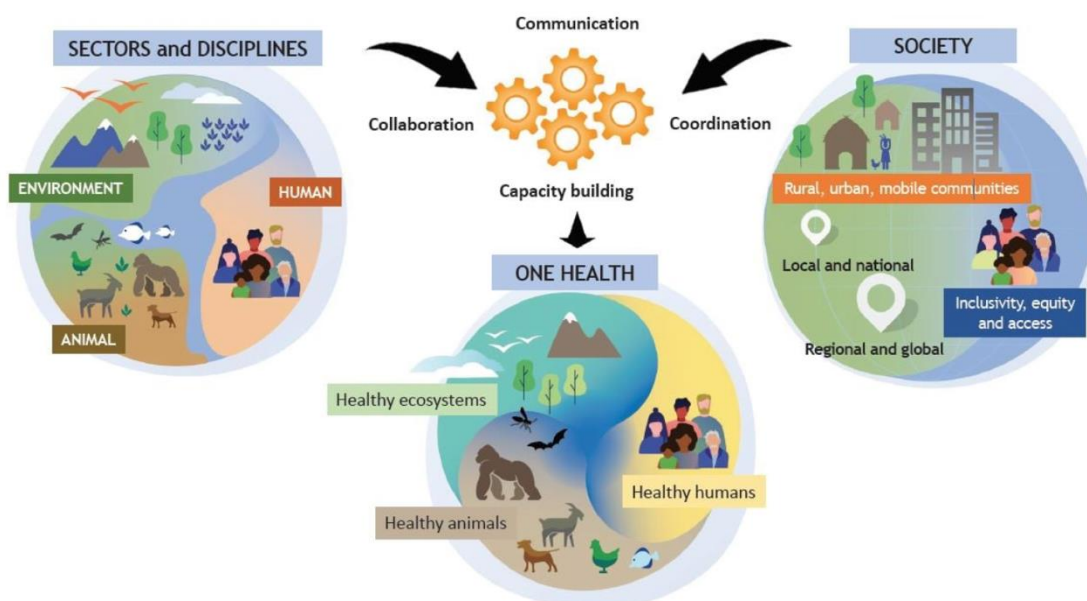


Figure 9 - schéma du concept : Une seule santé (81)

L'ANSES est une des entités nationales qui développe le plus la philosophie One Health puisqu'elle coordonne plusieurs projets basés sur ce concept. (83)

### Pourquoi ce concept ?

Aujourd'hui, " au moins 60% des maladies humaines infectieuses ont une origine animale" on parle alors de zoonose. (84)

De nombreuses épidémies, comme le **Covid-19**, **Zika** et **Ebola**, la **Grippe aviaire** ou le **Sida**, ont un point commun, elles proviennent toutes d'animaux.

Le nombre d'épidémies mondiales majeures a augmenté au cours du siècle dernier à mesure que la population mondiale a augmenté, que les transports se sont intensifiés, que l'environnement s'est dégradé et que les villes se sont étendues.

Les activités humaines jouent un rôle clé dans la propagation des maladies infectieuses.

La déforestation liée à l'activité humaine met en contact des animaux sauvages et d'élevage, facilitant ainsi la propagation de nouvelles maladies à l'homme. (85)

Le changement climatique est lui aussi un élément responsable de la zoonose. Des animaux vecteurs de maladies, comme les moustiques, les moucheron piqueurs ou les tiques, s'adaptent à de nouvelles zones géographiques, ce qui augmente et accélère la propagation des agents pathogènes dans le monde. (86)

C'est dans ce contexte qu'est né le concept « One Health », encourageant la prise en compte de tous les facteurs pouvant être en lien avec l'émergence de nouvelles maladies, comme la résistance aux antibiotiques. Une approche unificatrice qui vise à équilibrer et à optimiser durablement la santé des humains, des animaux et de nos écosystèmes.

Il s'agit également de répondre à la demande collective d'eau potable, d'énergie propre, d'air pur et d'aliments sains et nutritifs, de prendre des mesures pour lutter contre le changement climatique et de promouvoir le développement durable. La Déclaration des ministres de la Santé du G7 du 4 juin 2021 et la Déclaration des ministres de la Santé du G20 des 5 et 6 septembre 2021 ont clairement préconisé l'approche « One Health ». (87)

L'ANSES aborde ce concept par une approche transversale de la sécurité sanitaire, aussi bien pour l'Homme, les animaux et les végétaux.

Cela s'illustre notamment par l'implication de l'institution dans deux projets collaboratifs sur cette thématique.

- Le **projet DIM** (domaine d'intérêt majeur) One Health, financé par la région Ile-de-France de 2017 à 2021, fédère de nombreuses équipes de recherche en santé animale et humaine en région. (83)

Le DIM 1 HEALTH est basé sur la triade : santé environnementale, humaine santé et santé animale. Le concept de One Health émerge en effet dans le contexte du changement climatique, de la croissance démographique mondiale, de la rareté des ressources naturelles et de l'évolution des pressions sur la santé humaine et animale.

- L'agence coordonne également le **programme conjoint européen EJP One Health (2018-2023)**, qui rassemble 44 partenaires de 22 pays européens : des organismes de recherche et des agences de sécurité sanitaire. (88)

Son objectif est d'acquérir de nouvelles connaissances dans les domaines des zoonoses d'origine alimentaire, de la résistance aux antibiotiques et des risques d'infection émergents. L'ANSES coordonne le projet en étroite collaboration avec le partenaire belge Sciensano pour coordonner les activités scientifiques de l'EJP One Health.

Les équipes de recherche du laboratoire de l'ANSES ont participé à 17 des 23 projets de recherche sélectionnés.

#### **2.1.4.1. Les antibiotiques à l'heure du One Health**

L'OMS demande à tous les membres dans le monde de suivre les mêmes lignes directrices lors de la préparation de leurs plans d'action nationaux contre l'antibiorésistance. Il est nécessaire d'améliorer la sensibilisation et la compréhension des résistances, ce qui peut se faire par le biais d'une communication, d'une éducation et d'une formation efficaces des cliniciens, vétérinaires, agriculteurs, industriels et des décideurs politiques. (89)

Ces éléments pourraient minimiser l'utilisation d'antibiotiques chez les humains et les animaux/exploitations agricoles et limiter la diffusion des bactéries résistantes au sein de l'environnement. (90)



L'amélioration de la gestion des antibiotiques dans le cadre de One Health se heurte tout de même à de nombreux obstacles :

- L'insuffisance des motivations
- La sensibilisation limitée
- Les mauvaises pratiques en matière d'utilisation des antibiotiques
- L'inadéquation des mesures réglementaires ou politiques dans différents pays
- La disponibilité des antibiotiques en vente libre, en particulier dans les pays à faible revenu
- Le manque de données authentiques sur l'utilisation des antibiotiques (91)

Les pays en développement tardent à adopter les progrès scientifiques et à accepter les preuves de l'impact sur la santé publique et animale de l'utilisation excessive d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments.

One Health est un sujet qui promeut la santé *via* une collaboration interdisciplinaire en collectant des données dans divers domaines pour expliquer les voies de transmission des bactéries résistantes à l'interface homme-animal-environnement. (90)

#### **2.1.4.2. One Health 1.0 de 2018 à 2021**

En France, l'ANSES continue de déployer le programme One Health.

En effet, les différentes filières comprenant la santé humaine, la santé animale et l'écologie subissent un décloisonnement. Il est très important que les futurs professionnels de santé acquièrent des compétences transversales en termes de formation scientifique.

Le 17 juin 2021, l'Académie Vétérinaire adopte une nouvelle définition de la santé publique vétérinaire : *“ c'est l'ensemble des actions collectives, principalement régaliennes, en rapport avec les animaux sauvages ou domestiques, leurs services et leurs productions entrant notamment dans la chaîne alimentaire, qui visent à préserver les santés humaine et animale - y compris l'état de bien-être - et la santé des écosystèmes. ”* (62)

Cette définition contribue très clairement au développement durable et à la mise en œuvre du concept One Health.

La pandémie vécue en 2020 a également eu un impact sur l'approche One Health puisqu'en février 2021 un vétérinaire a été intégré dans le Conseil scientifique COVID-19. Cette démarche emblématique montre qu'il n'existe plus de frontière entre la santé humaine et la santé animale et que ce décloisonnement est très important pour gérer au mieux cette crise. (62)

La recherche est un élément essentiel du One Health pour avancer et évoluer. Il est alors important que les acteurs de la recherche en France se mobilisent pour comprendre les risques liés à l'antibiorésistance et définir ainsi des limites. Ceci nécessite une combinaison de recherche fondamentale, de recherche translationnelle et de recherche appliquée (recherche opérationnelle de terrain). Cela va permettre de développer des outils de prévention, de détection et de définir des niveaux d'alerte.

Les techniques moléculaires avancées telles que le séquençage du génome entier, la méta-génomique, l'analyse des métadonnées et les études phylogénétiques sont indispensables à une meilleure compréhension de l'antibiorésistance au niveau mondial. (90)

Le méta-génomique est d'ailleurs une approche de recherche innovante qui prend une place importante dans ce concept. (92)

C'est un procédé méthodologique qui vise à étudier le microbiome, soit l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, levures, plancton...) vivants dans un environnement spécifique (intestin, océan, sols, air, etc).

Elle permet ainsi une identification moléculaire des animaux vecteurs de bactéries résistantes ou encore des virus à potentiel zoonotique. (92)

On peut ajouter aussi l'intelligence artificielle, les études socio-économiques et d'autres qui permettent la mise en place de projets multidisciplinaires, multisectoriels et multi-professionnels.

Quelques exemples récents d'initiatives de recherche de type One Health :

- **L'initiative internationale Prezode "Prévenir l'émergence des maladies zoonotiques"**, lancée par le Président de la République française lors du One Planet Summit du 11 janvier 2021. C'est une initiative internationale portant sur la prévention, la surveillance et la détection précoce de l'émergence de maladies zoonotiques afin d'assurer une réponse rapide aux risques de pandémies. Elle vise à renforcer le réseau mondial de surveillance One Health et à développer des stratégies préventives pour réduire les maladies zoonotiques. L'initiative est soutenue par sept gouvernements et plus de 100 organisations dans 40 pays. (93)
  
- **Le programme de financement PEPR (programmes et équipements prioritaires de recherche) par l'agence ANRS-MIE** : Les objectifs du programme sont de mieux connaître les maladies infectieuses émergentes, les prévenir et les contrôler de manière efficace. Basé sur une recherche interdisciplinaire et multi-institutionnelle, le programme associe la recherche en sciences humaines et sociales à la recherche participative. Le programme de recherche s'organise selon deux temporalités :
  - Les réponses aux phases de crises aiguës (émergence ou réémergence, épidémies ou pandémies)
  - Sur le long terme, la mise en place des efforts de recherche « inter- épidémiques » pour se préparer aux futures réponses épidémiques et analyser les déterminants de l'émergence et de la propagation des épidémies. (94)
  
- **Le plan national Santé Environnement (PNSE4) de 2021 à 2025** : il repose sur une coopération interministérielle entre quatre ministères qui sont le ministère de la Santé, de la Transition écologique, des Affaires étrangères, de l'Agriculture et de l'Alimentation. Il a débuté en mai 2021 et comprend 20 actions opérationnelles. Il est chargé de piloter certaines actions dans les domaines de la formation, de la recherche et de la santé de la faune et vérifie la bonne intégration du concept dans d'autres actions. Il participe à la définition des indicateurs et assure l'interaction avec d'autres programmes tels que les Stratégies Nationales pour la Biodiversité et le programme **Ecoantibio2**. (95) (*cf partie 3.2. De 2017 à 2021*)

L'articulation entre les différentes initiatives internationales One Health, dont celle de la France, permet de travailler ensemble et de créer des synergies en matière de recherche et de surveillance !

#### 2.1.4.3. One Health 2.0 (DOH 2.0) de 2022 à 2026

Le but du **One Health 2.0** est de mettre en avant des travaux innovants sur les maladies infectieuses à la fois en santé humaine, animale et en santé environnementale. Ces travaux sont réalisés grâce à la recherche en sciences fondamentales, en médecine et en sciences humaines. (96)

La pandémie vécue en 2020 rappelle la réalité des maladies infectieuses dites émergentes. Le COVID-19 représente ironiquement le concept One Health, une seule santé partagée par les humains et les animaux dans leur environnement. Ce concept est devenu de plus en plus visible ces dernières années et fait l'objet de nombreux projets nationaux et internationaux comme le projet du DIM One Health 2.0 porté par l'Inserm par le Pr. Jean-Daniel Lelièvre, équipe Lévy, se situe dans la continuité du DIM One Health. (96)(97)

Il vise à financer des projets d'équipe innovants dont l'objectif est d'identifier les événements pouvant conduire à l'émergence ou à la propagation d'agents infectieux dans différents écosystèmes.

Le **DIM One Health 2.0** est structuré selon deux axes : (98)

AXE 1: En premier lieu, il a fallu documenter la multiplicité des relations qui se tissent entre humains, animaux et leur environnement dans des contextes divers. Cet axe reprend donc la causalité, l'étiologie et l'évaluation des risques infectieux.

- Connaissance des Interactions hôtes-pathogènes
- Impacts environnementaux (*exposome, résistance, changement climatique*) sur les infections et sur le pathobiome
- Surveillance épidémiologique

- Circulations des réservoirs animaux
- Politiques (publiques) de santé face aux risques infectieux
- Légitimité du discours scientifique

AXE 2 : Dans un second temps, proposer des aspects de diagnostic, de prévention et de traitement des maladies liées aux agents pathogènes. Cet axe propose des solutions opérationnelles pour intervenir.

- Stratégies de diagnostic pour le dépistage des infections (séquençage, spectrométrie de masse, outils bio-informatiques)
- Stratégies épidémiologiques (modélisation)
- Stratégies de traitement (repositionnement de molécules et recherche de nouveaux leads ou pré-candidats)
- Stratégies de prévention (innovation vaccinale, prophylaxie, Ac monoclonaux...)
- Stratégies de communication (diffusion du savoir, acceptation vaccinale)
- Stratégies sociales (populations précaires)

## 2.2. Les plans ECOANTIBIO

Comme dit précédemment, les antibiotiques sont très largement prescrits chez l'homme et chez l'animal, autant à titre curatif que prophylactique.

Dans tous les cas, leur utilisation peut conduire à l'émergence de résistances bactériennes par des mécanismes de transmission *via* l'environnement ou l'alimentation.

Pour préserver la richesse de cet arsenal thérapeutique, mais aussi pour éviter les impasses thérapeutiques, le gouvernement a développé une politique de sensibilisation pour promouvoir l'usage raisonné des antibiotiques.

Il est de la responsabilité de l'autorité publique d'assurer une bonne gouvernance et un contrôle adéquat des services vétérinaires, d'élaborer une législation et une réglementation appropriées et de développer les pratiques, en coopération avec tous les acteurs concernés, notamment les vétérinaires et les éleveurs. C'est le but du programme Écoantibio (*figure 10*). (99)



*Figure 10 - Publicité du plan Écoantibio du ministère de l'Agriculture (99)*

### **2.2.1. De 2012 à 2016**

**Le plan Écoantibio est un plan pluriannuel lancé le 18 novembre 2011** mis en place par le ministère en charge de l'agriculture. (100)

Des actions pour le plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire pour la période 2012-2017, ont été rédigées à la suite de nombreux échanges entre des représentants d'organisations professionnelles agricoles, vétérinaires, scientifiques ainsi que des représentants de laboratoires pharmaceutiques.

Le ministère de la santé a également lancé un plan national d'alerte sur les antibiotiques entre 2011 et 2016 et la Commission européenne, un plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Tous deux cohérents avec le plan Écoantibio. (100)

Le plan Écoantibio est le plan français dont l'objectif est de limiter l'usage des antibiotiques, en les considérant comme "bien public mondial" dont il est évident de conserver l'efficacité.

Le plan fixe des objectifs **quantitatifs** tels qu'une réduction de 25 % de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire dans les 5 ans. Les vétérinaires sont donc amenés à ne prescrire et n'utiliser que les quantités appropriées strictement nécessaires.

Mais aussi, des objectifs **qualitatifs** avec la réduction des antibiotiques dit d'importance critique en médecine vétérinaire, notamment les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième et quatrième générations. (100)

5 axes principaux sont développés : (100)

- Axe 1 : Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs
- Axe 2 : Développer les alternatives évitant les recours aux antibiotiques
- Axe 3 : Renforcer l'encadrement des pratiques et des règles de prescription commerciales
- Axe 4 : Améliorer le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance.
- Axe 5 : Promouvoir la même approche à l'échelon européen et international

Le programme mobilise de multiples acteurs, car chaque maillon de la chaîne est important : éleveurs, vétérinaires et pharmaciens, scientifiques et évaluateurs de risques (ANSES) de différents secteurs, industrie pharmaceutique, pouvoirs publics, propriétaires d'animaux, etc. L'objectif est de sensibiliser et de promouvoir des initiatives par la recherche, le développement de méthodes d'élevage.

Le ministère a également modifié la réglementation relative à la commercialisation et à la prescription des antibiotiques. (*Cf. partie 3 - Réglementation*)

Le plan Écoantibio prend aussi en compte la sécurité sanitaire. A l'échelle mondiale, la croissance démographique se traduira par une demande accrue en protéines animales.

L'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) estime que la demande mondiale de protéines animales augmentera de 60% d'ici 2050. (101) Une augmentation de 50% avait déjà été estimée pour l'année 2020. (103)

Cependant, une maladie bactérienne ou une surinfection peut entraîner une perte de poids et de production des animaux, ou même leur mort. Que ce soit pour la sécurité alimentaire ou pour maintenir les revenus des agriculteurs, il est important de disposer de produits d'hygiène efficaces, en plus des efforts de prévention et de biosécurité. Naturellement, le recours aux antibiotiques à des fins zootechniques, comme facteurs de croissance, devrait être proscrit dans tous les pays. Depuis le 1er janvier 2006, cet abus est également interdit dans l'Union européenne. (102)

### **Le bilan :**

*“Des chiffres dans le bon sens d'évolution de la consommation d'antibiotiques”*

ANSES (103)

Depuis 1999, l'ANSES-ANMV calcule annuellement l'indicateur ALEA pour le suivi des niveaux d'exposition aux antimicrobiens chez les animaux.

D'après la première tendance communiquée par l'ANSES en juillet 2016, *“une diminution de 37 % de la consommation des antibiotiques en médecine vétérinaire est constatée sur les quatre premières années (2012-2015) du plan Écoantibio”* ce qui représente 12% de plus que ce qui était attendu. (103)

Mieux, les fluoroquinolones et les céphalosporines (antibiotiques critiques avec un usage règlementé) voient depuis 2016 leur utilisation réduite respectivement de 75% et 81%. (104)

Cette évolution reste cependant variable selon les espèces animales et les différentes familles d'antibiotiques.

Le premier plan Écoantibio s'est achevé fin 2016 et les résultats quantitatifs ont été annoncés en octobre 2017.

À savoir que l'inversion de la courbe d'exposition des animaux aux antibiotiques date du milieu des années 2000. Après une phase quasi-continue d'augmentation depuis 1999, qui est l'année du début du suivi de cette exposition. Une réduction est observée depuis 2007, avec une accélération de la baisse au cours de la période couverte par le plan Écoantibio. (103)



L'Union européenne publie également un rapport annuel sur l'exposition des animaux aux antibiotiques qui permet la comparaison entre États membres. Dans son dernier rapport publié en janvier 2015 et portant sur l'année 2012, la consommation d'antibiotiques en France dans les filières animales de production est de :

*“99,1 mg d'antibiotiques par kg contre 144 mg/kg pour la moyenne européenne. à titre de comparaison, la consommation moyenne européenne d'antibiotiques chez les humains est 116,4 mg/kg en 2012.”(105)*

On peut retenir que le premier plan **Écoantibio** est une réussite collective. Les objectifs chiffrés sont très largement atteints. Sur les 4 premières années du plan (2012-2015), l'exposition des animaux aux antibiotiques **a reculé de 37 %**, tandis que l'exposition des animaux aux antibiotiques critiques **a diminué de 25% en 2 ans seulement** (2014-2015). (106)

En France, l'exposition des animaux aux antibiotiques est inférieure à la moyenne européenne. Il est également noté une tendance globale de repli de l'antibiorésistance pour la plupart des antibiotiques et des filières animales. (107)

Les bons résultats du premier programme Écoantibio sont dus à la mobilisation et à l'engagement de tous les acteurs (privés et publics), notamment la communication et coordination entre éleveur et vétérinaire. Ils sont aussi directement liés au fait que les vétérinaires et les éleveurs s'étaient mis d'accord sur les objectifs du programme Écoantibio des années avant le lancement. Écoantibio accompagne donc ces initiatives et bénéficie de la démarche de progrès déjà engagée laissant place à de nouvelles dispositions réglementaires.

### **Les nouvelles dispositions législatives et règlementaires : (108)**

L'interdiction de percevoir ou d'accorder des rabais, remises ou ristournes lors de l'achat de médicaments contenant des substances antibiotiques (*Cf. partie 3.2.3 -Loi agricole*).

- La loi interdit le contournement de cette interdiction par des rabais, remises ou ristournes sur d'autres produits.
- L'encadrement de la prescription et de la délivrance d'antibiotiques critiques.
- Les nouveaux devoirs déontologiques en matière d'usage responsable des antibiotiques.

Afin de poursuivre dans cette dynamique positive, la mise en œuvre d'un nouveau plan est nécessaire. Tel est l'objet du plan Écoantibio 2, resserré autour de 20 actions réunies en 4 axes stratégiques.

### **2.2.2. De 2017 à 2021**

Le programme Écoantibio 2 comparé au programme précédent est plus incitatif que réglementaire. La communication et la formation sont importantes, tout comme l'accès à des alternatives aux antibiotiques, à de meilleures mesures de prévention des maladies infectieuses et à de meilleurs outils de diagnostic, à la surveillance du détournement d'antibiotiques et à la surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Le plan Écoantibio 2017-2021 prône un usage prudent et rationnel des antibiotiques. L'objectif est d'inscrire dans la durée la diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques. (107)

Même si l'exposition des animaux aux antibiotiques est en baisse depuis 2007, il reste nécessaire de continuer à accompagner et coordonner la mobilisation des professionnels de santé à travers un plan national prenant en compte les recommandations internationales (OIE, OMS, FAO), et européennes. (107)

Les mesures d'intérêt du premier plan ou celles n'ayant pu être terminées sont reprises. Il évalue les effets du plan Écoantibio 1, leurs coûts et les compare avec ceux des mesures prises dans d'autres grands pays européens d'élevage. Par conséquent, des considérations économiques doivent être prises en compte pour évaluer le coût des actions sur la santé publique et les impacts économiques dans tous les secteurs.

Le programme Écoantibio 2 se compose de 4 axes : (107)

- Le premier développe les mesures pour prévenir les maladies transmissibles et promouvoir l'utilisation de traitements alternatifs.
- Le deuxième s'axe sur la communication et la formation pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques, la prescription rationnelle des antibiotiques et d'autres méthodes de contrôle des maladies infectieuses.

- Le troisième sur la mise en place d'outils partagés pour évaluer et surveiller l'utilisation des antibiotiques, ainsi que la prescription et la gestion.
- Le quatrième sur un travail collectif pour s'assurer de la bonne application des règles de bonnes pratiques au niveau national et promouvoir leur adoption au niveau européen et international.

Plus précisément, 20 actions réunis en 4 axes :

**1. Développer les mesures de prévention des maladies infectieuses et faciliter le recours aux traitements alternatifs :**

La prévention des maladies a une place plus qu'importante dans la réduction du recours à l'antibiothérapie. Celle-ci dépend de nombreux facteurs qui peuvent être modifiés par différentes approches à la base des bonnes pratiques d'élevage et de soins.

- La mise en place **de mesures de biosécurité** entre et au sein des élevages, ainsi qu'au sein des établissements de soins vétérinaires permet la réduction de l'introduction et de la dissémination des agents pathogènes. (109)
- L'amélioration des capacités de l'animal face à l'infection par ces pathogènes. Ce qui passe par le bien-être animal et le développement d'une immunité par la sélection génétique, la conduite de l'élevage, l'alimentation, la vaccination, etc.

En effet, ce n'est qu'en 2015 que la France harmonise le Code civil avec les Codes rural et pénal en reconnaissant les animaux comme des êtres sensibles, tout en les maintenant sous le régime des biens. À l'international, l'OIE fixe les lignes directrices en matière de transport, d'abattage et de conditions d'élevage pour les animaux terrestres et aquatiques. (110)

**2. Communiquer et former sur les enjeux de lutte contre l'antibiorésistance, sur la prescription raisonnée des antibiotiques et sur les autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses**

A cet effet, le plan prévoit de mettre en œuvre le volet “Santé Animale” des campagnes de communication nationales et interministérielles de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance. (111)

Compléter un portail interministériel d'information et de sensibilisation du public et des professionnels sur l'antibiorésistance contenant des informations spécifiques à la filière animale et aux éco antibiotiques. (112)

- Renforcer les connaissances sur l'antibiorésistance, la prescription rationnelle des antibiotiques et la promotion d'autres moyens de lutte contre les maladies infectieuses dans la formation initiale et continue des professionnels et futurs professionnels.
- Évaluer les mesures mises en œuvre par Écoantibio et en assurer une communication large aux parties prenantes. (113)
- Communiquer sur la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques, redonner une image positive d'une antibiothérapie raisonnée et rappeler l'importance d'une approche clinique vétérinaire.

Quelques exemples de réseau institutionnels ou professionnels communiquant sur ces enjeux : ANSES (rapports de l'Agence nationale du médicament vétérinaire et rapports du réseau Résapath), OIE, OMS, FAO et Union européenne, sites de l'ACTA et des Instituts techniques agricoles, sites des organisations professionnelles vétérinaires et d'éleveurs.

### **3. Mise en place d'outils partagés d'évaluation et de suivi du recours aux antibiotiques, ainsi que des outils pour leur prescription et administration responsables**

- La mise en place d'une base de données de déclaration des antibiotiques vendus et d'un système d'exploitation de ces données. (106)
- L'élaboration, la mise à jour et la diffusion de guides de bonnes pratiques. (114)
- Maîtriser l'usage de la colistine en médecine vétérinaire et développer les outils permettant un usage raisonné. (115)
- Développer des outils d'usage raisonné pour mieux encadrer leur usage.

- Développer des réseaux vétérinaires régionaux de référence pour le bon usage des antibiotiques et améliorer le suivi de l'évolution de l'antibiorésistance. (117)
- Améliorer les outils biologiques de diagnostic vétérinaire.
- Maintenir l'approvisionnement thérapeutique en antibiotiques.

#### **4. S'assurer de la bonne application des règles de bon usage au niveau national et favoriser leur adoption aux niveaux européen et international**

La lutte contre l'antibiorésistance étant un défi mondial et majeur de santé publique, la France attend que chacun porte des efforts comparables :

- Contrôler le respect des règles de prescription, de délivrance et d'administration des antibiotiques.
- Lutter contre la fraude et le trafic.
- Confirmer et défendre les positions des autorités françaises au niveau européen afin de les intégrer dans le droit européen.
- Affirmer et défendre les positions des autorités françaises à l'international, l'intégrer dans les recommandations internationales. (113)

Cet axe à vocation européenne et internationale s'inscrit dans une action transversale plus globale portée par la feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance, et soutenue par l'appui de tous les ministères concernés. (116)

#### **Le bilan :**

Les objectifs du plan Écoantibio 2 (2017-2021), qui étaient d'inscrire cette baisse dans la durée, ont été atteints mais à un rythme cependant un peu moins soutenu que pour le premier plan. Par exemple pour les formes injectables, moins 12,3% en l'espace de 10 ans et sur la dernière année -2,2% (*figure 11*). La moitié des projets initiés pour ce plan Écoantibio 2 sont encore en cours de réalisation ce jour. (107)

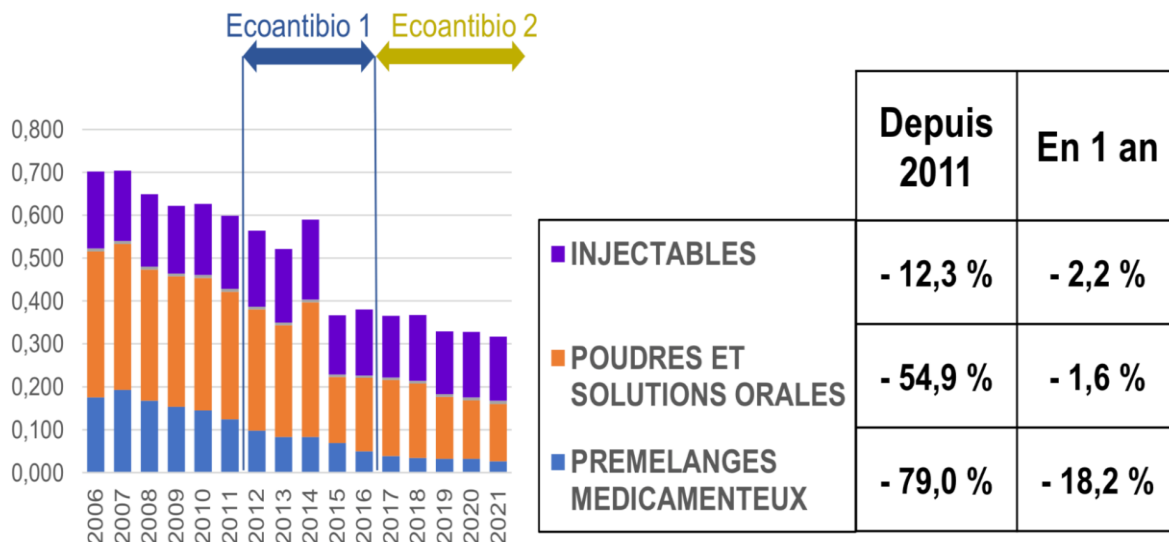


Figure 11 - Bilan par l'ANSES de l'exposition aux antibiotiques par forme pharmaceutique entre 2006 et 2021 (106)

### Les points positifs à retenir :

La sensibilisation et la formation des acteurs, la promotion des mesures de prévention et de biosécurité dans les élevages, la mise en œuvre d'importantes mesures réglementaires de portée nationale ou européenne, les dispositifs de suivi de l'antibiorésistance et la maîtrise de l'usage de la colistine sont les progrès majeurs du plan Écoantibio 2.

Il visait la réduction de moitié de l'utilisation de la colistine. (117) Pour rappel, c'est un antibiotique utilisé fréquemment en médecine vétérinaire notamment pour le traitement d'infections colibacillaires dans les filières animales de production mais aussi réservé aux cas sévères en médecine humaine. Cet objectif a également été atteint, puisque cette diminution était de 66% en 2020, par rapport au niveau de référence de 2014-2015 (figure 12).

## ALEA toutes espèces

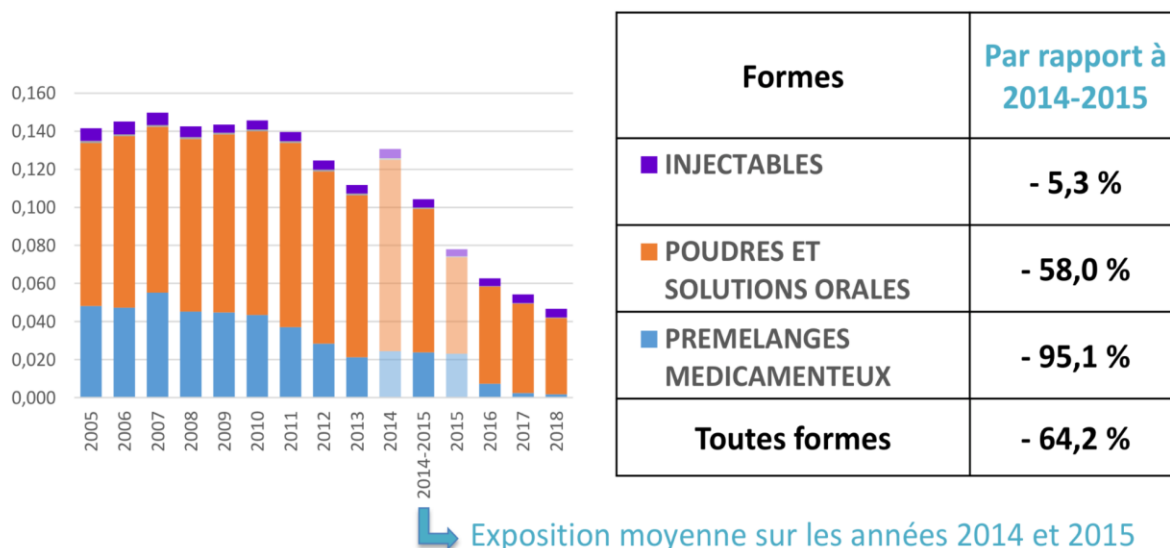


Figure 12 - Exposition à la colistine par formes pharmaceutiques d'après l'ANSES entre 2005 et 2018 (106)

### Les résultats partiels :

Les outils d'auto-évaluation, d'adaptation de la quantité d'antibiotiques délivrée au traitement, le maintien de l'arsenal thérapeutique, l'encadrement de la prescription hors examen clinique, la promotion des vaccins, les traitements alternatifs, les contrôles sur le terrain et l'étude des impacts environnementaux sont encore en cours. (118)

### Les points négatifs et insuffisances :

Il reste des points négatifs comme une insuffisance dans la recherche de nouveaux antibiotiques, le manque de communication au public, l'évaluation de l'impact social, économique et environnemental des programmes et des lacunes dans le développement de tests ciblés pour un diagnostic rapide.

Le but est d'optimiser la prescription d'antibiotiques tout en respectant le bien-être animal et en favorisant l'utilisation raisonnée des antibiotiques. (118)

Ce bilan nous dirige donc vers une évidence, la construction d'un plan Écoantibio 3 qui permettra de relever les défis en cours du plan Écoantibio 2 et d'aller toujours plus loin dans le maintien de l'arsenal thérapeutique.

**Écoantibio 3** développera des mesures opérationnelles dans le domaine de la santé animale, de l'agro-alimentaire et de la santé végétale. Il déploiera aussi des axes et objectifs de la nouvelle Feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance qui entrera en vigueur courant 2023. (119)

Le but sera de *“stabiliser la consommation moyenne d'antibiotiques au niveau actuel, en maintenant la mobilisation des acteurs par des actions de communication, de formation, de développement d'outils d'aide à la prescription et à l'évaluation”* (118) sur la base d'une gouvernance partagée, maintenir des moyens humains et financiers suffisants, et construire une plateforme de travail collaboratif (exemple : Calypso). (120)

Pour renforcer les nombreux plans et programmes contre l'antibiorésistance, le 22 janvier 2022, le nouveau **Règlement Européen sur les Médicaments Vétérinaires n°2019/6** entre en vigueur avec de nouveaux objectifs.



### III. Réglementation vétérinaire

### 3.1. Généralité

La lutte contre la résistance aux antibiotiques est l'objectif principal du **Règlement Européen sur les Médicaments Vétérinaires n°2019/6**. (121) L'utilisation de médicaments antimicrobiens chez les animaux est désormais plus réglementée et le risque de développer une résistance aux antibiotiques est pris en compte dans le rapport bénéfice-risque du médicament. Alors que la Commission européenne publie la liste des substances antibactériennes réservées à l'homme, nous vous donnons un aperçu des évolutions des antibactériens induites par cette nouvelle réglementation.

#### 3.1.1. Rôle de l'ANSES

Il s'agit d'un établissement public à caractère administratif, supervisé par les ministères de la santé, de l'environnement, de l'agriculture, du travail et de la consommation.

Depuis 2010, elle fournit les références scientifiques essentielles pour protéger notre santé des risques liés à l'alimentation, à l'environnement et au travail ou qui affectent la santé des animaux et des végétaux. (122)

L'ANSES s'engage pleinement pour faire progresser les connaissances et anticiper les défis futurs en matière de santé et de conservation des écosystèmes.

En tant qu'organisme professionnel scientifique, elle surveille et évalue les risques sanitaires et se lance dans des activités de recherche fondamentale et appliquée.

L'ANSES est également impliquée dans plusieurs programmes nationaux visant à détecter les signes avant-coureurs et à agir efficacement contre les maladies et les expositions nocives. (123)

Elle met en place 5 systèmes nationaux de vigilance :

- Toxicovigilance (124)
- Nutrivigilance (125)
- Phyto-pharmacovigilance (126)
- Pharmacovigilance vétérinaire (127)
- Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (128)

Mais aussi des plateformes de surveillance épidémiologique de la santé animale et végétale et de sécurité de la chaîne alimentaire. Ainsi qu'un réseau de surveillance de la résistance animale aux antimicrobiens : RESAPATH. (65)

L'ANSES joue aussi le rôle d'examineur des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

### 3.1.2. Contrôle publicité

Qu'est-ce qu'une publicité pour un médicament ?

*« On entend par publicité pour les médicaments vétérinaires toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments vétérinaires. Ainsi, tout support portant une référence même indirecte à un médicament vétérinaire est considéré comme document publicitaire »*

*Article R5141-82 du Code de la Santé Publique. (129)*

*Tableau II - Réglementation des publicités vétérinaires*

Constitution	4 octobre 1958, mise en place de la 5 <sup>ème</sup> république Préambule de la constitution de 1946 et DDHC 1789 (130)
Droit européen	<b>Directive 2004/28/CE</b> , elle sera abrogée et remplacée par le règlement (UE) <b>2019/6</b> à partir du 28 janvier 2022 (nouvelle réglementation vétérinaire) (131) <b>Règlement CE n° 767/2009 du 13 juillet 2009</b> concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux modifiant le règlement (CE) no 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 79/373/CEE du Conseil, la directive 80/511/CEE de la Commission, les directives 82/471/CEE, 83/228/CEE, 93/74/CEE, 93/113/CE et 96/25/CE du

	Conseil, ainsi que la décision 2004/217/CE de la Commission : décrit les informations devant apparaître sur les packagings. (131)
Droit national	
Législatif	<b>CSP</b> - Articles R5141-82 à R5141-8 (129) Articles L.5141-16, L.5145-3, R.5141-85-1.
Réglementaire	<b>Décret n° 2015-647 du 10 juin 2015</b> relatif à la publicité des médicaments vétérinaires (132) <b>Décret n° 2016-317</b> , relatif à la prescription et à la délivrance de médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant des substances antibiotiques d'importance critique (133)22/03/2024 14:54:00
Contrats	Guide des bonnes pratiques de communication sur le médicament vétérinaire - SIMV Guide des bonnes pratiques de publicité en faveur des médicaments vétérinaire - ANSES (134) Guideline de l'entreprise Labelling & Packaging of Veterinary Medicinal Products recommendations – CMDv (136)

Les réglementations concernant le médicament vétérinaire suivent essentiellement les mêmes règles que le médicament à usage humain (*tableau II*). Les mentions légales (repreant certaines parties du RCP) doivent être présentes et lisibles dans les publicités. Elles doivent apparaître obligatoirement en totalité sur la publicité. (135)

Ces mentions légales ne sont pas les mêmes selon les destinataires de la publicité :

- Les mentions légales des publicités destinées **au grand public** :

Lorsque la publicité est visible et remise au public, il est obligatoire de mentionner le nom du médicament vétérinaire avec les informations complètes indispensables à son bon usage.

Comme son indication ou ses indications, les espèces cibles, les contre-indications ainsi que le temps d'attente s'il est applicable dans le cas de figure.

Une invitation expresse à **lire attentivement** les instructions figurant sur la notice ou sur le conditionnement extérieur, selon le cas, doit être mentionnée.

Les **précautions** à prendre par la personne qui sera chargée de l'administration du médicament. À cela s'ajoute la mention « **Ce produit est un médicament vétérinaire** », accompagnée d'un message de prudence, d'un renvoi au conseil d'un pharmacien ou d'un vétérinaire et, en cas de persistance des symptômes, d'une invitation à la consultation d'un vétérinaire.

Enfin la publicité doit aussi comporter le numéro d'autorisation de celle-ci.

Dans le cas où la publicité est visible mais non remise au public, les informations pourront être simplifiées d'avantage.

L'espèce cible pourra être identifiable par un pictogramme, un dessin, animal filmé, ...

Les contre-indications essentielles ainsi que les précautions **essentielles** à prendre par la personne qui administre le médicament, devront apparaître sur la publicité et le temps d'attente sera noté si possible.

Le reste des informations, comme le nom du médicament vétérinaire, l'invitation expresse, la mention « ce produit est un médicament vétérinaire » et le numéro d'autorisation de PUB devront, quant à elles, toujours apparaître.

À noter que les communications sur les médicaments soumis à prescription sont interdites auprès du grand public. (135)

- Les mentions légales pour les publicités destinées **aux ayants droit** :

Comme vu précédemment, on retrouve le nom du médicament vétérinaire, les espèces cibles, les indications thérapeutiques, les contres indications, le temps d'attente si applicable ainsi que le numéro d'autorisation de la publicité.

La différence se porte sur plusieurs éléments qui devront apparaître dans le cadre d'une publicité destinée aux Pharmaciens et Vétérinaires.

La composition qualitative et quantitative en substance active devra y figurer, tout comme les potentiels effets indésirables.

Le régime du médicament en regard des règles de prescription et de délivrance devra aussi apparaître. (135)

**Toute publicité en faveur d'un antibiotique contient un message indiquant que toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes et qu'elle doit être justifiée :** (135)

- **Message pour un usage prudent des antibiotiques :**

Le message pour un usage prudent est une information exigée par la réglementation (cf. article R.5141-85 du CSP). (136)

- **Pour les antibiotiques d'importance critique :**

« Ce médicament contient un antibiotique d'importance critique. Sa prescription est subordonnée au respect des conditions définies par le code de la santé publique.

Toute prescription d'antibiotiques a un impact sur les résistances bactériennes. Elle doit être justifiée. Utilisez ce médicament selon les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (cf. <http://www.ircp.anmv.anses.fr>) ».

Il est possible de compléter la publicité avec la catégorisation européenne (Catégorie B = Restreindre).

- **Pour la colistine :**

« Ce médicament contient de la colistine, antibiotique important en médecine humaine dans le cadre du traitement des infections dues à certaines bactéries multirésistantes. Toute prescription d'antibiotiques a un impact sur les résistances bactériennes. Elle doit être justifiée. Utilisez ce médicament selon les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (cf. [www.ircp.anmv.anses.fr](http://www.ircp.anmv.anses.fr)) ».

Il est possible de compléter la publicité avec la catégorisation européenne (Catégorie B = Restreindre).

- **Pour les autres antibiotiques :**

« Ce médicament contient un antibiotique. Toute prescription d'antibiotiques a un impact sur les résistances bactériennes. Elle doit être justifiée. Utilisez ce médicament selon les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (cf. <http://www.ircp.anmv.anses.fr>) ».

Il est possible de compléter la publicité avec la catégorisation européenne (Catégorie C = Attention et Catégorie D = Prudence).

**Toute publicité concernant un médicament est soumise à validation et autorisation de l'Agence nationale du médicament vétérinaire :**

L'autorisation d'un projet publicitaire par les autorités compétentes est valable 2 ans et nécessite de payer une taxe lors du dépôt.

L'Assemblée nationale a adopté l'amendement déposé par le gouvernement pour le Projet de loi de finances (PLF) afin de modifier la base législative des taxes vétérinaires. (137)

Ainsi, une nouvelle taxe sur les dépôts de publicité s'applique depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022.

Le montant de la taxe prévue au 5<sup>o</sup> du 1 du I de l'article L. 5141-8 est fixé à : (138)

- o 2000 € par demande d'autorisation préalable de publicité portant sur un médicament et comportant jusqu'à cinq supports publicitaires et 400 € pour tout support supplémentaire ;
- o 2000 € par demande d'autorisation préalable de publicité portant sur un support publicitaire relatif à plusieurs médicaments vétérinaires et 400 € pour tout support supplémentaire ;
- o 500 € par demande d'autorisation préalable de publicité portant sur un médicament vétérinaire ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour un marché limité tel que visé à l'article 23 du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires

et abrogeant la directive 2001/82/CE ou dans des circonstances exceptionnelles telles que prévues à l'article 26 du même règlement.

Le montant de la taxe prévue au 6° du 1 du I de l'article **L. 5141-8** est fixé à : (138)

- o 500 € par déclaration de publicité portant sur un médicament et comportant jusqu'à cinq supports publicitaires et 100€ pour tout support supplémentaire ;
- o 500 € par déclaration portant sur un support publicitaire relatif à plusieurs médicaments vétérinaires et 100€ pour tout support supplémentaire

## **3.2. Réglementation des antibiotiques à usage vétérinaire avant le 28 janvier 2022**

### **3.2.1. Notion d'antibiotique critique**

Pour rappel, la définition des antibiotiques critiques repose sur la notion de pression de sélection et sur l'intérêt en dernier recours, c'est ainsi qu'ils ont catégorisé les antibiotiques dits « critiques » particulièrement générateurs de résistances. (139)

Une réglementation spécifique sur le recours aux antibiotiques d'importance critique a été mise en place.

La loi d'avenir pour l'agriculture, l'agroalimentaire et la forêt du 13 octobre 2014 définit les substances antibiotiques d'importance critiques comme :

*« ...celles dont l'efficacité doit être prioritairement préservée dans l'intérêt de la santé humaine et animale et dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) »* d'après l'article L.5144-1-1 du code de la santé publique. (140)

L'arrêté interministériel du 18 mars 2016 a ainsi été rédigé sur avis de l'ANSES (avis 2015-SA-0118 du 23 septembre 2015) et de l'ANSM (avis du 6 juillet 2015). (141) (142)



Cet arrêté fixe la liste des substances antibiotiques d'importance critique et fixe également la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes (antibiogramme) prévue à l'article R. 5141-117-2 du code de la santé publique. (143)

Comme dit précédemment, la liste des substances antibiotiques critiques est révisable en fonction des nouvelles recommandations émises par l'ANSES et l'ANSM. La liste des méthodes ou normes des antibiogrammes est également révisable.

La révision de ces listes est faite par arrêté interministériel modifiant celui du 18 mars 2016.

L'arrêté du 18 mars 2016 comprend (au moment de la rédaction de cet ouvrage) 3 listes de substances antibiotiques d'importance critique et la colistine n'en fait pas partie : (141)

- **Liste de substances bénéficiant d'une AMM vétérinaire.**

Cette liste comprend 9 substances : 3 céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, 1 céphalosporine de 4<sup>e</sup> génération et 5 fluoroquinolones.

Les vétérinaires peuvent prescrire et délivrer des médicaments dans les conditions prévues par le décret du 16 mars 2016.

- **Liste de substances ne bénéficiant pas d'une AMM vétérinaire mais uniquement d'une AMM humaine.**

Cette liste comprend 47 substances dont des fluoroquinolones, des céphalosporines de dernière génération, des antituberculeux et des pénèmes.

Ces substances sont interdites de prescription en médecine vétérinaire, sauf deux dérogations décrites ci-dessous

- **Liste de substances sans AMM vétérinaire mais uniquement avec AMM humaine, qui par dérogation à l'interdiction susmentionnée, peuvent être prescrites et délivrées en médecine vétérinaire dans les conditions du décret du 16 mars 2016.**

Cette liste comprend 3 fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine et norfloxacine) pour un usage limité (ophtalmologie par voie locale) et pour deux catégories d'animaux (animaux de compagnie et équidés).

- **Liste des substances en médecine équine pour lesquelles le vétérinaire peut prescrire, dans les conditions de la cascade et du décret du 16 mars 2016, des substances essentielles également classées en droit français comme substances antibiotiques d'importance critique.** (144)

Cette liste des substances essentielles figurant dans le règlement européen n°1950/2006, comprend les substances antibiotiques d'importance critique suivantes : ticarcilline, rifampicine et ofloxacine. Cette dernière substance est également citée dans la troisième liste de l'arrêté interministériel du 18 mars 2016. (145)

À savoir qu'un délai forfaitaire de 6 mois avant abattage est requis pour tout équidé ayant reçu une substance essentielle.

### **3.2.2. Une réglementation spécifique**

Le décret en Conseil d'État n° 2016-317 du 16 mars 2016 réglemente les conditions de prescription et de distribution des substances antibiotiques d'importance critique. Le texte a été publié au Journal officiel de la République française le 18 mars 2016 et est entré en vigueur en avril 2016.

Bien que le décret soit court, ses dispositions ont une portée considérable dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

**Il s'agit d'une réglementation inédite, qui ne découle pas du droit européen. Il s'agit d'une réglementation spécifique, qui n'existe qu'en médecine vétérinaire.**

Ce décret du 16 mars 2016 introduit 3 nouveaux articles dans le code de la santé publique (articles R.5141-117-1, R.5141-117-2 et R.5141-117-3) et modifie l'article R.5141-111 relatif au renouvellement de la délivrance et à la durée de la validité de la prescription. (108) (146)

En médecine vétérinaire, les deux changements les plus importantes sont :

- L'interdiction de prescription d'antibiotiques critiques à des fins préventives ;
- L'obligation d'un examen clinique suivi de la réalisation d'un antibiogramme avant la prescription d'un antibiotique critique à des fins curatives ou métaboliques.

Le décret définit le traitement préventif, métaphylactique et curatif (R. 5141-117-1) : (147)

- **Traitement préventif** : tout traitement prophylactique, individuel ou collectif, appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour une maladie infectieuse considérée.
- **Traitement curatif** : tout traitement, individuel ou collectif, des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie.
- **Traitement métaphylactique** : tout traitement appliqué aux animaux cliniquement malades et aux autres animaux d'un même groupe qui, bien que cliniquement sains, présentent une forte probabilité d'infection du fait de leur contact étroit avec les animaux malades. L'article réglementaire précise également que « le vétérinaire ne prescrit un traitement métaphylactique avec un médicament contenant une ou plusieurs de ces substances que s'il suspecte une maladie présentant un taux élevé de mortalité ou de morbidité pour laquelle, en l'absence de traitement précoce, une propagation rapide à l'ensemble des animaux est inévitable » .

Le texte ne précise pas volontairement ce qu'est un taux élevé de mortalité ou de morbidité, cela étant de la responsabilité du prescripteur, en tant qu'homme ou femme de l'art.

**La réglementation des principales prescriptions d'antibiotiques touche toutes les filières animales, y compris les animaux de compagnie, et toutes les voies d'administration, y compris l'administration topique (dermatologie, ophtalmologie, otologie, etc.).**

L'antibiogramme fait partie des éléments à disposition du vétérinaire pour orienter sa décision de prescrire ou non un antibiotique, critique ou non. (148)

Si un antibiotique critique est prescrit, le vétérinaire prescripteur doit conserver pendant une durée de 5 ans les analyses justifiant l'utilisation de celui-ci. Le renouvellement de la prescription d'un antibiotique est limité à un an contrairement à un antibiotique critique qui lui est interdit et limité à un mois. (149)

D'après l'article R. 5141-117-1-II du code de la santé publique : (147)

*« Le vétérinaire ne peut prescrire un traitement curatif ou métaphylactique avec un médicament contenant une ou plusieurs de ces substances qu'en l'absence de médicament ne contenant pas ces substances suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie diagnostiquée ».*

**Par conséquent, nous comprenons que la prescription d'un antibiotique d'importance critique doit être raisonnée, éclairée et justifiée.**

### **3.2.3. Loi agricole**

La loi agricole autrement appelée la **loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014** (LAAAF) est une loi qui comprend **96 articles** traitant des performances économiques et environnementales, des politiques alimentaires et des performances sanitaires dans les secteurs agricole, agroalimentaire et forestier ... (150)

Les dispositions de la LAAAF modifient principalement les réglementations sur la pêche rurale et marine et le code forestier. Elles influencent également de nombreuses autres réglementations comme : code de la santé publique, le code de l'environnement, le code général des collectivités territoriales, le code général des impôts, le code de l'éducation, le code de la propriété intellectuelle, le code de commerce, le code de l'urbanisme, le code de la consommation, le code des douanes et le code de la recherche. (150)

Dans le domaine vétérinaire, la loi agricole comporte 3 articles modifiant la pharmacie vétérinaire et l'usage des antibiotiques :

- **Article 1er - II définissant l'agroécologie** : énonce les principes de réduction de la consommation d'antibiotiques en élevage.

*“Les politiques publiques visent à promouvoir et à pérenniser les systèmes de production agroécologiques (...) qui combinent performance économique et sociale, notamment à travers un haut niveau de protection sociale, environnementale et sanitaire. Ces systèmes privilégient l'autonomie des exploitations agricoles et l'amélioration de leur compétitivité, en maintenant ou en augmentant la rentabilité économique, en améliorant la valeur ajoutée des productions et en réduisant la consommation d'énergie, d'eau, d'engrais, de produits phytopharmaceutiques et de médicaments vétérinaires, en particulier les antibiotiques.” (151)*

- **Article 48 modifiant le code de la santé publique** : mise en place de dispositions concernant tout type de médicaments notamment en ce qui concerne les antibiotiques et la lutte contre la résistance aux antibiotiques. (152)
- **Article 49 ne modifiant pas de code** : fixe un objectif de réduction de 25% de l'utilisation des antibiotiques critiques en médecine vétérinaire entre 2014 et 2016 inclus comprenant les fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième et de quatrième générations. (104)

Cet objectif, qui concerne uniquement les antibiotiques critiques, s'ajoute à celui du premier plan Écoantibio vu précédemment (réduction de 25 % de l'utilisation des antibiotiques, toutes familles confondues).

*“ ... les bonnes pratiques d'élevage et les bonnes pratiques de prescription et d'utilisation de ces substances sont privilégiées, ainsi que le développement des alternatives permettant d'en éviter le recours...” (150)*

### **Les conséquences de la loi agricole :**

Depuis le 1er janvier 2014, il est interdit d'attribuer ou de bénéficier de remises, de rabais, de ristournes ou d'unités gratuites à l'occasion de la vente de médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques (L.5442-10-I-4° du code de la santé publique). (153)

Cette interdiction s'impose à tous les maillons de la chaîne pharmaceutique du fabricant, aux vétérinaires et aux pharmaciens d'officine.

- La LAAAF apporte aussi une base juridique pour fixer par Décret en Conseil :

*« Les restrictions qui peuvent être apportées à la prescription et à la délivrance de certains médicaments compte tenu des risques particuliers qu'ils présentent pour la santé publique. » (104)*

La LAAAF a également instauré des sanctions de 150 000 € d'amende et de 2 ans d'emprisonnement en cas de non-respect de cette réglementation en matière de prescription et de délivrance des antibiotiques critiques. (153)

L'arrêté interministériel du 22 juillet 2015 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques en médecine vétérinaire rappelle les règles existantes en matière de prescription, de délivrance, d'administration des médicaments antibiotiques et le contenu type des fiches ou guides de bonnes pratiques. (155)

La LAAAF crée l'obligation de déclaration des antibiotiques cédés (L.5141-14-1). Il s'agit de la mise en place d'un dispositif plus fin de connaissance des consommations des antibiotiques, au plus proche des animaux. Ce dispositif mettra quelques années à s'installer et prendra place dans la nouvelle réglementation européenne vétérinaire. (154)

### **3.3.Nouvelle réglementation vétérinaire, les changements :**

Depuis le 28 janvier 2022, le nouveau règlement **UE 2019/6** abrogeant la directive 2001/82/CE, relative à la réglementation des médicaments vétérinaires est entré en vigueur. (121)

#### **3.3.1. Sécurité et disponibilité des médicaments vétérinaires**

Pour sécuriser au mieux la vente et la disponibilité, il faut tout d'abord collecter les données de vente et d'usage des antimicrobiens.

En ce qui concerne le règlement (UE) 2019/6, ses futurs actes et sa législation d'application, l'agence européenne du médicament, en collaboration avec des experts du réseau ESVAC, fournit des orientations sur la déclaration de la vente et de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux au niveau de l'UE. La directive proposée fournit des critères pour quantifier la consommation d'antibiotiques vétérinaires conformément aux exigences de l'article 57 du règlement (UE) 2019/6. (155)

La collecte de données sur la vente et l'utilisation d'antimicrobiens est organisée par les États membres. Les informations sont centralisées par l'Agence européenne des médicaments et un

rapport annuel est publié. Les données sont collectées par espèce animale et par catégorie d'antimicrobiens. (156)

Ce processus commence en trois étapes :

- **2023** : pour les porcs, les volailles et les bovins
- **2026** : pour toutes les autres espèces animales productrices d'aliments
- **2029** : pour les animaux de compagnie.

Le règlement délégué (UE) 2021/578 de la Commission du 29 janvier 2021 définit les catégories de médicaments antimicrobiens pour lesquels des données de vente et d'utilisation seront collectées, les dispositions d'assurance qualité à mettre en œuvre dans les États membres et les méthodes de collecte. (157)

### **3.3.2. Lutte contre la résistance aux antimicrobiens**

La lutte contre la résistance aux antimicrobiens passe par **l'interdiction d'antibiotiques à usage humain** dans le domaine vétérinaire. Tout cela amène donc à des modifications de prescriptions.

Certaines molécules sont désormais réservées au traitement des infections humaines afin de maintenir l'efficacité des agents antibactériens. Les critères de désignation de ces agents antimicrobiens sont précisés dans le règlement délégué (UE) 2021/1760. (158)

Sur cette base, la Commission européenne a adopté le 19 juillet 2022 dans le règlement d'exécution (UE) 2022/1255 **une liste d'agents antimicrobiens ou de groupes d'agents antimicrobiens destinés au traitement humain** (*voir annexe I*). (159)

Cette liste engendre de multiple conséquence comme :

- L'impossibilité d'obtenir une AMM en médecine vétérinaire pour tous les médicaments mentionnés dans cette liste.

- Le retrait des AMM des médicaments vétérinaires contenant ces substances antibiotiques à la date d'entrée en application du règlement n°2019/6, le 28 janvier 2022.
- Une interdiction totale de leur utilisation chez les animaux quelles que soient les circonstances, y compris dans le cadre d'une cascade thérapeutique en l'absence de médicament autorisé.
- L'importation en Europe d'animaux destinés à l'alimentation ou produits d'origine animale ayant reçu des antimicrobiens figurant dans cette liste est désormais interdite.

L'ensemble de ces dispositions soutiendra l'objectif de la stratégie “de la ferme à la fourchette” (figure 13) du Green Deal de l'UE, visant à réduire de 50 % les ventes globales d'antimicrobiens pour les animaux d'élevage et l'aquaculture dans l'Union européenne d'ici 2030. (160)



Figure 13 - “De la ferme à la fourchette” - Stratégie du pacte vert européen (161)



De plus, les prescriptions de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques, les notices, les packagings et les publicités, doivent contenir des avertissements et des conseils appropriés sur le bon usage des antimicrobiens.

L'ordonnance réalisée par le vétérinaire a une durée de validité très limitée et la délivrance des médicaments vétérinaires doit intervenir **dans les 5 jours** suivant l'émission de l'ordonnance. (149)

### 3.3.3. Amélioration du marché intérieur européen du médicament vétérinaire

Concrètement, le règlement 2019/6 remplaçant la directive 2001/82, comprend plus de 160 articles. Parmi ces articles, la création d'un cadre réglementaire européen **harmonisant** les AMM des médicaments vétérinaires européen a été mis en place. (155)

Cette réglementation couvre un large éventail de domaines tels que l'étiquetage des produits, les notices, les bases de données, la pharmacovigilance, la fabrication, l'import/export, la distribution en gros et la vente au détail physique ou sur Internet, la prescription, la publicité et la promotion, ainsi que l'inspection, le contrôle et les sanctions. (162)

Avant ce changement, les ventes entre les États membres demandaient des procédures de reconnaissance mutuelle d'AMM entre les pays. (163)

Désormais, les AMM sont toujours octroyées par les autorités nationales, mais elles sont autorisées dans toute l'UE. Ce qui facilite très largement la commercialisation des médicaments dans l'UE.

### 3.3.4. Réduction de la charge administrative

Depuis 2023, la plateforme Calypso (*figure 14*) est lancée. Cette application en ligne permet des échanges ascendants et descendants de données et d'informations entre les vétérinaires, l'administration et les autres acteurs du sanitaire. (120)

Ce qui nous intéresse plus particulièrement au sein de cette plateforme c'est la remontée automatique des données d'utilisation des médicaments contenant des antimicrobiens (dès lors que le logiciel de gestion de l'établissement le permet). Ainsi, la collecte d'information des données se fait plus rapidement et réduit considérablement la charge administrative.

Cette plateforme permet également la réception de notifications comme les rappels de lots de médicaments, les informations sanitaires importantes ou encore les mises à jour réglementaires.



Figure 14 - Publicité pour la plateforme Calypso par l'ordre national des vétérinaires (164)

### 3.3.5. La mise en commun des informations *via* la création de nouvelles bases de données

L'une des évolutions induites par cette réforme a été la création de nouvelles bases de données, s'inscrivant toujours dans une volonté de mutualisation des informations.

Ceci est notamment assuré par la création d'une base de données de l'Union européenne UPD (Union Products Database) contenant des informations sur tous les médicaments vétérinaires autorisés dans l'Union européenne. Cette base de données est accessible au public. (165)

La base de données des produits de l'Union constitue une source d'information unique sur tous les médicaments vétérinaires autorisés et leur disponibilité dans les États membres de l'Union européenne et de l'Espace économique européen. (165)

C'est l'EMA qui a élaboré cette plateforme et qui maintient à jour le site reprenant les médicaments vétérinaires : Union Products Database, en collaboration étroite avec les États membres et la Commission européenne.

# CONCLUSION

Nous avons vu que ce que l'on peut appeler de « l'or thérapeutique », peut aussi devenir très rapidement, un fléau mondial.

L'apparition de résistance, les impasses thérapeutiques, la surconsommation, l'élevage intensif, le mésusage, font suite à une mauvaise utilisation de cet outil médicamenteux au sein de notre société.

En effet, le lien étroit entre l'Homme, le milieu vétérinaire et l'environnement auparavant très cloisonné, a été très largement démontré par le concept du One Health.

Il faut retenir que, que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire, les mêmes actions de préventions sont à appliquer pour prévenir l'usage des antibiotiques.

La nouvelle réglementation vétérinaire est une grande avancée qui fait suite à ce qui a été mis en place depuis de nombreuses années pour lutter contre l'antibiorésistance. Elle vient concrètement renforcer la loi agricole et concrétiser les espoirs pour les années à venir.

Le but aujourd'hui est une prise de conscience mondiale, une évolution des mentalités mais aussi une éducation de la population sur l'usage des antibiotiques, tout cela à travers de nouveau plan, de nouvelles ambitions.

Mais forcément, comme toutes évolutions, ils se posent aussi des contraintes.

En effet, les vétérinaires qui avaient auparavant un large choix de traitement pour lutter contre les zoonoses, se voient refuser la prescription de certains antibiotiques et se retrouvent parfois dans l'impossibilité de soigner des animaux.

L'inquiétude des vétérinaires de demain est principalement de se retrouver dans une situation d'impasse thérapeutique avec une interrogation :

Et si dans quelques années, les maladies infectieuses devenaient de nouveau les premières causes de mortalité ?

# BIBLIOGRAPHIE

1. Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, Tuppin P, de Lagasnerie G, Watier L. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case-Control Study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019 juin ;17(3):381-389.
2. Ghebreyesus TA, Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Communiqué de presse de l'OMS [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/09-12-2022-report-signals-increasing-resistance-to-antibiotics-in-bacterial-infections-in-humans-and-need-for-better-data>
3. WHO (World Health Organization). New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
4. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 oct.
5. Vidal. Un antibiotique c'est quoi ? [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html>
6. Wohlleben W, Mast Y, Stegmann E, Ziemert N. Antibiotic drug discovery. *Microb Biotechnol*. 2016 sep (5) :541-8.
7. Macfarlane G. *Fleming 1881-1955 : L'homme et le mythe* Paris, France : Belin ; 1990. 351 p.
8. Institut Pasteur. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
9. Tommasi R, Brown DG, Walkup GK, Manchester JI, Miller AA. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 août;14(8): 529-42.
10. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). The Timeline of Antibiotic Discovery [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur : [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30233-6?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302336%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30233-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302336%3Fshowall%3Dtrue)
11. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, Dhama K, Ripon MKH, Gajdács M, Sahibzada MUK, Hossain MJ, Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021 déc;14(12):1750-1766.
12. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Les modes d'action des antibiotiques [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/#:~:text=Les%20antibiotiques%20sont%20spécifiques%20des%20bactéries&text=Ils%20bloquent%20la%20croissance%20des,certaines%20voies%20de%20leur%20métabolisme.>
13. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*. 2006 juin;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73

14. Collège National de Pharmacologie Médicale. Daptomycine [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/daptomycine>
15. Collège National de Pharmacologie Médicale. Sulfamides antibactériens [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-antibacteriens>
16. Lewis K. The Science of Antibiotic Discovery. *Cell*. 2020 avr;181(1):29-45.
17. Guillot J.F. Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1989, 20 (1), pp.3-16.
18. Roth N, Käsbohrer A, Mayrhofer S, Zitz U, Hofacre C, Domig KJ. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poult Sci*. 2019 avr;98(4):1791-1804.
19. Lamberte LE, van Schaik W. Antibiotic resistance in the commensal human gut microbiota. *Curr Opin Microbiol*. 2022 août;68:102150.
20. EMA (European Medicines Agency). ESVAC, Base de données européennes sur la surveillance de la consommation d'antimicrobiens vétérinaires [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/data/datasets/epar-orphan-medicines?locale=fr>
21. ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) [Internet]. [cité 18 nov] Disponible sur : <https://onerba.org/?cn-reloaded=1>
22. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010 sep;74(3):417-33.
23. Wencewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol*. 2019 aug;431(18):3370-3399.
24. Troilet N, Bellini C. Résistance aux antibiotiques : état des lieux en Europe et en Suisse et impact pour le praticien. *Rev Med Suisse* 2016 oct; 12 : 1699-702.
25. Andersson DI, Hughes D. Selection and Transmission of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Microbiol Spectr*. 2017 juil;5(4).
26. INRS (Institut nationale de recherche et de sécurité). Infection à bactéries multi-résistantes (BMR) digestives [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur : [https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT\\_Infection%20à%20bactéries%20multi-résistantes%20\(BMR\)%20digestives](https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Infection%20à%20bactéries%20multi-résistantes%20(BMR)%20digestives)
27. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 mar;18(3):268-81.
28. Yoneyama H, Nakae T. Mechanism of efficient elimination of protein D2 in outer membrane of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 nov;37(11):2385-90.
29. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018 sep ;31(4):e00020-18.
30. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, Spencer J.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol*. 2019 août;431(18):3472-3500.
31. Aygül A. Antibiyotik direncinde dışa atım sistemlerinin ve dirençle mücadelede dışa atım pompa inhibitörlerinin önemi [The importance of efflux systems in antibiotic resistance and efflux pump inhibitors in the management of resistance]. *Mikrobiyol Bul*. 2015

avr;49(2):278-91.

32. Ruppé, E., de Lastours, V. Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal : la face cachée de l'iceberg. *Réanimation*, 2012 jan; 21, 252–259.
33. Biomérieux. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et aide à la prescription [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur : <https://diag-innov.biomerieux.fr/pourquoi-la-concentration-minimale-inhibitrice-cmi-est-un-indicateur-important-pour-guider-le-clinicien-dans-sa-prescription/>
34. Mastatest [Internet]. [cité 19 sept 2022] Disponible sur : <https://www.mastatest.com>
35. Maugat S, Berger-Carbone A. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-france-une-infection-evitee-c-est-un-antibiotique-preserve>
36. Ministère de la Santé et de la Prévention. L'antibiorésistance concerne les hommes mais aussi les animaux et l'environnement. 2018. [Internet]. [cité 1 dec 2022]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-concerne-les-hommes-mais-aussi-les-animaux-et-l>
37. ANSES (Agence nationale chargée de la 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 [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0252Ra.pdf>
38. Santé Publique France. Campagne de prévention : les antibiotiques bien se soigner c'est d'abord bien les utiliser [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur : <https://irepsna.org/campagne-de-prevention-les-antibiotiques-bien-se-soigner-cest-dabord-bien-les-utiliser/>
39. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med*. 2017 mar 29;90(1):135-145.
40. WHO (World Health Organization). New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
41. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Des dirigeants mondiaux et des experts appellent à une réduction significative de l'utilisation des médicaments antimicrobiens dans les systèmes alimentaires mondiaux. 2021 [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/24-08-2021-world-leaders-and-experts-call-for-significant-reduction-in-the-use-of-antimicrobial-drugs-in-global-food-systems>
42. Homeier-Bachmann T, Kleist JF, Schütz AK, Bachmann L. Distribution of ESBL/AmpC-Escherichia coli on a Dairy Farm. *Antibiotics (Basel)*. 2022 juil;11(7):940.
43. Institut Pasteur. Le staphylocoque doré [Internet]. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque>
44. Minton EJ, Macfarlane JT. Antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Thorax*. 1996 août;51 Suppl 2(Suppl 2):S45-50.45. Mainardi JL. Résistance aux antibiotiques : Un phénomène massif et préoccupant [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
46. El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes*



Infect. 2020 déc;9(1):868-885.

47. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Résistance aux antibiotiques : de nouveaux éléments concernant la colistine [Internet]. [cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/résistance-aux-antibiotiques-de-nouveaux-éléments-concernant-la-colistine>

48. Santé Publique France. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2017 [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2017#:~:text=En%20santé%20animale%2C%2095%20%25%20des,7%20%25%20en%20éta blissements%20de%20santé.>

49. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Cessions d'aliments médicamenteux contenant des antibiotiques en France [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/cessions-aliments-médicamenteux-contenant-des-antibiotiques-en-france>

50. Legifrance. Décret n° 2016-1788 du 19 décembre 2016 relatif à la transmission de données de cession des médicaments utilisés en médecine vétérinaire comportant une ou plusieurs substances antibiotiques [Internet]. [cité 2 fev 2023] Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033659554>

51. INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques). Indicateurs pour le suivi national des objectifs de développement durable [Internet]. [cité 21 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2654942/metadonnees-02.i5.pdf>

52. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). WEBINAR - calcul scientifique de l'ALEA par l'ANSES [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/Antibioresistance-animale-bilan-2022>

53. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Rapport d'activité 2022 [Internet]. [cité 19 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-RA2022.pdf>

54. CPias - Grand-est. Mission Spares [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur : <https://cpias-grand-est.fr/spares-surveillance/>

55. Santé publique France. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2020 [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2020>

56. HAS (Haute Autorité de Santé). Dossier de presse antibiorésistance : De la recherche à l'action, tous mobilisés pour lutter contre l'antibiorésistance [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier\\_de\\_presse\\_antibioresistance.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier_de_presse_antibioresistance.pdf)

57. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020 [Internet]. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/18/20211118-spf-antibioresistance-interactif.pdf>

58. CPias - Grand-est. Données de surveillance consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021 [Internet]. [cité 3 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/doc/spf-conso-atb-ville-2011-2021.pdf>

59. Santé Publique France. Résistance aux antibiotiques : données [Internet]. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/donnees/#tabs>
60. Santé Publique France. Géodes, données de santé publique [Internet]. [cité 17 jan 2023]. Disponible sur : <https://geodes.santepubliquefrance.fr>
61. EUPATI (The European Patients' Academy). Modèles animaux [Internet]. [cité 15 fév 2023]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/resources/modeles-animaux/?lang=fr>
62. Santé publique France. « One health » – une seule santé humaine, animale, environnement : les leçons de la crise [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/contribution\\_conseil\\_scientifique\\_8\\_fevrier\\_2022\\_one\\_health.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/contribution_conseil_scientifique_8_fevrier_2022_one_health.pdf)
63. Lacotte Y, Ploy MC. Antibiorésistance à l'échelle « Une seule santé » : stratégies, enjeux et opportunités. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France. 2021; 174:250-257.
64. Quesne A. L'antibiorésistance et le concept « One Health » [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur : <https://cjonehealth.hypotheses.org/255>
65. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Le Résapath : réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur : [https://resapath.anses.fr/Site\\_RESAPATH](https://resapath.anses.fr/Site_RESAPATH)
66. Cazeau G, Collineau L, Haenni M, Jarrige M, Jouy E, Lupo A. Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales Bilan 2021 [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur : [https://resapath.anses.fr/resapath\\_uploadfiles/files/Documents/Rapport%20annuel/2021\\_Resapath\\_Rapport\\_annuel.pdf](https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Rapport%20annuel/2021_Resapath_Rapport_annuel.pdf)
67. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). La résistance aux antibiotiques, une problématique majeure pour les animaux et les humains [Internet]. [cité 10 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/la-résistance-aux-antibiotiques-une-problématique-majeure-pour-les-animaux-et-les-humains>
68. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Prévention de la résistance aux antibiotiques : Novembre 2022 une démarche « Une seule santé » [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur : [https://resapath.anses.fr/resapath\\_uploadfiles/files/Documents/Synthese\\_one%20health/2022\\_SpF\\_Une%20démarche%20une%20seule%20santé\\_Plaquette.pdf](https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Synthese_one%20health/2022_SpF_Une%20démarche%20une%20seule%20santé_Plaquette.pdf)
69. HAS (Haute Autorité de Santé). Antibiorésistance : De la recherche à l'action, tous mobilisés pour lutter contre l'antibiorésistance [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier\\_de\\_presse\\_antibioreistance.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier_de_presse_antibioreistance.pdf)
70. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Résapath - bilan 2021 [Internet]. [cité 18 fév 2022]. Disponible sur : [https://resapath.anses.fr/resapath\\_uploadfiles/images/Accueil/2021\\_Chiffres\\_clefs\\_FR.jpg](https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/images/Accueil/2021_Chiffres_clefs_FR.jpg)
71. GARDP (Global antibiotic research & development partnership). Our work. [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur : <https://gardp.org/our-work/>
72. Commission européenne. Action de l'UE pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur : [https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance\\_fr](https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_fr)

73. INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance [Internet]. [cité 13 déc 2023]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2020-01/inserm-pprantibioresistance.pdf>
74. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
75. INRAE (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement). One Health, une seule santé [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/one-health-seule-sante>
76. OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale). Une seule santé [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.oie.int/fr/pour-les-medias/une-seule-sante/mieux-controler-les-risques-sanitaires-mondiaux/3-priorites/>
77. OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale), WHO (World Health Organization), FAO (Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture). The Tripartite's Commitment Providing multi-sectoral, collaborative leadership in addressing health challenges [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.woah.org/app/uploads/2018/05/tripartite-2017.pdf>
78. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Résistance aux antimicrobiens : les dirigeants mondiaux unissent leurs forces face à l'aggravation de la crise [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/20-11-2020-world-leaders-join-forces-to-fight-the-accelerating-crisis-of-antimicrobial-resistance>
79. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Des dirigeants mondiaux et des experts appellent à une réduction significative de l'utilisation des médicaments antimicrobiens dans les systèmes alimentaires mondiaux [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/24-08-2021-world-leaders-and-experts-call-for-significant-reduction-in-the-use-of-antimicrobial-drugs-in-global-food-systems>
80. OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale). Des dirigeants mondiaux et des experts appellent à l'action pour protéger l'environnement de la pollution antimicrobienne [Internet]. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.woah.org/fr/des-dirigeants-mondiaux-et-des-experts-appellent-a-laction-pour-protger-lenvironnement-de-la-pollution-antimicrobienne/>
81. WHO (World Health Organization). Le Groupe tripartite et le PNUE valident la définition du principe « Une seule santé » formulée par l'OHHLEP [Internet]. [cité 3 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/01-12-2021-tripartite-and-une-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>
82. Sinclair JR. Importance of a One Health approach in advancing global health security and the Sustainable Development Goals. *Rev Sci Tech*. 2019 mai;38(1):145-154.
83. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). One Health : une seule santé pour les êtres vivants et les écosystèmes. [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/one-health-une-seule-sant%C3%A9-pour-les-%C3%AAtres-vivants-et-les-%C3%A9cosyst%C3%A8mes>
84. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Les zoonoses, quand les animaux contaminent les humains [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-zoonoses-quand-les-animaux-contaminent-les-humains>
85. Santé Publique France. Quels sont les liens entre atteintes à la biodiversité et pandémies ? [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.notre->

environnement.gouv.fr/actualites/breves/article/quels-sont-les-liens-entre-atteintes-a-la-biodiversite-et-pandemies

86. Serna C, Gonzalez-Zorn B. Antimicrobial resistance and One Health. *Rev Esp Quimioter*. 2022 oct; 35 Suppl 3(Suppl 3):37-40.
87. Amadou A, Herbillon M. L'espace indopacifique : enjeux et stratégie pour la France [Internet]. [cité 08 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion\\_afetr/115b5041\\_rapport-information](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion_afetr/115b5041_rapport-information)
88. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Le Programme conjoint européen EJP One Health [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-conjoint-europ%C3%A9en-ejp-one-health>
89. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018 mar;6(2).
90. Aslam B, Khurshid M, Arshad MI, Muzammil S, Rasool M, Yasmeen N, Shah T, Chaudhry TH, Rasool MH, Shahid A, Xueshan X, Baloch Z. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 nov;11:771510.
91. Collignon PJ, McEwen SA. One Health-Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. *Trop Med Infect Dis*. 2019 Jan;4(1):22.
92. France génomique. Métagénomique [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.france-genomique.org/expertises-technologiques/metagenomique/#:~:text=La%20métagénomique%20est%20un%20procédé,sols%2C%20air%2C%20etc>.
93. IRD (Institut de Recherche pour le Développement - France). L'initiative Prezode pour une coopération internationale prometteuse [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur : <https://www.ird.fr/linitiative-prezode-pour-une-cooperation-internationale-prometteuse#:~:text=A%20propos%20de%20l%27initiative,rapide%20aux%20risques%20de%20pandémies>.
94. ANR (Agence Nationale de Recherche - France). Maladies infectieuses émergentes [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur : <https://anr.fr/fr/france-2030/programmes-et-equipements-prioritaires-de-recherche-pepr/mie-maladies-infectieuses-emergentes/#:~:text=Le%20PEPR%20MIE%20a%20pour,et%20Fou%20de%20crise%20sanitaire>.
95. Ministère de la santé et de la prévention. Plan National Santé-Environnement 4 (PNSE 4) : « un environnement, une santé » (2021-2025) [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-un-environnement-une-sante-2021-2025>
96. Lelièvre JD. Le projet DIM One Health 2.0 [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Disponible sur : <https://imrb.inserm.fr/actualites/le-projet-dim-one-health-2-0-porte-par-linserm-par-le-pr-jean-daniel-lelievre-labellise-par-la-region-ile-de-france/>
97. CSR (Conseil scientifique régional). Recherche : les 9 Domaines de recherche et d'innovation majeurs 2022-2026 [Internet]. [cité 13 juin 2023]. Disponible sur : <https://www.iledefrance.fr/recherche-les-9-domaines-de-recherche-et-dinnovation-majeurs-2022-2026>
98. Région Ile de France. Presentation DIM One health 2.0 [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur : <https://dim1health2022invest.sciencescall.org>
99. Ministère de l'Agriculture et de la souveraineté alimentaire. Écoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017 - 2022)

- [Internet]. [cité 17 juin 2023]. Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>
100. Ministère de l'Agriculture et de la souveraineté alimentaire. Plan Écoantibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance [Internet]. [cité 17 juin 2023]. Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance#:~:text=Le%20plan%20national%20de%20réduction,préserver%20l%27efficacité%20des%20antibiotiques.>
  101. Regnier E, Ladet N. Les protéines en question [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/proteines-questions>
  102. Commission européenne. Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP\\_05\\_1687](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_05_1687)
  103. Ministère de l'Agriculture et de la souveraineté alimentaire. Le plan écoantibio 2012-2016 : Synthèse [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/telecharger/82020?token=5c31f7d89136004738e7bd89b4903f938a5ff86b23d9aa5877491c2c4697077e>
  104. Briand P, Dupuy C, Molinier ML. Étude d'impact des mesures législatives et réglementaires issues de la loi d'avenir pour l'alimentation, l'agriculture et la forêt, concernant la prescription vétérinaire des antibiotiques critiques [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur : [https://www.anses.fr/fr/system/files/cgaaer\\_17057\\_2018\\_rapport.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/cgaaer_17057_2018_rapport.pdf)
  105. Debaere O. Ecoantibio : premier plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2012-2016). 3 nov 2016 [cité 5 juill 2023]; Disponible sur: [www.persee.fr/doc/bavf\\_0001-4192\\_2016\\_num\\_169\\_3\\_1615](http://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_2016_num_169_3_1615)
  106. Urban D, Chevance A, Moulin G. Rapport 2019 des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/RSC201118-Co-AB-URBAN.pdf>
  107. Ministère de l'Agriculture et de la souveraineté alimentaire. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire [Internet]. [cité 17 juin 2023]. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/170419\\_plan\\_ecoantibio2.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/170419_plan_ecoantibio2.pdf)
  108. Légifrance. Article L5141-14-2 - Code de la Santé publique [Internet]. [cité 20 fév 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038725785](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038725785)
  109. Fabbri L. Connaissances, pratiques et perceptions de la biosécurité en élevage bovin par les vétérinaires et Groupements de Défense Sanitaire : enquêtes par entretiens semi-directifs dans deux départements français [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03979065/document>
  110. INRAE (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement). Bien-être des animaux d'élevage : l'étudier pour le favoriser [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.inrae.fr/bien-etre-animaux-delevage-letudier-favoriser>
  111. Ministère des Solidarités et de la Santé. Quelques mesures du plan d'action national français « une seule santé » de lutte contre l'antibiorésistance [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure\\_mesures\\_innovantes\\_lutte\\_atbr-fr\\_vf.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_mesures_innovantes_lutte_atbr-fr_vf.pdf)
  112. Santé Publique France. 1ère réunion du comité interministériel pour la santé maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille\\_de\\_route\\_antibioresistance\\_nov\\_2016.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf)
  113. FAO (Food and Agriculture Organization). Plan National de Réduction des Risques

- d'Antibiorésistance en Médecine Vétérinaire 2017-2021, Base de données FAOLEX [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.fao.org/faolex/results/details/fr/c/LEX-FAOC196378/>
114. AFVAC (association française des vétérinaires pour animaux de compagnie). Antibiothérapie : fiches de recommandations 2022 [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur : <https://afvac.com/l-association/dossiers/antibiotherapie-fiches-de-recommandations-2022>
115. Sharma J, Sharma D, Singh A, Sunita K. Colistin Resistance and Management of Drug Resistant Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022 déc;2022:4315030.
116. Gouvernement *Valls III*. Maîtrise de l'antibiorésistance : lancement de la feuille de route interministérielle [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/argumentaire/maitrise-de-l-antibioresistance-lancement-de-la-feuille-de-route-interministerielle#:~:text=Le%20Gouvernement%20intensifie%20la%20politique,œuvre%20un%20ensemble%20de%20mesures>.
117. Anyanwu MU, Jaja IF, Okpala COR, Njoga EO, Okafor NA, Oguttu JW. Mobile Colistin Resistance (mcr) Gene-Containing Organisms in Poultry Sector in Low- and Middle-Income Countries: Epidemiology, Characteristics, and One Health Control Strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2023 juin;12(7):1117.
118. Guillaume K, Laugier C. Evaluation des plans Ecoantibio et appui à la préparation du troisième [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur : [https://medias.vie-publique.fr/data\\_storage\\_s3/rapport/pdf/287303.pdf](https://medias.vie-publique.fr/data_storage_s3/rapport/pdf/287303.pdf)
119. Pajot B, Guillaume K, Aujollet Y, De Amorim A, Burstin A, Emmanuelli J, Deprost P. Évaluation et préparation de l'actualisation de la feuille de route interministérielle 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur : <https://www.education.gouv.fr/evaluation-et-preparation-de-l-actualisation-de-la-feuille-de-route-interministerielle-2016-pour-la-343297>
120. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Suivi des usages d'antimicrobiens [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/152856>
121. Eur-lex. Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>
122. Légifrance. JORF ordonnance n° 2010-18 du 7 janvier 2010 portant création d'une agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur : [Ordonnance n° 2010-18 du 7 janvier 2010 portant création d'une agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](https://www.legifrance.gouv.fr/eli/ordonnance/2010/01/07/201018)
123. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Contrat d'objectifs et de performance 2023-2027 : entre l'État et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-COP2023-2027.pdf>
124. Centres antipoison France. Toxicovigilance [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur : <https://centres-antipoison.net/les-centres>
125. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Nutrivigilance [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur : <https://www.nutrivigilance-anses.fr/nutri#!>

126. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Phytopharmacovigilance [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/signaler-un-effet-indésirable-ne-portant-pas-sur-la-santé-humaine-lié-à-l'utilisation-de>
127. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Pharmacovigilance vétérinaire [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur : <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>
128. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-RA2021-RNV3P.pdf>
129. Légifrance. Article R5141-82 - Code de la santé publique modifié par DÉCRET n°2015-647 du 10 juin 2015 - art. 2 [Internet]. [cité 01 août 2023] Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000030714477#:~:text=On%20entend%20par%20publicité%20pour,consommation%20de%20ces%20médicaments%20vétérinaires.](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030714477#:~:text=On%20entend%20par%20publicité%20pour,consommation%20de%20ces%20médicaments%20vétérinaires.)
130. Conseil Constitutionnel. Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 [Internet]. [cité 28 fév 2023]. Disponible sur : <https://www.conseil-constitutionnel.fr/le-bloc-de-constitutionnalite/preambule-de-la-constitution-du-27-octobre-1946>
131. Eur-lex. Règlement (CE) no 767/2009 du parlement européen et du conseil du 13 juillet 2009 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux, modifiant le règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R0767-20181226&from=FR>
132. Légifrance. Décret n° 2015-647 du 10 juin 2015 relatif à la publicité des médicaments vétérinaires. 2015-647 juin 10, 2015. [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030711300>
133. Légifrance. Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique [Internet]. [cité 14 janv 2023] Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629>
134. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Guide des bonnes pratiques de publicite en faveur des medicaments veterinaires [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur : [https://www.anses.fr/fr/system/files/20220808\\_Guide%20des%20BPP\\_Anmv\\_version%20n°6\\_v1\\_ANMV\\_version%20finale.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/20220808_Guide%20des%20BPP_Anmv_version%20n°6_v1_ANMV_version%20finale.pdf)
135. CMDv (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures). Labelling & packaging of veterinary medicinal products conclusions and recommendations [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.hma.eu/uploads/media/POS003\\_Ed-01\\_Pack\\_Conclusions\\_Recommendations\\_ED-01\\_Final\\_-\\_EMEA-CMDv-123457-2008\\_01.pdf](https://www.hma.eu/uploads/media/POS003_Ed-01_Pack_Conclusions_Recommendations_ED-01_Final_-_EMEA-CMDv-123457-2008_01.pdf)
136. Légifrance. Article R5141-85 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000030714455](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030714455)
137. Gouvernement. Projet de loi de finances pour 2023 [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0273\\_projet-loi.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/116b0273_projet-loi.pdf)
138. Légifrance. Article L5141-8 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 2 mars 2023].

Disponible sur :

[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033811532/2019-07-05](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033811532/2019-07-05)  
139. ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé).

Liste des antibiotiques critiques [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur :

<https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-08/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>

140. Légifrance. Article L5144-1-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur :

[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045405268#:~:text=Les%20substances%20antimicrobiennes%20d%27importance,de%20sécurité%20sanitaire%20de%201%27](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045405268#:~:text=Les%20substances%20antimicrobiennes%20d%27importance,de%20sécurité%20sanitaire%20de%201%27)

141. Légifrance. 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]. [cité 2 mars 2023] Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291325>

142. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). AVIS de l'Anses relatif à la saisine 2015-SA-0118 concernant les antibiotiques critiques pour la santé humaine et animale [Internet]. [cité 18 juin 2023].

Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV2015sa0118.pdf>

143. Légifrance. Article R5141-117-2 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur :

[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032256774](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032256774)

144. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Substances essentielles pour le traitement des équidés

[Internet]. [cité 19 juillet 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-AMM-Substances-actives-equides-20310415.pdf>

145. Parlement Européen, Commission européenne. Règlement (CE) n°1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances essentielles pour le traitement des équidés [Internet]. [cité 3 mars 2023] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1950>

146. Légifrance. Article R5141-111 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur :

[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032256759](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032256759)

147. Légifrance. Article R5141-117-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur :

[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032256776](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032256776)

148. AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé).

Réglementation relative à l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur :

[https://www.afmps.be/fr/usage\\_veterinaire/medicaments/medicaments/bon\\_usage/reglementation\\_relative\\_a\\_lutilisation#:~:text=Un%20vétérinaire%20peut%20donc%20uniquement,%20à%201%27antibiotique%20critique%20testé.](https://www.afmps.be/fr/usage_veterinaire/medicaments/medicaments/bon_usage/reglementation_relative_a_lutilisation#:~:text=Un%20vétérinaire%20peut%20donc%20uniquement,%20à%201%27antibiotique%20critique%20testé.)

149. Légifrance. Articles R5141-111 à R5141-141 -Section 10 : Dispositions particulières. [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur :

[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA0000](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA0000)



06190728/

150. Légifrance. LOI n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029573022>
151. Légifrance. Article L1 - Code rural et de la pêche maritime [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043978760](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043978760)
152. Légifrance. Article R6111-10 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043188422](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043188422)
153. Légifrance. Article L5442-10 - Code de la santé publique » [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045405497/2222-02-22#:~:text=Les%20peines%20sont%20portées%20à,contenant%20des%20substances%20classées%20psychotropes.](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045405497/2222-02-22#:~:text=Les%20peines%20sont%20portées%20à,contenant%20des%20substances%20classées%20psychotropes.)
154. Légifrance. Article L5141-14-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000029581693/2014-10-15](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029581693/2014-10-15)
155. Parlement Européen, Conseil Constitutionnel. Règlement (UE) 2019/4 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018 concernant la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation d'aliments médicamenteux pour animaux, modifiant le règlement (CE) no 183/2005 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 90/167/CEE du Conseil [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=FR>
156. EMA (European Medicine Agency). Antimicrobial use data reporting per animal categories [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/antimicrobial-use-data-reporting-animal-categories-numerator-manual-reporting-data-ema\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/antimicrobial-use-data-reporting-animal-categories-numerator-manual-reporting-data-ema_en.pdf)
157. Eur-lex. JORF Règlement délégué (UE) 2021/578 de la commission du 29 janvier 2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences relatives à la collecte de données sur le volume des ventes de médicaments antimicrobiens et sur l'utilisation de ceux-ci chez l'animal [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0578&from=RO>
158. Parlement Européen, Commission européenne. Règlement délégué (UE) 2021/1760 de la Commission du 26 mai 2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en définissant les critères pour la désignation des antimicrobiens qui doivent être réservés au traitement de certaines infections chez l'homme [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi34Z2o39SBaxV4UaQEHT-aD9sQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Feur-lex.europa.eu%2Flegal-content%2FFR%2FALL%2F%3Furi%3DCELEX%3A32021R1760&usg=AOvVaw0fBcV11-oyMDo9I7Gcd5Qu&opi=89978449>
159. ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Les nouvelles mesures européennes en faveur de la lutte contre l'antibiorésistance [Internet]. [cité 19 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-nouvelles-mesures-europeennes-en-faveur-de-la-lutte->



# Table des abréviations

**AB** : Antibiotiques

**ACTA** : Instituts techniques agricoles et les organismes de recherche appliquée pour les productions animales et végétales

**ALEA**: Animal Level of Exposure to Antimicrobials

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANRS - MIE** : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales - Maladies infectieuses émergentes

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

**ANMV** : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

**ARN** : Acides RiboNucléiques

**BLSE** : Béta-lactamases à spectre étendu

**BMR** : Bactéries Multi Résistantes

**CMI** : Concentrations Minimales Inhibitrices

**DDJ** : Doses définies journalières

**DIM** : Domaine d'intérêt majeur

**E. coli** : Escherichia coli

**EJP** : Programme Conjoint Européen

**EMA**: European medicine agency

**ESVAC**: European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption

**FAO** : Organisation pour l'agriculture et l'alimentation des Nations Unies

**NVR** : Nouvelle réglementation vétérinaire

**OIE** : Organisation mondiale de la santé animale

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**RAM** : Résistance aux antimicrobiens

**PEPR** : Programmes et équipements prioritaires de recherche

**PLP** : Protéines de liaison des pénicillines

**PNSE** : Le plan national Santé Environnement

**PreP**: Pre-exposure prophylaxis

**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit

**RNV3P** : Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles

**SIMV** : Syndicat de l'Industrie du Médicament et réactif Vétérinaires

**UE** : Union-Européenne

**UPD** : Union Product Database

# ANNEXE 1

Antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme :

D'après le : **RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2022/1255 DE LA COMMISSION**  
**Du 19 juillet 2022 désignant des antimicrobiens ou groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme, conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil**

## Antibiotiques :

- a) Carboxypénicillines
- b) Uréidopénicillines
- c) Ceftobiprole
- d) Ceftaroline
- e) Combinaisons de céphalosporines et d'inhibiteurs de bêta-lactamase
- f) Céphalosporines Sidérophores
- g) Carbapénèmes
- h) Pénèmes
- i) Monobactames
- j) Dérivés de l'acide phosphoreux
- k) Glycopeptides
- l) Lipopeptides
- m) Oxazolidinones
- n) Fidaxomicine
- o) Plazomicine
- p) Glycylcyclines
- q) Éravacycline
- r) Omadacycline

**Antiviraux :**

- a) Amantadine
- b) Baloxavir marboxil
- c) Celgosivir
- d) Favipiravir
- e) Galidesivir
- f) Lactimidomycine
- g) Laninamivir
- h) Méthisazone/métisazone
- i) Molnupiravir
- j) Nitazoxanide
- k) Oseltamivir
- l) Péramivir
- m) Ribavirine
- n) Rimantadine
- o) Tizoxanide
- p) Triazavirine
- q) Umifénovir
- r) Zanamivir

**Antiprotozoaires :**

- a) Nitazoxanide

# Table des illustrations

## Figures :

<i>Figure 1- Frise chronologique de la découverte des antibiotiques (10).....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 2 - Les différents modes d'action des antibiotiques (12) .....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 3 - Campagne de communication Santé publique France sur le bon usage des antibiotiques.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 4 - Calcul scientifique de l'ALEA par l'ANSES (52) .....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 5 - Quantité d'antibiotiques consommés en France en santé animal par l'ANSES....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 6 - Évolution de la consommation d'antibiotique espèce par espèce par l'ANSES....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 7 - Logo du concept : Une seule santé (64) .....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 8 - Bilan 2021 dressé par le Resapath en quelques chiffres (70) .....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 9 - schéma du concept : Une seule santé (81).....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 10 - Publicité du plan Écoantibio du ministère de l'Agriculture (99).....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 11 - Bilan par l'ANSES de l'exposition aux antibiotiques par forme pharmaceutique entre 2006 et 2021 (106).....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 12 - Exposition à la colistine par formes pharmaceutiques d'après l'ANSES entre 2005 et 2018 (106).....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 13 - "De la ferme à la fourchette" - Stratégie du pacte vert européen (161).....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 14 - Publicité pour la plateforme Calypso par l'ordre national des vétérinaires (164) .....</i>	<i>81</i>

## Tableaux :

<i>Tableau I - Différents degrés de résistance des bactéries aux antibiotiques.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau II - Réglementation des publicités vétérinaires.....</i>	<i>66</i>

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>I. DE L'ANTIBIOTIQUE A L'ANTIBIORÉSISTANCE</b> .....	<b>13</b>
1.1. <i>L'antibiorésistance</i> .....	17
1.1.1. Les mécanismes de l'antibiorésistance .....	18
1.1.2. Les degrés de résistance .....	20
1.1.3. Mécanismes de résistances aux antibiotiques.....	20
1.2. <i>Facteurs favorisant la diffusion des souches résistantes</i> .....	23
1.2.1. Les principaux facteurs .....	23
1.2.2. La culture de l'antibiotique et l'inégalité d'accès aux antibiotiques .....	25
1.2.3. Élevage intensif : consommation de masse, surproduction et environnement.....	26
1.3. <i>Les résistances les plus problématiques de nos jours</i> .....	28
<b>II. IMPACT EN SANTE HUMAINE</b> .....	<b>30</b>
2.1. <i>La place des antibiotiques dans notre société</i> : .....	31
2.1.1. Bilan sur la consommation d'antibiotiques dans le domaine vétérinaire et humain en France : .....	31
2.1.1.1. Santé animale : .....	32
2.1.1.2. Santé humaine .....	34
2.1.2. Lien entre l'antibiothérapie humaine et animale .....	37
2.1.3. Conséquence et suivi des résistances : .....	39
2.1.3.1. Morbidité, mortalité .....	41
2.1.3.2. Sécurité alimentaire et sanitaire .....	42
2.1.4. Le concept One health .....	45
2.1.4.1. Les antibiotiques à l'heure du One Health.....	47
2.1.4.2. One Health 1.0 de 2018 à 2021 .....	48
2.1.4.3. One Health 2.0 (DOH 2.0) de 2022 à 2026 .....	51
2.2. <i>Les plans ECOANTIBIO</i> .....	52



2.2.1. De 2012 à 2016.....	53
2.2.2. De 2017 à 2021.....	57
<b>III. REGLEMENTATION VETERINAIRE .....</b>	<b>64</b>
3.1. GENERALITE.....	65
3.1.1. Rôle de l'ANSES.....	65
3.1.2. Contrôle publicité .....	66
3.2. <i>Réglementation des antibiotiques à usage vétérinaire avant le 28 janvier 2022</i> 71	
3.2.1. Notion d'antibiotique critique .....	71
3.2.2. Une réglementation spécifique.....	73
3.2.3. Loi agricole .....	75
3.3. <i>Nouvelle réglementation vétérinaire, les changements :.....</i>	<i>77</i>
3.3.1. Sécurité et disponibilité des médicaments vétérinaires.....	77
3.3.2. Lutte contre la résistance aux antimicrobiens .....	78
3.3.3. Amélioration du marché intérieur européen du médicament vétérinaire	80
3.3.4. Réduction de la charge administrative.....	80
3.3.5. La mise en commun des informations <i>via</i> la création de nouvelles bases de données.....	81
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>85</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>98</b>
<b>ANNEXE 1.....</b>	<b>100</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>102</b>

PATAT Charlotte – Réglementation vétérinaire des antibiotiques : lutte contre l'antibiorésistance et impact sur la santé humaine

**Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2023**

## **RÉSUMÉ**

Les antibiotiques sont des médicaments indispensables à la santé humaine et animale. Ils ont fait considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20e siècle. Aujourd'hui, l'antibiorésistance est le résultat d'un mésusage lié à une utilisation trop importante, répétée et parfois non justifiée, pour pallier aux nombreuses maladies humaines et vétérinaires, et à la surconsommation.

Pour comprendre l'importance du concept : une seule santé, une prise de conscience mondiale a été nécessaire par le biais de plans, de documentations, permettant d'établir un lien entre les Hommes, les animaux et l'environnement.

Pour limiter les résistances et futures situations d'impasse thérapeutique, les réglementations ont été renforcées et des moyens ont été mis en œuvre avec la création d'un environnement réglementaire plus large ne s'arrêtant pas uniquement à la santé humaine.

## **MOTS-CLÉS**

- MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES
- ANTIBACTERIENS
- RÉSISTANCE BACTERIENNE AUX MEDICAMENTS
- LEGISLATION
- SANTÉ
- ENVIRONNEMENT

## **JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. DUKIC Sylvain  
Assesseur(s) : M. GERARD Stéphane  
Mme DRIANT Florine