



HAL
open science

Le rôle de la viande bovine dans la transmission d'antibiorésistances à l'Homme en France

Eva Martin

► **To cite this version:**

Eva Martin. Le rôle de la viande bovine dans la transmission d'antibiorésistances à l'Homme en France. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04783388

HAL Id: dumas-04783388

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04783388v1>

Submitted on 14 Nov 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.



ANNEE 2024 THESE : 2024 – TOU 3 – 4079

LE RÔLE DE LA VIANDE BOVINE DANS LA TRANSMISSION D'ANTIBIORÉSISTANCES À L'HOMME

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

MARTIN Eva, Marie

Directeur de thèse : M. Pedro Henrique DIDIMO IMAZAKI

JURY

PRESIDENTE :
Mme Aude FERRAN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Pedro Henrique DIDIMO IMAZAKI
Mme Delphine BIBBAL

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie-Thérapeutique*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la reproduction*
- Mme BIBBAL Delphine, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
- M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme LALLEMAND Elodie, *Chirurgie des équidés*
- M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et mathématiques*
- Mme PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
- Mme BRET Lydie, *Physique et chimie biologiques et médicales*
- Mme BOUHSIRA Emilie, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. CARTIAUX Benjamin, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. COMBARROS Daniel, *Dermatologie vétérinaire*
- M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
- Mme DANIELS Héléne, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
- Mme DAVID Laure, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. DIDIMO IMAZAKI Pedro, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- M. FERCHIOU Ahmed, *Economie et gestion des entreprises vétérinaires agricoles*
- Mme FUSADE-BOYER, *Microbiologie et infectiologie thérapeutiques et résistances*
- Mme GRANAT Faïny, *Biologie médicale animale*
- Mme JOURDAN Géraldine, *Anesthésie, analgésie comparée*
- Mme JOUSSERAND Nicolas, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*
- Mme LE GRAVERAND Quentin, *Alimentation animale*
- Mme LE LOC'H Guillaume, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
- Mme MILA Hanna, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. OTAVIANO DO REGO Renato, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme PIERRON Alix, *Pharmacie-Toxicologie*
- Mme VERGNE Timothée, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
- Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. AUMANN Marcel, *Urgences, soins intensifs*
- M. AUVRAY Frédéric, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. CASSARD Hervé, *Pathologie des ruminants*
- M. CROVILLE Guillaume, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme DIDIER Caroline, *Anesthésie, analgésie*
- M. DELPONT Mattias, *Clinique Aviaire*
- Mme DUPOUY GUIRAUTE Véronique, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme GAILLARD Elodie, *Urgences, soins intensifs*
- Mme GEFFRE Anne, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme GRISEZ Christelle, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme JEUNESSE Elisabeth, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme LAYSSOL-LAMOUR Catherine, *Imagerie Médicale*
- Mme POUJADE Agnès, *Anatomie pathologique vétérinaire*
- Mme PRESSANTI Charline, *Dermatologie vétérinaire*
- M. RAMON PORTUGAL Felipe, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. REYNOLDS Brice, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme ROUCH BUCK Pétra, *Médecine préventive*
- Mme SAADA Chloé, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

Remerciements

A Madame Aude Ferran

**Maître de conférences et professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
Toulouse**

Physiologie-Thérapeutique

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Sincères remerciements.

A Madame Delphine Bibbal

**Maître de conférences et professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
Toulouse**

Hygiène et Industrie des Aliments

Pour avoir accepté d'être assesseur de cette thèse,
Sincères remerciements.

A Monsieur Pedro Henrique Imazaki

**Maître de conférences et professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
Toulouse**

Hygiène et Industrie des Aliments

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir accompagné dans mon travail,
Pour votre temps, vos conseils et votre bienveillance à mon égard,
Très sincères remerciements.

Table des matières

Table des matières.....	1
Liste des figures.....	4
Introduction.....	6
Partie 1: Histoire des antibiotiques et des antibiorésistances.....	10
I. De 1928 à 1940: Découverte des premiers antibiotiques, une révolution dans le milieu médical.....	10
II. De 1940 à 1961: Poursuite de l'âge d'or des antibiotiques mais apparition des premières antibiorésistances.....	11
III. De 1961 à 2000: L'antibiorésistance devient un enjeu de santé publique.....	12
IV. De 2000 à aujourd'hui: la recherche est en déclin, l'antibiorésistance est au cœur des préoccupations pour le futur.....	13
Partie 2: Mécanismes de résistance aux antibiotiques, acquisition et transmission de l'antibiorésistance.....	15
I. Mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	16
1) La modification des ribosomes.....	16
2) L'inactivation des antibiotiques.....	17
3) L'action des pompes à efflux.....	18
II. Acquisition des antibiorésistances.....	20
1) Conjugaison.....	20
2) Transduction.....	22
3) Transformation.....	22
III. Dissémination des antibiorésistances.....	22
Partie 3: Etat des lieux sur l'utilisation actuelle des antibiotiques en élevage bovin français et suivi des antibiorésistances au sein de celui-ci.....	25
I. Utilisation actuelle des antibiotiques en élevage (classe, quantité, substances interdites).....	25
1) Les différentes familles d'antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire et leur catégorisation à l'échelle nationale et européenne.....	25
2) Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage.....	29
3) Synthèses et bilans des plans nationaux Ecoantibio contre l'émergence de résistances aux antibiotiques.....	29
II. Suivi des souches bactériennes résistantes en élevage bovin français.....	33

Partie 4: Etat des lieux concernant l'antibiorésistance dans le produit viande bovine en France, cadre réglementaire et écologie microbienne des viandes.....	38
I. Suivi de résidus d'antibiotiques.....	38
II. Ecologie microbienne d'une viande bovine.....	40
1) Les différentes flores de l'animal et composition.....	41
a) Les flores cutanée et mammaire.....	41
b) La flore de la sphère respiratoire.....	41
c) La flore vaginale.....	42
d) Les flores digestives.....	42
2) Les bactéries provenant des opérateurs et de l'environnement.....	42
3) Composition des flores bactériennes présentes à la surface des viandes.....	43
III. Suivi des bactéries résistantes et de leurs gènes d'antibiorésistance.....	44
Partie 5: Impact de la présence de bactéries, de gènes antibiorésistants et de résidus antibiotiques dans les produits carnés d'origine bovine pour l'être humain via leur consommation.....	49
I. Impact de la transmission par l'alimentation des bactéries, gènes d'antibiorésistants et de résidus antibiotiques à l'être humain et conséquences.....	50
1) Impact et conséquences des résidus antibiotiques présents dans l'alimentation sur les flores humaines.....	50
2) Impact et conséquences de la transmission de bactéries et gènes antibiorésistants sur les flores de l'être humain, notamment intestinale, via la consommation de denrées alimentaires.....	51
II. Rôle des produits carnés d'origine bovine dans la transmission de bactéries et de gènes antibiorésistants à l'Homme via leur consommation.....	55
Partie 6: Moyens de lutte contre l'émergence d'antibiorésistances dans la filière bovine française, innovations et perspectives.....	58
I. Gestion et moyens de lutte contre l'émergence et la transmission des bactéries et gènes antibiorésistants dans la filière bovine française	58
1) Suivi des bactéries et gènes antibiorésistants et gestion de l'utilisation des antibiotiques dans la filière bovine française.....	59
2) Suivi des résidus antibiotiques dans la filière bovine française.....	63
II. Méthodes et perspectives d'innovation contre la transmission d'antibiorésistances à l'Homme via la consommation de produits carnés d'origine bovine.....	64

1) La phagothérapie, utilisation thérapeutique et préventive de bactériophages, et ses dérivés.....	65
2) Utilisation de flores protectrices et de leurs dérivés dans les produits carnés d'origine bovine.....	67
Discussion et conclusion.....	71
Bibliographie.....	77

Liste des figures

Figure 1: Diagramme d'estimation des principales causes de mortalité chez l'Homme d'ici 2050. [12].....	7
Figure 2: Schéma des voies potentielles de transmission de bactéries ou de gènes antibiorésistants entre l'humain, l'animal et l'environnement. [13].	8
Figure 3: Interaction compétitive entre la protéine de protection ribosomale TetM et la tétracycline, sur la sous-unité 30S du ribosome illustrant la prévention de l'inhibition de l'ARN par la tétracycline. [41].....	17
Figure 4: Structures générales et comparaison des pompes à efflux parmi différentes familles contribuant à la résistance aux antibiotiques. [7]	19
Figure 5: Mécanismes de transfert horizontal de gènes entre bactéries: conjugaison, transformation et transduction. [43, adapté de 44].....	21
Figure 6: Les voies de transmission des antibiorésistances entre les animaux, l'environnement et les humains. [49].....	24
Figure 7: Liste des antibiotiques autorisés ou non en médecine vétérinaire et antibiotiques d'importance critique (AIC). [54,56].....	26
Figure 8: Tonnages d'antibiotiques (par familles) vendus en France en 2022 en médecine vétérinaire. [54].....	27
Figure 9: Proposition de catégorisation des antibiotiques par un groupe d'experts de l'EMA selon leur degré d'importance critique. [55].....	28
Figure 10: Bilan de l'évolution de l'exposition à la colistine en 2022 par rapport à l'ALEA moyen de 2014 et 2015, par espèces. [54].....	31
Figure 11: Bilan 2022 de l'évolution de l'ALEA par familles d'antimicrobiens, toutes filières confondues. [54].....	32
Figure 12: Bilan 2022 de l'évolution de l'ALEA entre 2011 et 2022 par familles d'antimicrobiens, en A chez les porcs, en B chez les volailles, en C chez les lapins et en D chez les chiens et chats. [54].....	32
Figure 13: Bilan 2022 de l'évolution de l'ALEA par familles d'antimicrobiens, filière bovine. [54].....	33
Figure 14: Bilan de l'évolution des souches bactériennes d' <i>E. coli</i> sensibles (en vert), résistantes (en rouge) et intermédiaires (autres couleurs) vis-à-vis de la colistine chez les veaux de boucherie. [15].	36

Figure 15: Bilan de l'évolution entre 2012 et 2022 de la proportion de souches bactériennes d' <i>E. coli</i> résistantes au ceftiofur (céphalosporine de troisième génération) dans les différentes filières animales. [62].....	36
Figure 16: Bilan de l'évolution entre 2012 et 2022 de la proportion de souches bactériennes d' <i>E. coli</i> résistantes à la marbofloxacin ou à l'enrofloxacin (fluoroquinolones) dans les différentes filières animales. [62].....	37
Figure 17: Liste des substances médicamenteuses antibiotiques interdites dans les denrées alimentaires d'origine animale. [d'après 67 et 68].....	39
Figure 18: Bactéries analysées pour la mise en évidence de gènes d'antibiorésistance en fonction du support de recherche et du stade physiologique de l'animal. [83].	45
Figure 19: Evolution de la prévalence des <i>E.Coli</i> à BLSE dans les caeca des veaux entre 2015 et 2019. [83].....	46
Figure 20: Evolution de la prévalence des résistances aux antibiotiques chez les <i>E. coli</i> commensales isolées chez les veaux. [83].....	47
Figure 21: Evolution entre 2012 et 2022 de la prévalence de souches d' <i>E. coli</i> résistantes au ceftiofur (céphalosporine de troisième génération) dans les différentes filières animales. [62].....	60
Figure 22: Evolution entre 2012 et 2022 de la prévalence de souches d' <i>E. coli</i> résistantes à l'enrofloxacin et à la marbofloxacin (fluoroquinolones) dans les différentes filières animales. [62].....	60
Figure 23: Evolution entre 2007 et 2021 de la proportion de souches d' <i>E. coli</i> résistantes à la colistine dans la filière veaux de boucherie. [15].....	61
Figure 24: Schéma des voies potentielles de transmission de bactéries ou de gènes antibiorésistants entre l'humain, l'animal et l'environnement. [13].....	72
Figure 25: Tonnage d'antibiotiques, ventes effectuées et ALEA par espèce en 2022. [54].....	75

Introduction:

La découverte du premier antibiotique fut celle de la pénicilline, mise en évidence en 1928 par Alexander Fleming. [1]. Elle fut suivie au cours de la première moitié du XXème siècle par celle des chefs de file des principales familles d'antibiotiques comme par exemple les streptomycines de la famille des aminoglycosides en 1944 ou les céphalosporines de première génération en 1945. [2,3]. Ces découvertes innovantes ont permis de lutter à une échelle mondiale contre les infections d'origine bactérienne, mais ont aussi eu pour conséquence de mettre en évidence des mécanismes d'antibiorésistances chez les bactéries. [4].

Depuis l'apparition de bactéries sur Terre il y a plus de trois milliards d'années, des mécanismes de résistances se sont développés chez certaines souches, leur conférant ainsi des capacités de défense contre une ou plusieurs substances antimicrobiennes. Cependant, c'est seulement au cours des années 1940 que l'on met en évidence le phénomène d'antibiorésistance, suite à la découverte et l'utilisation d'antibiotiques chez l'Homme, qui n'a fait que sélectionner des résistances pré-existantes depuis de nombreuses années chez les bactéries. L'émergence de bactéries et de gènes antibiorésistants s'explique par toute utilisation d'antibiotique, qui exerce une pression de sélection sur les bactéries. Les plus sensibles sont éliminées, mais les résistantes subsistent et se multiplient dans le milieu. [4, 5, 6].

De plus, ces résistances peuvent être intrinsèques, c'est-à-dire portées à l'origine par le génome bactérien, ou acquises, c'est-à-dire qu'au cours de la vie de la bactérie, un transfert d'éléments génétiques d'une bactérie à une autre se déroule, ce qui explique le phénomène de propagation des antibiorésistances. [7].

La découverte de nombreuses molécules antibiotiques les décennies suivantes ne freine pas ce phénomène, d'autant plus que la consommation d'antibiotiques augmente avec les années. Les antibiorésistances ne cessent de se développer, en témoigne la mise en évidence de bactéries multi-résistantes (BMR) dans les années 1950 [8] puis de bactéries hautement résistantes (BHRe) dans les années 2000 [9].

De nos jours, la situation vis-à-vis des antibiorésistances est alarmante, menaçant réellement la santé publique, avec en 2019, environ 700 000 décès liés à des maladies à composante antibiorésistante. De plus, des rapports estiment que

d'ici 2050, la cause principale de mortalité chez l'Homme, dans le monde entier, serait l'antibiorésistance, à raison de 10 millions de décès par an, bien devant les cancers, les maladies bactériennes, virales, etc. (**Figure 1**). [10, 11, 12]. Actuellement, l'enjeu est de préserver la santé publique, en contrôlant l'émergence d'antibiorésistances et en tentant de préserver l'arsenal thérapeutique antibiotique disponible.

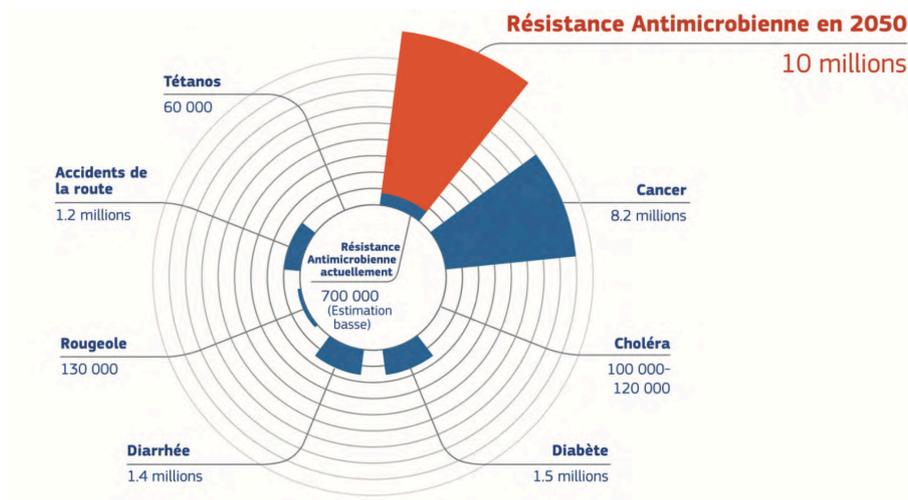


Figure 1 : Diagramme d'estimation des principales causes de mortalité chez l'Homme d'ici 2050. [12].

Les bactéries sont des micro-organismes qui évoluent dans différents compartiments de la biosphère : chez l'humain, chez l'animal et dans l'environnement. Dans ces trois réservoirs sont présentes des bactéries portant des gènes d'antibiorésistance. Aussi, ces trois réservoirs interagissent entre eux, fréquemment, et via de nombreuses voies de transmission, détaillées en **Figure 2**. [13].



Figure 2 : Schéma des voies potentielles de transmission de bactéries ou de gènes antibiorésistants entre l'humain, l'animal et l'environnement. 1 = les effluents humain contaminent l'eau, les faunes et l'humain ; 2 = les effluents animaux contaminent les sols, les cultures et d'autres animaux ; 3 = le sol contaminé atteint l'eau, d'autres végétaux ; 4, 5, 6 = les végétaux, les denrées alimentaires d'origine animale et l'eau contaminés consommés par l'humain ; 7 = la faune sauvage peut entrer en contact avec l'humain, l'animal ou l'environnement (eau et végétaux), 8 = l'hôpital est un lieu de regroupement de bactéries antibiorésistantes. [13].

Ce schéma montre la complexité des liens existants entre ces différents réservoirs, et la nécessité d'agir aussi bien chez l'humain, chez l'animal qu'au niveau de l'environnement. C'est l'approche « One Health », ou « une seule santé » en français, qui consiste à envisager de résoudre les enjeux sanitaires de manière globale et pluridisciplinaire, et nous allons aborder ici plus particulièrement l'objectif qui vise à contrôler l'émergence de bactéries et de gènes antibiorésistants. [14].

Aussi, comme nous pouvons le constater dans ce schéma, une voie possible de transmission de bactéries ou de gènes antibiorésistants à l'Homme est la consommation de denrées alimentaires d'origine animale. Ces produits sont vecteurs de souches bactériennes diverses, qui peuvent à leur tour être porteuses de gènes d'antibiorésistance, potentiellement transmissibles à l'être humain au cours de la consommation des denrées alimentaires, même si l'importance que joue cette voie concernant cet enjeu n'est pas encore clairement évaluée. [13].

Ainsi, dans ce sujet, nous avons choisi de nous intéresser de plus près au rôle des denrées alimentaires d'origine bovine, en France, dans la transmission

d'antibiorésistances à l'être humain. Nous allons essayer de cerner plus précisément quel impact cette voie peut avoir sur cette problématique et quelles sont les stratégies établies pour palier à l'émergence de bactéries et gènes antibiorésistants chez l'être humain, notamment ici dans la filière bovine française.

Partie 1: Histoire des antibiotiques et des antibiorésistances

Les antibiotiques sont, comme l'indique leur nom, des substances médicamenteuses issues de micro-organismes, ou synthétisées en laboratoire, qui agissent contre les bactéries. Ils peuvent être bactéricides, en détruisant les bactéries, ou bactériostatiques, en limitant leur prolifération. Il existe aujourd'hui une dizaine de familles différentes, qui regroupent des centaines d'antibiotiques. Ils peuvent aussi agir selon différents mécanismes d'action et sur différentes cibles de la bactérie afin de l'inhiber.

La découverte des antibiotiques a été une véritable révolution dans le milieu médical humain comme vétérinaire, car ce sont en effet les seules molécules ayant à l'époque démontré le plus leur efficacité contre les infections d'origine bactérienne touchant à la fois l'Homme et l'animal, et en plus prouvé une certaine innocuité par rapport aux autres molécules disponibles au début du XXème siècle, comme par exemple les sels d'arsenic utilisés dans le traitement anti-syphilitique. [15]. Néanmoins, les bactéries ont toujours su s'adapter en contrant ou en détournant le mécanisme d'attaque des antibiotiques, faisant alors apparaître des souches résistantes chez l'homme, chez l'animal et dans l'environnement. Ainsi, l'histoire des antibiotiques est indissociable de celle des antibiorésistances.

I. De 1928 à 1940: Découverte des premiers antibiotiques, une révolution dans le milieu médical

En 1928, la pénicilline, substance produite par un champignon, *Penicillium notatum*, est découverte de manière fortuite par Alexander Fleming au cours de ses travaux. Lorsque ce champignon s'est développé dans une culture de staphylocoques, la croissance de ces derniers a alors été inhibée. Mais du fait de l'instabilité de la pénicilline et des faibles quantités disponibles, son utilisation auprès du grand public ne démarrera que 12 ans plus tard, pendant la seconde guerre mondiale. Cela a nécessité les travaux d'Howard Florey et d'Ernst Boris Chain, qui ont réussi à l'isoler efficacement puis à la produire de manière industrielle en utilisant *Penicillium chrysogenum*, un champignon métabolisant 200 fois plus de pénicilline

que *P. notatum*. Ils remporteront pour cela tous trois le prix Nobel de médecine en 1945. [16].

Pendant ce temps-là, en 1935 en Allemagne, Gerhard Domagk démontre les effets antibactériens d'un colorant, le sulfanilamide. Ses travaux sont poursuivis à l'Institut Pasteur jusqu'aux années 1940 par Ernest Fourneau, où des centaines de molécules de la famille des sulfamides sont développées. Ce sont bien elles qui dominent alors le champ de l'antibiothérapie. En parallèle, entre 1927 et 1939 aux Etats-Unis, la gramicidine et la tyrothricine sont découvertes par le biologiste français René Dubos. Il réussit à les isoler, les purifier et les produire à grande échelle. Avant même l'essor de la pénicilline, c'est la tyrothricine qui fut le premier antibiotique commercialisé. [15].

II. De 1940 à 1961: Poursuite de l'âge d'or des antibiotiques mais apparition des premières antibiorésistances

Ainsi, dès la fin de la seconde Guerre Mondiale, la pénicilline est largement utilisée, et dans la foulée, les premières constatations d'antibiorésistances se font, Alexander Fleming lui-même ayant averti du risque de résistance aux antibiotiques dans son discours pour le prix Nobel de la médecine en 1945. [17].

En 1940, Edward Penley Abraham et Ernest Chain mettent en évidence une résistance de certaines souches d'*Escherichia coli*, capables de produire la pénicillinase, une enzyme responsable de l'inactivation de la pénicilline. Parallèlement, l'utilisation massive de la pénicilline conduit en 1942 à l'observation des premières souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline chez plusieurs patients, une résistance qui se propagera les années suivantes, particulièrement dans le milieu hospitalier. [18].

Ce sont ces observations d'antibiorésistances qui pousseront les scientifiques à aller à la recherche de nouvelles molécules antibiotiques. Ainsi, en l'espace d'une décennie, les premiers représentants des principales familles actuellement connues font émergence : les streptomycines de la famille des aminoglycosides en 1944 [2] ; les céphalosporines de première génération en 1945 [3] ; le chloramphénicol de la famille des phénicolés en 1947 [19] ; la tétracycline de la famille éponyme en 1948 [20] ; et l'érythromycine A de la famille des macrolides en 1952 [21]. Aussi, la période

de 1950 à 1960 est l'une des plus productives, puisque 40 à 60 nouveaux antibiotiques étaient mis au point chaque année. [5].

Néanmoins, les résistances contre ces antibiotiques récemment découverts ne sont font pas attendre, puisqu'il faudra quatre ans pour en constater contre les streptomycines, et moins d'un an contre l'érythromycine, parmi d'autres nombreux exemples. [22, 23].

Enfin, malgré les émergences d'antibiorésistances, l'efficacité des antibiotiques contre les infections d'origine bactérienne est établie. Dès 1948, leur utilisation débute dans le milieu vétérinaire. Aussi dans les années 50 est constaté, chez l'animal, un effet promoteur de croissance des sulfamides, des streptomycines, des tétracyclines et des polypeptides à faible doses. Ainsi, l'ajout d'antibiotiques dans la ration quotidienne des animaux de rente devient une pratique fréquente et non légiférée. [5, 15].

III. De 1961 à 2000: L'antibiorésistance devient un enjeu de santé publique

Jusqu'ici, les antibiotiques étaient utilisés avec moins de restrictions que de nos jours, la recherche étant prolifique et l'antibiorésistance étant alors un enjeu de santé publique plutôt négligé.

Les années 60 restent une décennie productive et permettent à l'ampicilline et la méthicilline de voir le jour au cours de l'année 1961, puis aux quinolones de 1ère génération en 1962, à la triméthoprimine en 1965 et à l'amoxicilline en 1972. [24, 25, 26, 27].

On le rappelle, les premières constatations d'antibiorésistances de *S. aureus* face à la pénicilline se font en 1942. Aussi, la mise au point de la méthicilline en 1961 semble être la solution face à ce problème. Cependant, 1962 voit apparaître les premiers *S. aureus* résistants à la méthicilline (SARM), soit la première bactérie multi-résistante aux antibiotiques. Depuis, il est considéré comme étant un des pathogènes les plus problématiques en médecine humaine. D'autres pathogènes des plus préoccupants apparaissent à la fin des années 80 et sont les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE). [28, 29].

L'utilisation mondiale des antibiotiques dans le milieu vétérinaire est alors importante (proche de 40% sur le total des antibiotiques utilisés entre l'Homme et l'animal) et la problématique d'antibiorésistances devient un enjeu de santé publique, puisque qu'on se préoccupe désormais de la transmission d'antibiorésistances de l'animal à l'Homme (notamment depuis l'apparition des SARM). [5].

C'est ainsi qu'à partir de 1971, la Grande-Bretagne interdit l'usage des tétracyclines comme promoteurs de croissance, puis en Suède en 1986, l'ensemble des antibiotiques sont interdits en tant qu'additifs. [5]. En France, la réglementation s'est fait dans le cadre de l'Union Européenne depuis 1970 via une liste positive évolutive. Cependant, il existe toujours des pays qui actuellement autorisent toujours cet usage des antibiotiques en tant qu'additifs comme la Chine, l'Ukraine ou la Thaïlande. [30].

Bien que la législation soit en cours d'évolution, la première identification de la présence d'un SARM est faite en 1972 en Belgique lors d'un cas de mammite bovine, même si, jusque dans les années 2000, le SARM restera un enjeu assez mineur dans le milieu vétérinaire. [15].

IV. De 2000 à aujourd'hui: la recherche est en déclin, l'antibiorésistance est au cœur des préoccupations pour le futur

Depuis le début des années 2000, la recherche de nouveaux antibiotiques se poursuit malgré un certain essoufflement. Seulement 17 nouvelles molécules sont apparues sur le marché ces 20 dernières années, parmi lesquelles 15 sont réellement innovantes et deux sont déjà existantes et réhabilitées en raison de l'apparition de résistances contre celles-ci. [31]. En parallèle, la recherche est désormais axée sur le développement de méthodes alternatives de lutte contre les infections d'origine bactérienne comme les anticorps, les peptides antimicrobiens ou encore les bactériophages. [31, 32].

Le début des années 2000 est aussi marqué par la mise en évidence de la transmission de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme. Tout d'abord, c'est aux Pays-Bas et au Danemark, que l'on met en évidence la présence de SARM inhabituels chez l'Homme, contaminés par des souches plutôt présentes chez les

porcs et donc dans le milieu professionnel de l'élevage. En parallèle, de plus en plus de preuves sont apportées en faveur d'une transmission de bactéries, dont des bactéries antibiorésistantes, de l'animal à l'Homme, aussi bien concernant les animaux de compagnie que les animaux de production. [15].

Ainsi, le problème d'antibiorésistance n'est plus seulement l'enjeu de la médecine humaine, mais aussi de la médecine vétérinaire, étant donné que la preuve d'une transmission de bactéries antibiorésistantes de l'animal à l'Homme est apportée.

Aussi, la menace que représentait les bactéries multirésistantes était déjà bien ancrée au sein la médecine dans les années 2000, sans compter l'apparition de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (c'est-à-dire résistantes aux antibiotiques dits critiques), notamment les entérobactéries productrices de carbapénémases et les entérocoques résistants aux glycopeptides. [33, 34].

La question de l'antibiorésistance devient une problématique mondiale. Un premier rapport de l'OMS en 2015 fait état d'une situation alarmante et d'une sérieuse menace pour la santé des populations. S'en suit un *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens*, aussi publié par l'OMS en 2016.

A l'échelle nationale, deux plans ministériels Ecoantibio sont établis en 2011 et 2016. Les objectifs de ces plans sont d'une part la sensibilisation à la menace que représentent les résistances et, d'autre part, la prise de conscience que les deux médecines, humaine comme vétérinaire doivent travailler ensemble pour appréhender ce problème, en diminuant l'utilisation des antibiotiques et en changeant les pratiques actuelles. [15].

En cela, l'arrêté du 18 mars 2016 du Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire définit l'ensemble des antibiotiques critiques non autorisés en médecine vétérinaire ainsi que des antibiotiques critiques autorisés: les céphalosporines de troisième et quatrième générations et les fluoroquinolones.

Nous pouvons conclure que l'usage des antibiotiques se veut aujourd'hui plus contrôlé, afin de limiter l'apparition et la transmission de résistances. En effet, celles-ci sont considérées comme une problématique mondiale, d'autant plus qu'elles se propagent entre l'Homme, l'animal et l'environnement par de nombreux biais possibles.

Partie 2: Mécanismes de résistance aux antibiotiques, acquisition et transmission de l'antibiorésistance

Comme vu précédemment, la découverte et la multiplication des antibiotiques disponibles ont entraîné, comme nous l'avons observé, l'apparition de résistances chez les bactéries face aux antibiotiques. Il convient de différencier la résistance en tant que telle, qui est la capacité d'une bactérie à se défendre contre un antibiotique - un mécanisme génétique transmis de cellules mères à cellules filles (sauf en cas de mutation survenant chez la cellule fille, la rendant à nouveau sensible à l'antibiotique ou aux antibiotiques en question)-, de la persistance. La persistance d'une bactérie se caractérise par une insensibilité temporaire à un antibiotique, sans pour autant porter de résistance dans son matériel génétique. Elle est souvent observée dans les populations bactériennes en phase stationnaire, en dormance ou en biofilms. Toutefois, lorsque les bactéries sortent de ces états, elles redeviennent sensibles aux antibiotiques. [7, 35].

Aussi, les résistances peuvent être classées en trois catégories: intrinsèques, acquises et adaptatives. Les résistances intrinsèques sont décrites comme étant des caractéristiques structurelles ou fonctionnelles qui rendent le site d'action des antibiotiques inaccessibles, conférant ainsi génétiquement une antibiorésistance. Par exemple, les bactéries du genre *Mycoplasma* ne possèdent pas de paroi cellulaire ; les bêta-lactamines empêchent la multiplication bactérienne en inhibant la synthèse de la paroi ; de ce fait, les mycoplasmes sont intrinsèquement résistants aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines. Les résistances acquises sont développées au cours de la vie de la bactérie qui reçoit le matériel génétique nécessaire par trois mécanismes principaux décrits par la suite. Enfin, les résistances adaptatives, contrairement aux résistances intrinsèques ou acquises, sont transitoires. Elles ne sont pas induites par la présence de gènes de résistance chez la bactérie mais résultent de modifications de l'expression des gènes induites par des signaux environnementaux, tels que le stress, le pH du milieu, la concentration ionique du milieu, ou la présence de faibles concentrations d'antibiotiques. [36, 37].

I. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Les bactéries déploient plusieurs stratégies de défense contre les antibiotiques: elles peuvent modifier le site d'action ciblé par le médicament (par exemple les ribosomes), éliminer celui-ci de manière active par l'expression de pompes à efflux, ou encore être à l'origine de l'inactivation enzymatique de l'antibiotique. Dans cette partie, nous allons décrire les trois principaux mécanismes permettant aux bactéries de se protéger de l'action des antibiotiques.

1) *La modification des ribosomes*

Un des mécanismes de défense répandus chez les bactéries est la modification des ribosomes. En effet, certains antibiotiques comme les tétracyclines ou les aminoglycosides ciblent spécifiquement cette structure cellulaire, responsable de la synthèse des protéines et constituée de deux sous-unités associées à une ou plusieurs molécules d'ARN ribosomique, ainsi qu'à de nombreuses protéines ribosomales. La modification des ribosomes consiste alors, chez les bactéries, en des altérations des sites cibles des antibiotiques sur cette structure cellulaire grâce à des mutations génétiques ou des modifications post-transcriptionnelles. Par conséquent, ces modifications induisent des changements de structure des ribosomes, qui empêchent l'antibiotique de se lier à son site cible, et donc diminuent l'activité inhibitrice de celui-ci sur les bactéries. Pour les mutations génétiques, on peut citer par exemple des modifications de l'ARN 16S ou 23S, qui empêchent la liaison de certains antibiotiques comme les aminoglycosides, ou encore les macrolides et les lincosamides lorsqu'une mutation dans la région peptidyl transférase de la sous-unité 23S se produit. Concernant les modifications post-transcriptionnelles, on peut retrouver le mécanisme de méthylation ou de protection des ribosomes. La méthylation, se produit notamment au niveau des sous-unités 16S et 23S, et est permise grâce à des enzymes spécifiques qui catalysent cette méthylation, enzymes codées par des gènes de résistance acquis. La méthylation est un mécanisme de résistance courant contre les aminoglycosides et les macrolides. [7, 38, 39].

La protection des ribosomes est un mécanisme développé chez les espèces bactériennes, tant Gram positives que Gram négatives, qui repose sur la production d'une protéine de protection ribosomale (PPR), parmi lesquelles TetM et TetO sont

les plus étudiées. Les antibiotiques de la famille des tétracyclines exercent leur action antibactérienne en inhibant les ribosomes, en se fixant à un site spécifique sur la sous-unité 30S. Lorsque l'antibiotique tente de se lier au ribosome, la PPR entre en compétition avec celui-ci et se lie préférentiellement au site, grâce à une plus grande affinité pour le site de liaison (**Figure 3**). La liaison entre le ribosome et la PPR est réversible, mais se produit de manière permanente tant que l'antibiotique est présent. L'avantage de ce mécanisme, par rapport aux mutations ou à la méthylation des sites de liaison, réside dans le fait qu'il n'entraîne pas de modifications conformationnelles irréversibles du ribosome, préservant ainsi sa fonction sans altérer de manière permanente les sites hautement conservés. [40, 41].

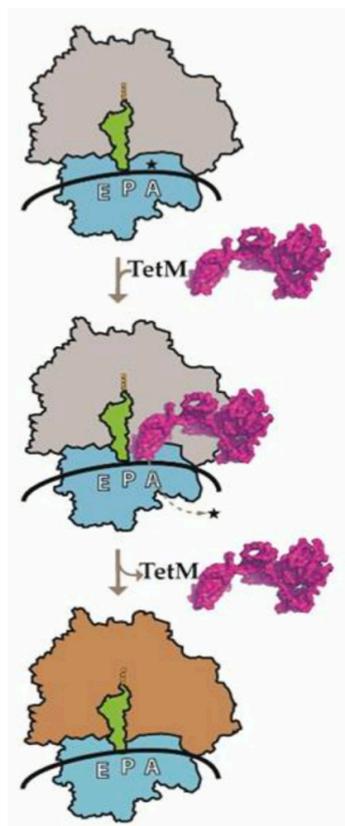


Figure 3: Interaction compétitive entre la protéine de protection ribosomale TetM (en rose) et la tétracycline (représenté par une étoile), sur la sous-unité 30S du ribosome (en bleu) illustrant la prévention de l'inhibition de l'ARN (en vert) par la tétracycline. Le ribosome, initialement non fonctionnel (en gris) en présence de l'antibiotique, retrouve sa fonctionnalité (en orange) lorsque la TetM déloge la tétracycline du site de liaison. [41].

2) L'inactivation des antibiotiques

Un deuxième mécanisme de défense des bactéries contre les antibiotiques est la neutralisation de ces derniers, qui peut s'effectuer de deux manières

différentes: soit par la dégradation enzymatique du médicament, soit par le transfert de groupes chimiques spécifiques qui inactivent l'antibiotique.

Concernant la dégradation des molécules, un exemple très répandu est celui de l'hydrolyse enzymatique par les bêta-lactamases, qui représentent un large groupe d'enzymes ciblant pour la plupart des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines. L'hydrolyse de l'antibactérien altère sa structure, le rendant incapable de se lier à ses cibles spécifiques sur la bactérie, telles que les protéines liant la pénicilline, et par conséquent, de l'inhiber. Cette propriété est observée chez les bactéries tant Gram positives que Gram négatives.

Concernant les transferts de groupes chimiques, ce mécanisme implique la production, par la bactérie, d'enzymes appelées transférases. Leur rôle est d'ajouter un groupement acétyle, phosphate ou adényl à un site spécifique de l'antibiotique, modifiant ainsi sa structure et sa fonction, et le rendant ainsi inefficace contre les bactéries. Le type de transfert le plus répandu est l'acétylation, affectant principalement les aminoglycosides, le chloramphénicol, et dans certains cas, les fluoroquinolones, tandis que la phosphorylation et l'adénylation ciblent surtout les aminoglycosides. [7, 36, 37].

3) L'action des pompes à efflux

Un troisième mécanisme principal de résistance des bactéries contre les antibiotiques est l'expression de pompes à efflux. Ces pompes permettent d'éliminer activement les antibiotiques de la cellule, soit en réponse directe à leur présence, soit en réaction aux stimuli environnementaux. Elles peuvent être constitutivement présentes dans la membrane cellulaire, surexprimées en réponse à un stress, ou exprimées à partir de gènes de résistance acquis. On distingue principalement cinq grandes familles de pompes à efflux: les transporteurs ABC (*ATP binding cassette*), MATE (*multidrug and toxic compound extrusion*), SMR (*small multidrug resistance*), MFS (*major facilitator superfamily*) et RND (*resistance nodulation-cell division*), chacune ayant des spécificités quant aux types de substances qu'elles peuvent expulser. (Figure 4).

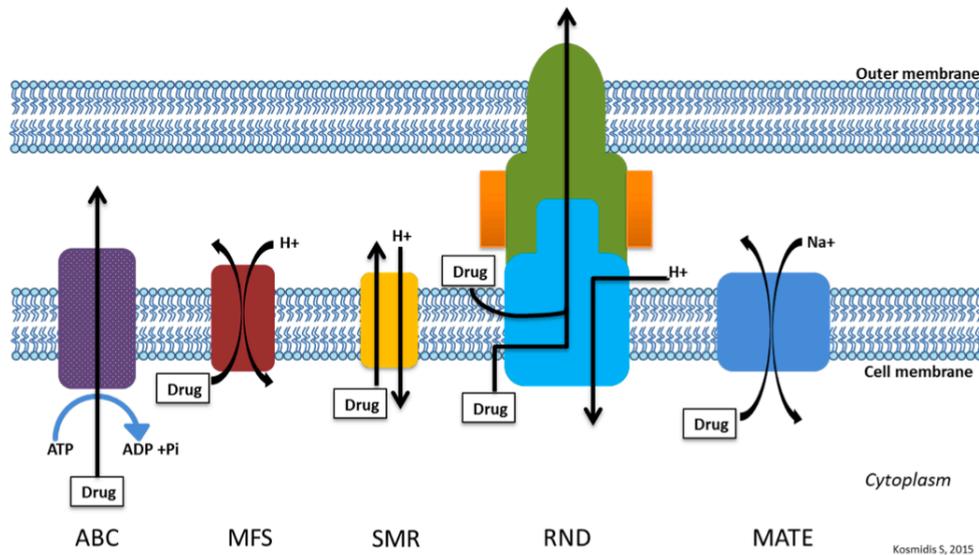


Figure 4: Structures générales et comparaison des pompes à efflux parmi différentes familles contribuant à la résistance aux antibiotiques. [7].

Les transporteurs ABC utilisent l'ATP comme source d'énergie et sont présents dans de nombreuses cellules, y compris les bactéries, où ils transportent une variété de substances, telles que des ions, des glucides, des protéines, des acides aminés, des polysaccharides ou bien encore des substances médicamenteuses. Bien qu'ils sont moins nombreux chez les bactéries par rapport aux cellules eucaryotes, certains transporteurs ABC bactéries ont des spécificités de substrats notables. Par exemple, chez *Vibrio cholerae*, un transporteur ABC spécifique est connu pour transporter les fluoroquinolones et les tétracyclines.

Les pompes à efflux de la famille MATE utilisent principalement le gradient de sodium, (et dans certains cas le gradient de protons), comme source d'énergie pour expulser les substances hors de la cellule. Elles éjectent un large éventail de substances, notamment les fluoroquinolones et, dans une moindre mesure, les aminoglycosides.

Les transporteurs de la famille SMR utilisent les protons (H^+) comme source d'énergie pour expulser des substances hors de la cellule. Ils sont principalement impliqués dans l'efflux de petites molécules hydrophobes et peuvent contribuer à la résistance contre certains composés antimicrobiens. La capacité de ces transporteurs à expulser spécifiquement des bêta-lactamines et des aminoglycosides

n'est pas la plus typiquement rapportée, avec une activité plus fréquemment associée à d'autres types de substances toxiques. [42].

Ceux de la famille des MFS peuvent fonctionner selon différents mécanismes, y compris le symport (Na^+ ou H^+) ou l'antiport (H^+) avec leur substrat. Cette famille est particulièrement importante chez les bactéries et se distingue par une diversité extrême en matière de substrats transportés. Bien que certaines pompes à efflux montrent une spécificité accrue pour leurs substrats, la famille dans son ensemble couvre une large gamme de molécules. Par exemple, *Acinetobacter baumannii* possède deux pompes MFS distinctes pour l'érythromycine et le chloramphénicol, tandis qu'*E. coli* dispose de trois pompes MFS spécialisées dans l'expulsion des macrolides, des fluoroquinolones et du triméthoprim.

Enfin, les transporteurs de la famille RND, présents exclusivement chez les bactéries Gram négatives, fonctionnent en antiport substrat/ H^+ . Un seul transporteur peut expulser une variété de substances, incluant des antibiotiques, des détergents, des colorants, des métaux lourds et des solvants. Par exemple, *Pseudomonas aeruginosa* présente une résistance aux bêta-lactamines, au chloramphénicol, à la tétracycline, au triméthoprim et à certaines sulfamides et fluoroquinolones, une capacité largement attribuée à l'action combinée de divers mécanismes de résistances, dont les pompes à efflux RND, qui jouent un rôle significatif. [7, 36, 37].

II. Acquisition des antibiorésistances

Après avoir examiné les principales stratégies de défense des bactéries contre les antibiotiques, nous allons maintenant aborder les différents mécanismes par lesquels les résistances aux antibiotiques se transmettent entre les bactéries.

1) Conjugaison

Le transfert horizontal de gènes (THG) permet aux bactéries d'échanger du matériel génétique de façon non-héréditaire, avec la conjugaison comme principal mécanisme. Ce processus nécessite que la bactérie donneuse possède des gènes spécifiques qui lui permettent d'initier la conjugaison. Une fois cette condition remplie, la bactérie donneuse établit une connexion avec une bactérie receveuse à travers des pili conjugatifs, formant un pont cytoplasmique entre elles. Ce pont

facilite le transfert d'éléments génétiques, tels que des plasmides ou des transposons conjugatifs. (**Figure 5**).

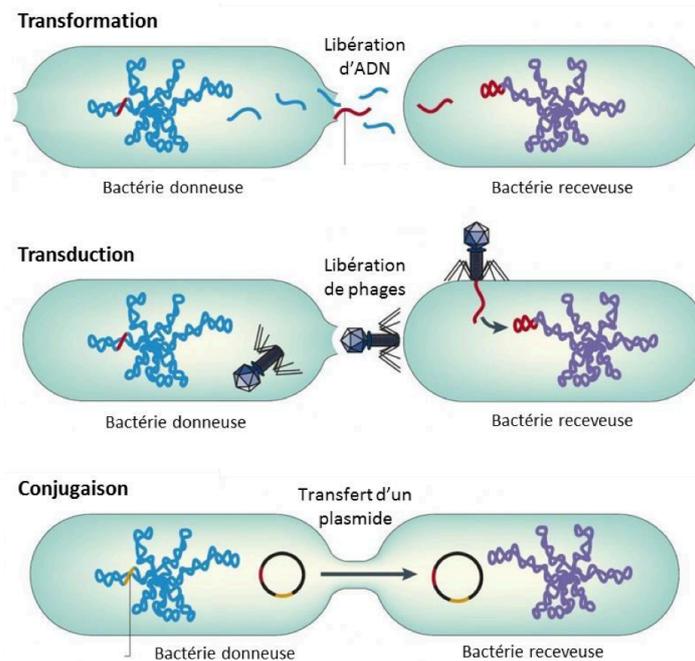


Figure 5: Mécanismes de transfert horizontal de gènes entre bactéries: conjugaison, transformation et transduction. [43, adapté de 44].

Les plasmides, éléments génétiques extra-chromosomiques de taille variable, se trouvent dans le cytoplasme des bactéries et se répliquent de manière autonome grâce à leur propre matériel génétique. Bien que leur transfert soit souvent plus fréquent entre bactéries de la même famille, certains plasmides peuvent être transférés entre espèces différentes, augmentant ainsi le potentiel de dissémination de la résistance aux antibiotiques. Un plasmide unique peut contenir plusieurs gènes d'antibiorésistance, permettant à une bactérie de développer de multiples résistances suite à un seul événement de conjugaison.

Les transposons, également connus sous le nom d'éléments transposables, sont des segments d'ADN capables de se déplacer au sein du génome d'une bactérie, que ce soit dans les chromosomes ou les plasmides. Bien qu'ils ne se répliquent pas de manière autonome, leur intégration dans le génome ou un plasmide hôte permet leur duplication lors de la répllication cellulaire. Leur capacité à se déplacer facilite le transfert de gènes, y compris ceux conférant une résistance aux antibiotiques, pouvant ainsi contribuer à la dissémination de résistances entre bactéries, y compris entre différentes familles. L'efficacité du transfert de gènes de

résistance par les transposons dépend de leur structure génétique et des mécanismes de transposition, plutôt que de leur taille seule. [36, 37, 45].

2) Transduction

La transduction est un mécanisme de THG moins fréquent que la conjugaison, caractérisé par le transfert de matériel génétique d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse via un bactériophage (**Figure 5**). Ces virus exploitent la machinerie cellulaire des bactéries pour leur propre réplication. Lorsqu'un bactériophage s'ancre à une bactérie, il injecte son matériel génétique. Lors de la lyse cellulaire, des fragments d'ADN bactérien peuvent être emballés dans des particules phagiques. Ces particules virales peuvent ensuite infecter une nouvelle bactérie, transférant ainsi l'ADN bactérien, qui peut s'intégrer dans le génome de la bactérie hôte par recombinaison. Ce mécanisme permet le transfert de divers éléments génétiques, y compris des gènes de résistance aux antibiotiques, facilitant la dissémination de la résistance entre les bactéries. [36, 37, 45].

3) Transformation

Enfin, la transformation représente également un mécanisme de THG assez courant, bien que moins fréquent que la conjugaison. Ce processus permet à certaines bactéries de capter de l'ADN libre dans leur environnement et de l'intégrer dans leur propre génome (**Figure 5**). Cette capacité dépend d'une machinerie cellulaire spécialisée, et seules certaines bactéries possèdent les gènes nécessaires pour devenir compétentes, c'est-à-dire capables d'absorber cet ADN exogène. L'ADN libre, qui peut provenir de la décomposition d'autres bactéries, est lié à la surface de la cellule par des protéines de compétence spécifiques et est ensuite internalisé où il peut être intégré par recombinaison dans le génome de la bactérie. [36, 37].

III. Dissémination des antibiorésistances

Comme nous l'avons vu jusqu'à présent, les bactéries ont développé des mécanismes de défense leur permettant de contrer l'action des antibiotiques. Ces

mécanismes ont tendance à se transmettre entre bactéries, qu'elles soient de la même famille ou de familles différentes, favorisant ainsi leur propagation.

L'émergence croissante d'antibiorésistances au cours des dernières décennies suscite de plus en plus de préoccupations, notamment en ce qui concerne leur transmission entre les animaux et les humains. Cette transmission peut se faire indirectement par l'intermédiaire de l'environnement ou des denrées alimentaires d'origine animale. C'est le principe du concept *One Health* (Une seule santé, en français), qui souligne les interconnexions entre la santé humaine, animale et environnementale. Pour résoudre ces problèmes, une approche pluridisciplinaire est adoptée, impliquant des acteurs des trois secteurs. Dans le contexte de l'antibiorésistance, cela signifie que les professionnels de la santé humaine et vétérinaire, entre autres, jouent un rôle crucial, notamment dans la gestion rationnelle de l'utilisation des antibiotiques pour éviter leur surconsommation. [15, 46].

Les transmissions d'antibiorésistances de l'animal vers l'Homme se manifestent principalement via trois voies distinctes, chacune impliquant différents vecteurs et mécanismes (**Figure 6**). Premièrement, la transmission directe peut survenir lors du contact étroit avec des animaux, notamment dans les contextes agricoles et vétérinaires, où les travailleurs sont régulièrement exposés à des animaux potentiellement porteurs de bactéries résistantes. Deuxièmement, la transmission indirecte via l'environnement se produit lorsque les effluents d'élevage contaminés sont répandus dans l'eau et le sol, entraînant la dissémination de bactéries résistantes ou de gènes de résistance aux antibiotiques, pouvant ensuite contaminer, par exemple, les aliments d'origine végétale. Troisièmement, la consommation d'aliments d'origine animale représente une autre voie de transmission, étant donné que ces aliments peuvent porter des bactéries résistantes aux antibiotiques. En outre, en l'absence de bonnes pratiques d'élevage, de suivi vétérinaire adéquat et de contrôles officiels rigoureux, ces aliments peuvent également contenir des résidus d'antibiotiques. [15, 46, 47, 48].

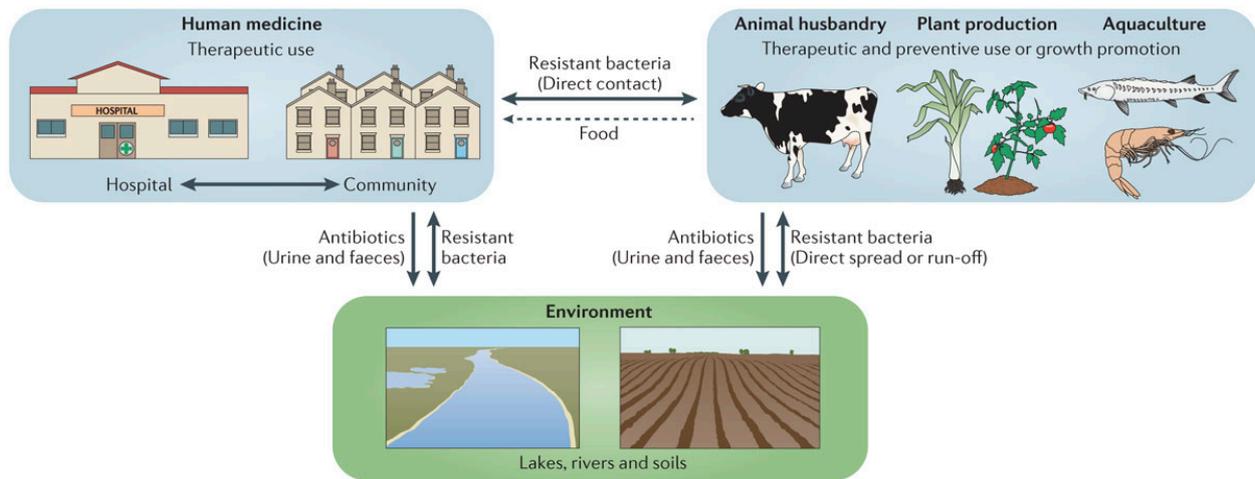


Figure 6: Les voies de transmission des antibiorésistances entre les animaux, l’environnement et les humains. [49].

Par la suite, nous allons nous attarder plus particulièrement sur la voie de transmission concernant les aliments d’origine animale, et encore plus précisément sur les produits carnés d’origine bovine.

Partie 3: Etat des lieux sur l'utilisation actuelle des antibiotiques en élevage bovin français et suivi des antibiorésistances au sein de celui-ci

Comme évoqué précédemment, l'apparition et la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques sont désormais d'importants enjeux en matière de santé publique. En effet, l'Homme et l'animal étant soumis de la même manière aux infections bactériennes, les antibiotiques utilisés sont donc partagés, avec en France en 2020, 628 tonnes vendues en médecine humaine contre 415 tonnes en médecine vétérinaire. Ainsi donc, afin de lutter contre les problématiques d'antibiorésistances, il convient de mieux gérer l'usage des antibiotiques, aussi bien qualitativement que quantitativement et de manière synergique entre le milieu vétérinaire et humain, toujours dans la lignée du concept « One Health ». Ainsi, le panel d'antibiotiques disponibles pourrait être préservé dans le but de pouvoir continuer à lutter contre les infections à composante bactérienne.

Nous allons ici nous concentrer plus particulièrement sur le milieu de l'élevage bovin en France, où concernant l'usage des antibiotiques, des changements sont en cours depuis ces deux dernières décennies, en France comme ailleurs dans le monde. L'évolution des pratiques est aujourd'hui encadrée dans notre pays par des plans nationaux de contrôle et de surveillance, mais aussi par les plans Ecoantibio mis en place en 2011, 2016 et 2021. [15, 50, 51].

I. Utilisation actuelle des antibiotiques en élevage (classe, quantité, substances interdites)

1) Les différentes familles d'antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire et leur catégorisation à l'échelle nationale et européenne

Sur l'intégralité des familles d'antibiotiques disponibles, une partie est strictement réservée à l'usage en médecine humaine (molécules classées comme substances interdites en médecine vétérinaire), dont la liste est établie selon le Règlement (UE) 2019/6. La mise au point de cette liste de substances interdites est motivée par le fait qu'il existe des bactéries résistantes, multirésistantes voire hautement résistantes qu'il devient de plus en plus difficiles à traiter, notamment chez l'Homme. Cette catégorie d'antibiotiques est une sorte de dernier rempart pour l'humain contre ces bactéries, qu'il convient de préserver pour une question de santé publique. D'autre part, il existe aussi une catégorie d'antibiotiques dont l'usage est strictement interdit en pratique vétérinaire des animaux destinés à la consommation, à cause de leur risque toxique pour l'Homme, comme par exemple le chloramphénicol. L'autre partie est autorisée en médecine humaine comme vétérinaire (**Figure 7**). Parmi les molécules de cette seconde catégorie, certaines substances sont classées comme antibiotiques d'importance critique (AIC) selon l'arrêté du 18 mars 2016. Leur usage est limité afin de préserver l'efficacité de ces antibactériens. [52, 53, 54, 55, 56].

Antibiotiques réservés à l'Homme	Antibiotiques autorisés en médecine vétérinaire hors AIC (par familles)	Antibiotiques d'importance critique (AIC) autorisés en médecine vétérinaire
Carboxypénicillines Uréidopénicillines Ceftobiprole/Ceftaroline Combinaisons de céphalosporines et d'inhibiteurs de bêta-lactamase Céphalosporines sidérophores Carbapénèmes/Pénèmes Monobactames Dérivés de l'acide phosphoreux Glycopeptides Lipopeptides Oxazolidinones Fidaxomicine Plazomicine Glycylcyclines Éravacycline Omadacycline	Aminoglycosides Céphalosporines (première et deuxième générations) Lincosamides Macrolides Pénicillines Phénicolés Pleuromutilines Polypeptides Quinolones Sulfamides Tétracyclines Triméthoprime Autres antibiotiques (acide fusidique, diméridazole, métronidazole, pyriméthamine, rifaximine, thiostrepton)	Céphalosporines (troisième et quatrième générations) Fluoroquinolones

Figure 7: Liste des antibiotiques autorisés ou non en médecine vétérinaire et antibiotiques d'importance critique (AIC). [54,56].

Plus spécifiquement, en médecine vétérinaire, les antibiotiques les plus utilisés en 2022, toutes filières confondues sont récapitulés dans le tableau ci-dessous (**Figure 8**).

Familles d'antibiotiques	Total (tonnes)
Tétracyclines	78,13
Pénicillines	57,20
Sulfamides	44,74
Aminoglycosides	39,73
Macrolides	20,59
Polypeptides	8,31
Triméthoprim	7,79
Phénicolés	5,51
Céphalosporines première et deuxième générations	4,83
Lincosamides	3,06
Pleuromutilines	2,14
Autres antibiotiques	1,66
Quinolones	1,41
Fluoroquinolones / Céphalosporines de troisième et quatrième générations	0,70 / 0,10
Total	275,90

Figure 8: Tonnages d'antibiotiques (par familles) vendus en France en 2022 en médecine vétérinaire. [54].

Les familles les plus vendues et utilisées sont les tétracyclines, les pénicillines, les sulfamides, les aminoglycosides ainsi que les macrolides. Cette répartition est similaire en élevage bovin, et ce depuis ces 10 dernières années. [54].

Par ailleurs, une catégorisation a été mise au point par un groupe d'experts de l'EMA (European Medicines Agency) et existe à l'échelle européenne. Elle permet de différencier l'usage des antibiotiques chez les animaux, en fonction de la catégorie de l'animal, c'est-à-dire s'il est de compagnie ou de production, et en fonction du degré de conséquences que l'antibiorésistance pourrait avoir sur les êtres vivants via l'utilisation faite en médecine vétérinaire (**Figure 9**). [57].

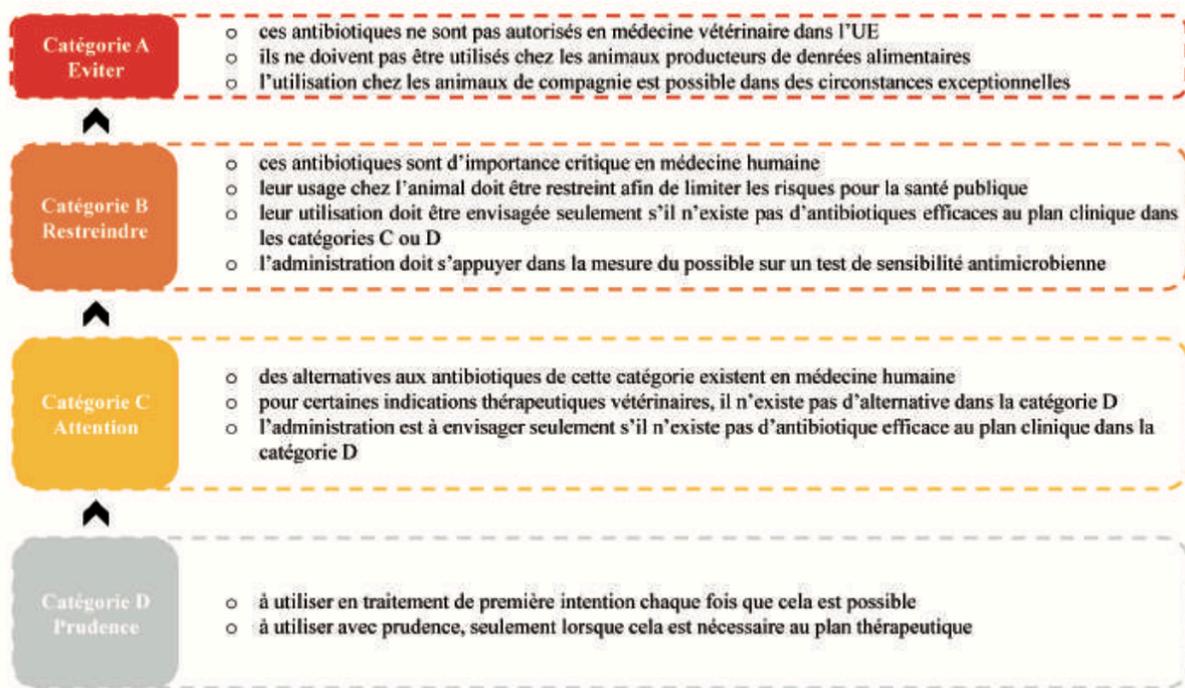


Figure 9 : Proposition de catégorisation des antibiotiques par un groupe d'experts de l'EMA selon leur degré d'importance critique. [55].

La première catégorie (A) est celle des antibiotiques à éviter, soit ceux de la liste des antibiotiques réservés à l'Homme dans la colonne de gauche dans la **Figure 7**. En font partie aussi certains antibiotiques dont l'usage est interdit chez les animaux de production, mais pas nécessairement chez les animaux de compagnie, par rapport au risque toxique qu'ils peuvent avoir, comme le chloramphénicol. La deuxième catégorie (B = restreindre) regroupe les AIC, aussi décrite dans la colonne de droite de la **Figure 7**. Leur usage ne doit pas précéder celui d'une molécule de catégorie C ou D si celui-ci est possible et préférable d'un point de vue clinique, et doit s'appuyer sur un antibiogramme dans la mesure du possible. La catégorie C = attention (ex: aminoglycosides, céphalosporines de première et deuxième générations, phénicolés, lincosamides, macrolides) est constituée d'antibiotiques à utiliser en seconde intention par rapport à ceux de la catégorie D (prudence) (ex: pénicillines, tétracyclines, TMPS, acide fusidique, métronidazole). [55, 57].

L'établissement de ces listes et de ces catégorisations par des institutions nationales et européennes fait partie d'une démarche « One Health » permettant d'assurer la santé animale tout en protégeant les santés publique et environnementale.

2) Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage

Dans le cadre de l'élevage, les antibiotiques peuvent s'utiliser de trois manières différentes [50, 52, 53, 58]:

- Le premier usage se fait à titre curatif, c'est-à-dire lorsqu'un animal souffre d'une infection à composante bactérienne et en est clinique.
- La deuxième utilisation possible est préventive (ou prophylactique), soit en amont d'une hypothétique infection bactérienne afin d'en prévenir le risque lors d'un événement particulier de la vie de l'animal (par exemple en couverture lors d'une césarienne, ou parfois lors d'un réallotement de veaux ou de broutards). En outre, l'usage métaphylactique est un mixte entre le curatif et le préventif, c'est-à-dire qu'au sein d'un lot d'animaux où émerge quelques cas d'une infection à composante bactérienne, on traite le groupe entier, sachant que certains sont cliniques mais d'autres non, soit dans un stade subclinique, soit sains, dans le but d'enrayer la propagation de la maladie.
- Enfin, le troisième usage est celui en tant que promoteur de croissance. Cet usage est historique dans l'Union Européenne depuis le 1er janvier 2006, mais toujours en vigueur dans certains pays comme la Chine, l'Ukraine ou la Thaïlande. [30]. Elle consiste à donner dans l'alimentation des animaux de faibles doses d'antibiotiques sur une longue durée. Cela améliore le taux de croissance des animaux tout en ayant un rôle préventif sur les infections bactériennes.

3) Synthèses et bilans des plans nationaux Ecoantibio contre l'émergence de résistances aux antibiotiques

En France, en 2011, le Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire lance le premier plan Ecoantibio dans un objectif de maîtrise des antibiorésistances dans le milieu vétérinaire, plan qui s'étend sur cinq ans. Celui-ci se base sur des axes d'action principaux afin de répondre au mieux aux différents objectifs généraux et mesures du plan: sensibiliser les personnes en lien avec le milieu aux bonnes pratiques, au risque que représente l'antibiorésistance et à ses

conséquences, suivre la vente et la consommation d'antibiotiques, faire le lien avec des mesures européennes et internationales. Parmi les nombreux objectifs, deux buts notables sont:

- La réduction de 25% sur cinq ans de l'exposition globale des animaux aux antibiotiques, toutes filières confondues, exposition mesurée par un indice estimant le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques, l'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials), estimant le rapport de poids vif d'animal traité aux antibiotiques sur la masse totale animale. **[50, 55]**.
- La conservation de l'arsenal thérapeutique antibiotique disponible en médecine vétérinaire.

Un premier bilan est dressé en 2016, avec un respect du second objectif mais aussi un dépassement du premier, puisque la diminution de l'exposition aux antibiotiques a atteint 37%. D'autres réussites sont soulignées comme la baisse de 75% d'utilisation des fluoroquinolones et de 81% des céphalosporines de troisième et quatrième générations entre 2013 et 2016 **[12, 15, 54, 59, 60]**. Cependant, quelques nuances sont à apporter, car si l'on parle d'une baisse toutes filières confondues de l'exposition aux antibiotiques, ce n'est pas vrai individuellement. Par exemple, concernant la filière bovine d'un point de vue global, la diminution est de 37% mais pour la filière jeunes bovins de boucherie, celle-ci n'est même pas significative sur cinq ans. Cette baisse entraînerait pour les éleveurs un manque de productivité dans un marché compétitif qui aurait un impact économique important. Aussi, les alternatives existantes (suivi individuel des veaux, vaccinations) ne présentaient pas d'avantage financier pour eux (coût financier trop élevé, temps de travail trop important pour l'éleveur, risque de mortalité trop important pour l'animal). **[58]**.

Le deuxième plan Ecoantibio a succédé au premier en 2017, et au vu du bilan positif de ce dernier, une continuité des actions et des objectifs est instaurée afin de maintenir ces résultats favorables. Les mesures se basent toujours sur la sensibilisation aux risques d'antibiorésistances, la mise en avant des mesures préventives et alternatives, ainsi qu'une envie plus marquée d'étendre ces actions à l'échelle européenne et mondiale. Aussi, une volonté de s'inscrire davantage dans

une démarche « One Health » est traduite par une intégration des actions menées par le Ministère de la Santé et de la Prévention et par le Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires. Parmi les objectifs chiffrés, une baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques veut être poursuivie avec une diminution ciblée de l'usage de la colistine de 50% sur cinq ans en élevage bovin, porcin et aviaire. [15, 52, 54, 61].

Cet objectif sur la colistine est atteint en seulement trois ans, et donc largement dépassé au moment du bilan de 2022, où la baisse s'élève à 72%. (Figure 10).

	Bovins	Porcs	Volailles	Bovins + Porcs + Volailles
Evolution ALEA 2022 par rapport à l'ALEA moyen 2014-2015	- 48,6 %	- 78,3%	- 72,5 %	- 72,1 %

Figure 10: Bilan de l'évolution de l'exposition à la colistine en 2022 par rapport à l'ALEA moyen de 2014 et 2015, par espèces. [54].

Ce bilan synthétisant les résultats des deux premiers plans Ecoantibio fait état d'une évolution satisfaisante pour les institutions puisque la diminution de l'exposition globale aux antimicrobiens perdure. En effet, entre 2011 et 2022, cette baisse est de 52%, toutes filières et toutes familles d'antibiotiques confondues (Figure 11). Plus spécifiquement, toujours entre 2011 et 2022, l'exposition aux céphalosporines de troisième et quatrième générations diminue de 95%, celle aux fluoroquinolones de 88% et celle à la colistine de 79%. Aussi, l'objectif de conservation de l'arsenal thérapeutique antibiotique est toujours atteint au terme du plan Ecoantibio 2.

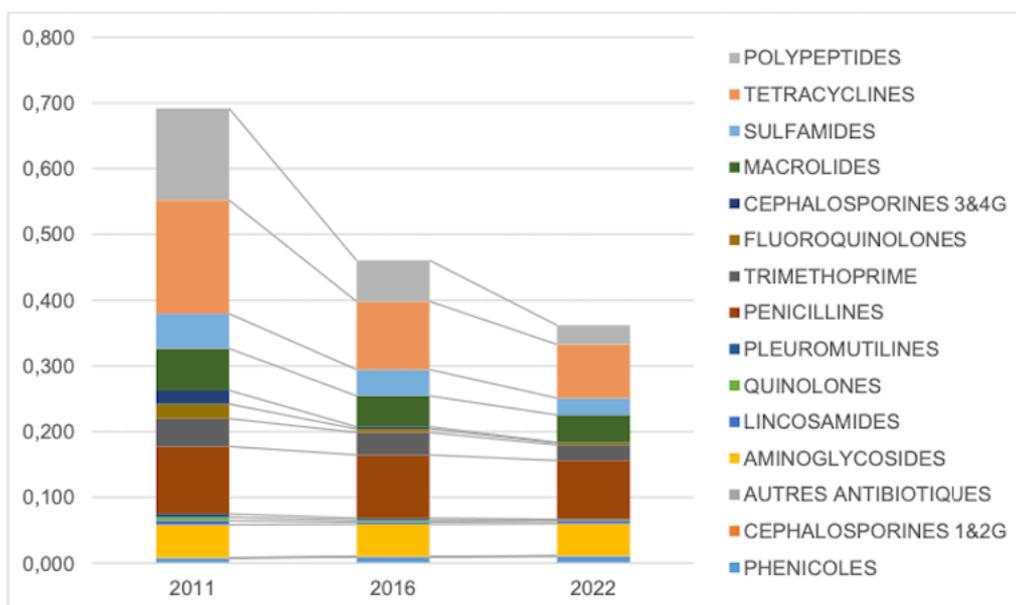


Figure 11: Bilan 2022 de l'évolution de l'ALEA par familles d'antimicrobiens, toutes filières confondues. [54].

La **Figure 11** dresse un bilan de l'exposition aux antibiotiques en France entre 2011 et 2022 des animaux de toutes les filières: bovine, porcine, aviaire, lapin et aussi chiens et chats. Concernant les filières des animaux de rente, l'ALEA baisse de manière significative entre 2011 et 2022, mais pas chez les animaux de compagnie, où les antibiotiques restent administrés de manière importante. (**Figure 12**).

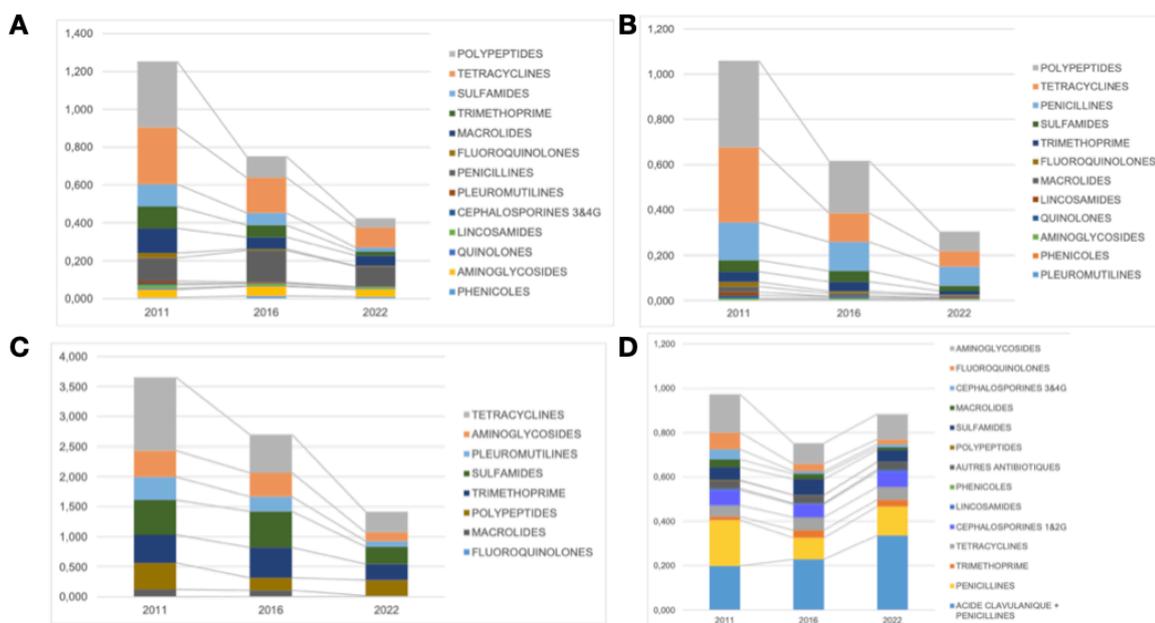


Figure 12: Bilan 2022 de l'évolution de l'ALEA entre 2011 et 2022 par familles d'antimicrobiens, en **A** chez les porcs, en **B** chez les volailles, en **C** chez les lapins et en **D** chez les chiens et chats. [54].

Concernant plus particulièrement la filière bovine, le bilan est positif mais plus nuancé entre 2016 et 2022. Si l'ALEA diminue globalement de 24% lors du premier plan Ecoantibio, il augmente de 2% pendant le deuxième. Cependant, la baisse globale de l'exposition par familles d'antibiotiques entre 2011 et 2022 reste satisfaisante, avec une tendance à la baisse ou à la stagnation de l'ALEA (**Figure 13**).

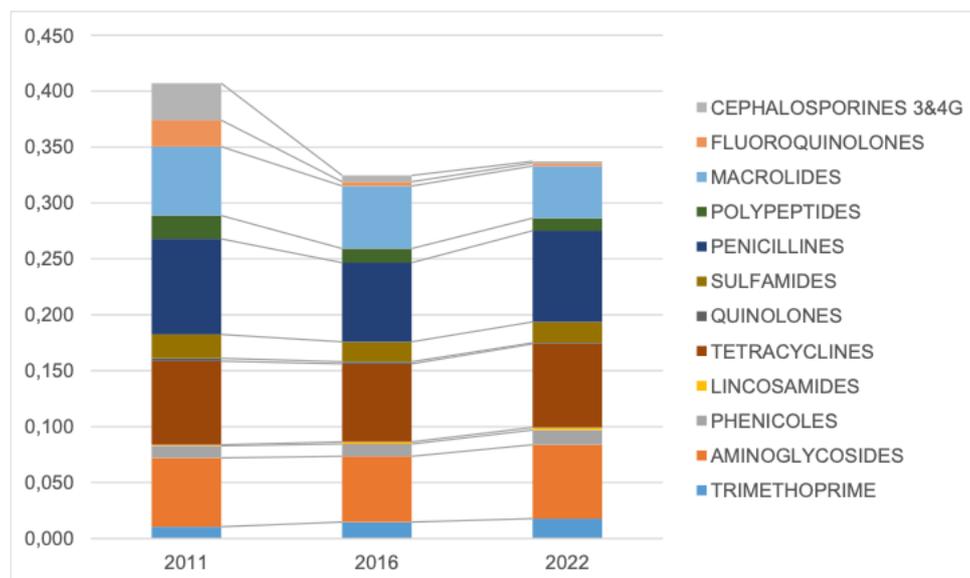


Figure 13: Bilan 2022 de l'évolution de l'ALEA par familles d'antimicrobiens, filière bovine. [54].

Aussi, en application depuis de 28 janvier 2022, le Règlement (UE) 2019/4 vise à encadrer de plus près les aliments médicamenteux à destination des animaux. Notamment, ceux contenant des antimicrobiens, dont l'utilisation est désormais interdite si elle est prophylactique, et d'avantage réglementée si l'usage est métaphylactique. [59].

Enfin, le plan Ecoantibio 3 prévu sur cinq ans de 2023 à 2028 prévoit les mêmes axes d'action (sensibilisation et moyens de prévention sur les risques d'émergence des antibiorésistances, suivi de consommation, agir en partenariat avec d'autres institutions en France comme à l'étranger) et engage le même type d'objectifs (conserver l'arsenal thérapeutique, diminution de l'exposition). [51].

II. Suivi des souches bactériennes résistantes en élevage bovin français

Un des objectifs importants des plans Ecoantibio est le suivi des antibiorésistances chez les animaux. Ce suivi est utile pour les vétérinaires mais aussi pour tous les autres professionnels impliqués dans l'analyse des risques liés à l'antibiorésistance, afin d'avoir une connaissance précise des problématiques, et pour éviter de sélectionner ces résistances, et donc d'éviter leur propagation entre animaux, à l'Homme ou à l'environnement. Cela passe notamment par le recensement des résistances de certaines bactéries présentes chez l'animal de son vivant ou après (prélèvements réalisés en abattoir) contre un antibiotique précis via antibiogramme.

En France, c'est le réseau d'épidémiosurveillance Résapath qui permet le suivi de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes animales. Celui-ci a été créé en 1982, initialement pour l'étude chez les bovins, puis s'est étendu en 2001 en porcine et en aviaire, et en 2007 chez d'autres espèces (chiens, chats, équins, ovins et caprins). L'intégralité des données sont issues de prélèvements réalisés à la demande des vétérinaires et par eux-mêmes, dans le cadre de leur pratique, sur des animaux malades. Les analyses sont ensuite réalisées par antibiogrammes dans des laboratoires spécialisés. Le réseau Résapath a un rôle de surveillance passif, et a pour but de récolter des données concernant l'antibiorésistance en élevage.

Par la suite, ces données sur l'émergence de l'antibiorésistance en élevage bovin en France sont plus amplement complétées grâce aux plans de surveillance et de contrôle (PSPC) coordonnés par le Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Les prélèvements étaient jusqu'à présent réalisés uniquement en abattoir et sur les denrées alimentaires au stade de distribution, mais sont depuis juin 2023 aussi mis en place en élevage bovin laitier et allaitant concernant les genres *Salmonella* et *Campylobacter*, les bilans n'étant pas encore publiés. [52, 62, 63, 64].

Par la suite, les données collectées sont interprétées par l'Anses, qui établit des profils d'intérêt bactérie/famille d'antibiotiques, qui sont sélectionnés selon trois critères:

- un critère de « transmissibilité » directe de la bactérie, des animaux ou de l'environnement vers l'Homme, ainsi que d'éléments génétiques porteurs d'antibiorésistance,

- un critère de « traitabilité » de la bactérie en tenant compte du nombre et de la diversité d'alternatives thérapeutiques disponible et de l'antibiorésistance actuelle de celle-ci face à ces alternatives,

- et un critère de « morbi-mortalité » qui évalue le nombre d'infections chez l'Homme par an pour une certaine bactérie antibiorésistante ainsi que le nombre de décès imputé à celle-ci par an.

Un classement de ces couples est établi selon l'importance critique de l'antibiotique en santé humaine, selon la fréquence de transmission et d'infections létales pour l'Homme par an. [65].

Ainsi en 2023, l'Anses publie un rapport d'expertise qui donne une liste de 11 couples d'importance prioritaire en terme de contrôle d'antibiorésistances. Parmi ces 11 couples, on peut se concentrer sur six dont l'antibiotique est utilisé en médecine vétérinaire. Parmi eux, quatre sont classés dans le groupe « hautement prioritaire » (entérobactéries/céphalosporines de troisième et quatrième générations ; *Staphylococcus aureus*/méricilline ; entérobactéries/fluoroquinolones ; entérobactéries/polymyxines) et deux dans le groupe « prioritaire » (entérobactéries/pénicillines ; entérobactéries/aminosides). Par la suite, pour chacun de ces couples, les informations récoltées permettent d'établir un état des lieux des résistances chez l'animal et chez l'Homme. Ceci permet ensuite d'évaluer le degré de dangerosité en fonction par exemple de la prévalence ou des alternatives thérapeutiques encore disponibles. Enfin, cela permet de lever ou non des points de vigilance, qui sont les points de départ de mesures de contrôle des antibiorésistances. [65].

Par exemple, concernant le couple *E. coli*/colistine (qui est un couple entérobactérie/polymyxine), le gène bactérien de résistance « *mcr-1* » a été identifié en 2015, d'abord en Chine puis dans le monde entier. En France, en 2016, il a été décrit chez 21% des *E. coli* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) présentes chez les veaux de boucherie. De plus, la colistine est un antibiotique qui présente peu voire pas d'alternatives thérapeutiques, étant déjà un médicament de dernier recours. Ainsi, cela explique une des actions majeures du plan Ecoantibio 2 ayant pour objectif de diminuer l'usage de la colistine d'au moins 50% sur cinq ans dans les filières bovine, porcine et aviaire. En effet, la baisse de l'utilisation de cet antibiotique permet une baisse du taux de bactéries résistantes à celui-ci. Pour résultat, les rapports Résapath de ces dernières années montrent une

tendance à la baisse des souches bactériennes résistantes à la colistine, dans chacune de ces filières (**Figure 14**). [15, 62, 65].

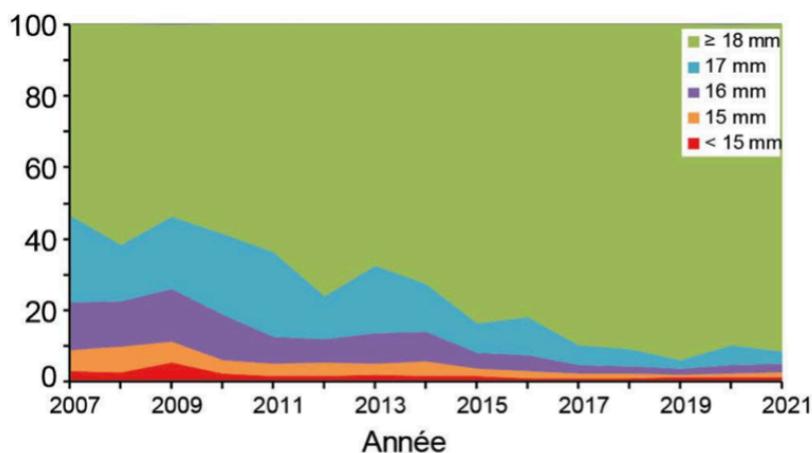


Figure 14: Bilan de l'évolution des souches bactériennes d'*E. coli* sensibles (en vert), résistantes (en rouge) et intermédiaires (autres couleurs) vis-à-vis de la colistine chez les veaux de boucherie. [15].

De même concernant l'utilisation des AIC, dont l'utilisation est limitée depuis le premier plan Ecoantibio de 2011. Les gènes de résistances contre les céphalosporines de troisième et quatrième générations sont des gènes de type BLSE, et ce sont différentes mutations chromosomiques qui confèrent des résistances (hautes ou basses) contre les fluoroquinolones. Depuis 2011, une tendance générale à la baisse de souches bactériennes résistantes à ces antibiotiques est notée malgré certains rebonds à surveiller (**Figure 15 et 16**). [15, 62, 65].

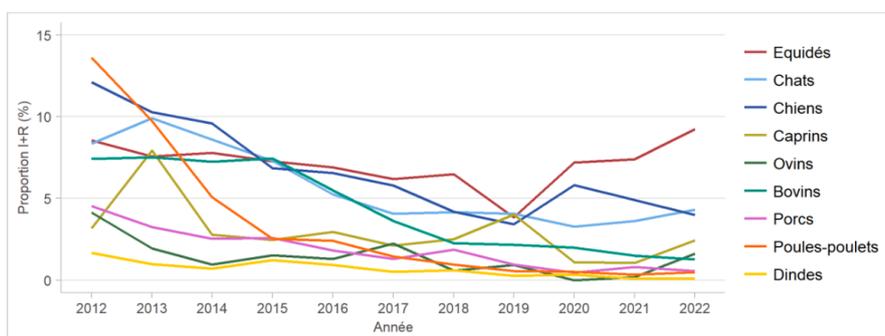


Figure 15: Bilan de l'évolution entre 2012 et 2022 de la proportion de souches bactériennes d'*E. coli* résistantes au ceftiofur (céphalosporine de troisième génération) dans les différentes filières animales. [62].

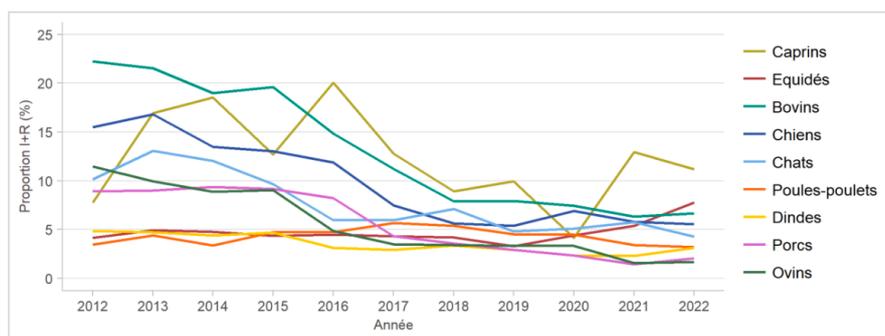


Figure 16: Bilan de l'évolution entre 2012 et 2022 de la proportion de souches bactériennes d'*E. coli* résistantes à la marbofloxacin ou à l'enrofloxacin (fluoroquinolones) dans les différentes filières animales. [62].

Depuis la mise en place des plans Ecoantibio, c'est-à-dire depuis 2011, l'utilisation des antibiotiques dans l'ensemble des filières animales, et notamment dans la filière bovine a nettement régressé, se traduisant par une diminution franche de l'ALEA. De plus, le suivi de l'émergence de bactéries et de gènes antibiorésistants au sein de l'élevage bovin français, réalisé par le réseau Résapath, montre une régression d'un nombre important de bactéries antibiorésistantes dans le milieu de l'élevage bovin français.

Par la suite, nous allons nous intéresser à la situation concernant l'antibiorésistance dans la filière bovine, mais au niveau des viandes en abattoir et au stade de distribution. Le produit viande bovine est directement à mettre en lien avec l'élevage bovin étant donné que les flores bactériennes de l'animal vivant vont être transmises après l'abattage, donc potentiellement des bactéries et gènes antibiorésistants. De plus, des résidus d'antibiotiques administrés au cours de la vie de l'animal peuvent se transmettre par les viandes.

Partie 4: Etat des lieux concernant l'antibiorésistance dans le produit viande bovine en France, cadre réglementaire et écologie microbienne des viandes

La description de la situation actuelle concernant la maîtrise de l'émergence des antibiorésistances dans la filière bovine française nécessite de connaître la situation en élevage. En effet, comme évoqué dans la partie précédente, les plans Ecoantibio qui se sont succédés ont permis une baisse de l'utilisation globale des antibiotiques et donc de l'exposition des animaux aux antimicrobiens. De ce fait, une diminution de la prévalence et de l'abondance de souches bactériennes portant des gènes d'antibiorésistance sont aussi observées. Malgré tout, ces souches étant présentes du vivant de l'animal, elles peuvent aussi l'être dans les denrées alimentaires qui vont en être issues. Ainsi, pour lutter au mieux contre l'apparition et la propagation d'antibiorésistances, chez l'animal comme chez l'Homme, il est important de limiter la contamination des viandes par les bactéries résistantes, de vérifier le respect des limites de résidus d'antibiotiques, mais aussi de connaître la composition des flores présentes dans les viandes afin de pouvoir maîtriser les populations bactériennes.

Nous allons d'abord parler du suivi des résidus d'antibiotiques dans le produit viande bovine, puis discuter des flores bactériennes qui peuvent contaminer les viandes et composer l'écologie microbienne d'un produit carné bovin, avant de décrire la situation concernant l'émergence de bactéries et gènes antibiorésistants dans le produit viande bovine.

I. Suivi de résidus d'antibiotiques

Dans un premier temps, un paramètre d'importance permettant de limiter l'émergence d'antibiorésistances, concerne la gestion des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale, ici le produit viande bovine. La législation oblige les laboratoires pharmaceutiques à prévoir dans l'AMM d'un antibiotique des délais d'attente « viande », mais aussi « abats » et « lait ». Pour

établir ces temps d'attente (TA), on détermine dans un premier temps une limite maximale de résidus (LMR) pour un antibiotique donné. Cette LMR est fixée par la Commission européenne faisant suite à un avis scientifique émis par l'EMA (European Medicines Agency). Cette avis est établi en fonction de plusieurs caractéristiques comme l'étude des effets toxiques (reprotoxicité, effets mutagènes, cancérigènes, etc), pharmacologiques et microbiologiques (apparition d'antibiorésistances). Ces paramètres permettent de déterminer des doses sans effet (DSE) toxicologique, pharmacologique et microbiologique, qui sont les doses les plus élevées administrables sans conséquence délétère chez l'espèce animale la plus sensible, à court et à long termes. La DSE la plus faible est ensuite retenue pour calculer la dose journalière admissible (DJA) chez l'humain, qui peut donc être toxicologique, pharmacologique ou microbiologique, en appliquant un facteur de sécurité au moins égal à 100. Pour les antibiotiques, la DJA retenue est bien souvent microbiologique, car elle est souvent bien plus faible que la DJA toxicologique. Enfin, la DJA retenue permet de calculer la LMR. Une fois la LMR fixée, le TA est défini comme étant la période nécessaire entre la dernière administration de l'antibiotique et la consommation de la denrée alimentaire pour que la concentration du médicament soit inférieure à la LMR et ainsi pour protéger la santé du consommateur. [52, 66, 67].

En outre, selon le Règlement (UE) 37/2010, il existe une liste de molécules antibiotiques dont l'utilisation est proscrite chez les animaux dont les denrées alimentaire issues sont destinées à la consommation par l'Homme. Les études toxicologiques de l'antibiotique peuvent montrer qu'un risque pour la santé du consommateur existe, peu importe la concentration du produit. Ainsi, toujours d'après le Règlement (UE) 37/2010, il existe deux classes de substances pharmacologiques, une de substances autorisées et une de substances interdites (**Figure 17**). [67, 68].

Molécule antibiotique sans LMR
Chloramphénicol
Dapsone
Métronidazole
Nitrofuranes

Figure 17: Liste des substances médicamenteuses antibiotiques interdites dans les denrées alimentaires d'origine animale. [d'après 67 et 68].

Lorsqu'un animal quitte son lieu d'élevage pour être dirigé vers l'abattoir, un certain nombre de documents sont demandés à l'éleveur, et regroupés sous le nom d'ICA (information de la chaîne alimentaire). Dans l'ICA doit être indiqué si l'animal en question a reçu un traitement antibiotique. Par la suite, l'abatteur vérifie si les TA ne sont pas révolus (même s'il est déjà interdit d'envoyer un animal malade ou sous délai d'attente à l'abattoir). [52].

Ainsi, depuis 1989 en France, il existe des plans de surveillance, qui permettent d'évaluer l'exposition des consommateurs de différentes denrées alimentaires aux résidus d'antibiotiques, et des plans de contrôles, qui permettent d'évaluer l'efficacité des mesures de gestions vis-à-vis des résidus d'antibiotiques et de mettre en évidence d'éventuelles fraudes. Pour cela, ces plans mettent en œuvre la réalisation de prélèvements, (plus de 57 000 en 2021 toutes filières animales confondues), qui révèlent parfois la présence de non-conformités. Concernant le respect des résidus antibiotiques (absence totale d'antibiotique pour les substances de la **Figure 17**, et respect des LMR pour les autres), de nombre de non-conformités était de 99 en 2021, toutes filières confondues, soit 0,6% des prélèvements, et de 25 uniquement dans la filière bovine. Les non-conformités font ensuite l'objet d'une enquête pour en déterminer l'origine. Celles-ci montrent que la plupart des non-conformités sont liées à un non-respect des temps d'attente à cause d'une mauvaise tenue des registres d'élevage. [63, 66].

II. Ecologie microbienne d'une viande bovine

En condition physiologique, le muscle est un milieu stérile. Pourtant, les prélèvements effectués sur les viandes en sortie de chaîne d'abattage ou au plus proche de leur consommation démontrent bien la présence et le développement de bactéries à leur surface ou en leur sein si le produit est mélangé (comme par exemple la viande hachée).

Ces contaminations ont lieu dès l'exposition du muscle à l'environnement, inévitablement non stérile. En effet, les sources de contamination sont multiples: air, matériel, opérateurs (manipulations à risques lors de la dépouille ou de l'éviscération), les flores animales (cutanée, muqueuse, digestive...) par l'animal lui-même ou par contaminations croisées entre deux carcasses. En plus de cela, le muscle est un milieu de développement idéal pour les bactéries de part la richesse en eau et en nutriments qu'il possède (acides aminés, vitamines, oligo-éléments...).

Aussi, même si les opérateurs et la réglementation visent à limiter au possible le risque de contamination bactérienne, afin d'obtenir un produit de bonne qualité d'un point de vue microbiologique, il ne peuvent pas pour autant le rendre nul.

Ainsi, à l'issue du travail réalisé en abattoir et en atelier de découpe, un certain nombre de bactéries sont présentes à la surface de la viande. Nous allons par la suite étudier le profil bactériologique des principales sources de contamination des viandes. Depuis quelques années, la connaissance de la composition des flores en tout genre a beaucoup progressé grâce à l'apparition de techniques de séquençage à haut débit de gènes bactériens (rARN 16S). [69, 70].

1) Les différentes flores de l'animal et composition

Du vivant de l'animal, différentes flores se développent au niveau cutané, muqueux, digestif, respiratoire, etc. Elles se composent de bactéries, pathogènes ou banales (mais on peut aussi y trouver d'autres types de micro-organismes comme des virus ou des champignons). Sur la chaîne d'abattage, les manipulations, mêmes parfaitement maîtrisées, peuvent entraîner une contamination de la viande par les bactéries constituant ces flores.

a) Les flores cutanée et mammaire

La composition de ces flores est complexe, étant donné le contact direct et les nombreux échanges avec le milieu extérieur. Même si environ une centaine de souches bactériennes ont pu être relevées, les prédominantes sont les bactéries Gram positives (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Aerococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Turicibacter*, *Trichococcus*, *Eremococcus* et *Bifidobacterium*), et quelques bactéries Gram négatives (*Romboutsia*, *Proteiniphilum* et *Psychrobacter*). [70, 71].

b) La flore de la sphère respiratoire

La sphère respiratoire est divisée en deux zones: les voies aériennes supérieures (VAS) et les voies aériennes profondes (VAP). Nous allons détailler la composition de la flore commensale des VAS (nasopharynx, trachée), car c'est elle qui entre directement en contact avec les opérateurs et le matériel en abattoir, et qui

pourrait entrer en contact, par accident ou non, avec la surface des viandes. Ainsi, les principaux genres bactériens présents au niveau des VAS sont *Mycoplasma* (22,3%), *Moraxella* (11,7%), *Streptococcus* (8,6%), *Fusobacterium* (7,5%), et *Streptomyces* (2,6%). En plus de ceux-ci, une trentaine d'autres genres composent la flore commensale respiratoire des bovins. [72].

c) La flore vaginale

Une fois de plus, les manipulations au cours de la chaîne d'abattage vont entraîner le contact des opérateurs et du matériel avec la flore vaginale pour ce qui concerne le tractus génital. Cette flore est principalement constituée de *Staphylococcus spp.*, et en moindre mesure de *Streptococcus spp.*, *E.coli*, *Lactobacillus spp.*, *Fusobacterium spp.* et de *Peptostreptococcus spp.*. [73].

d) Les flores digestives

Concernant le tractus digestif des bovins, le microbiote est riche et varié, que ce soit pour la flore ruminale et pour les flores intestinales. Pour ce qui est de la flore ruminale, on estime que près de 5000 espèces bactériennes la compose, et concernant les flores intestinales, leur composition varie selon le compartiment (grêle, caecum, côlon...) de part les différentes conditions physico-chimiques qui y règne. Les principaux phyla représentés dans l'ensemble du tractus digestif sont *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Proteobacteria*, et donc des centaines de genres bactériens. [70].

2) Les bactéries provenant des opérateurs et de l'environnement

Une source potentielle de contamination des viandes provient des opérateurs qui les manipulent. Malgré les bonnes pratiques d'hygiène, des bactéries des flores cutanée, respiratoire et digestives sont retrouvées sur les viandes.

En ce qui concerne la flore cutanée de l'Homme, on retrouve la plupart du temps des corynébactéries, des propionibactéries, des microcoques, et des bactéries du genre *Brevibacterium*, *Staphylococcus* à coagulase négative et *Acinetobacter*. Occasionnellement, on peut aussi retrouver au niveau de la peau des *S.Aureus*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.* *Neisseria spp.* ou encore *Pseudomonas spp.*. [74].

Pour ce qui est de la flore respiratoire, de nombreuses bactéries sont retrouvées, principalement des genres *Prevotella*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Acinetobacter* et *Escherichia*. [75].

Enfin, la flore intestinale est plutôt composée de bactéries des genres *Escherichia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides* et *Bifidobacterium*. [76].

Concernant les bactéries provenant de l'environnement et du matériel utilisé en abattoir (par exemple les lames de couteau), les flores majoritairement retrouvées sont celles composant les flores animales citées précédemment (cutanée, digestive...), même si des procédés de nettoyage, désinfection et stérilisation sont mis en place avant et pendant l'utilisation de ce matériel. Malgré ces mesures d'hygiène, certaines bactéries persistent à la surface du matériel, notamment en y formant des biofilms, les rendant encore plus résistants aux processus de désinfection/stérilisation. [77].

3) Composition des flores bactériennes présentes à la surface des viandes

À l'issue de la chaîne d'abattage, la flore présente à la surface des viandes est complexe et variée, puisqu'elle peut en théorie se composer de l'ensemble des bactéries provenant des sources de contamination précédemment citées. Quelques prélèvements réalisés en surface des viandes montrent une diversité de plus de 600 espèces bactériennes prédominantes, et une composition qui peut varier radicalement d'un animal à l'autre ou d'une viande à l'autre sur un même animal. De même par la suite, au cours des processus de préparation des viandes et au stade de distribution, l'environnement représente une source de contamination non négligeable. [69].

Cependant, les procédés de conservation des produits jouent un rôle prépondérant sur la composition des flores, puisque selon le procédé choisi, les bactéries peuvent être complètement éliminées (par exemple stérilisation si cuisson à plus de 100°C pendant un temps défini) ou juste limitées (par exemple pasteurisation entre 70 et 100°C pendant un temps défini). [78]. Par exemple, lors de la conservation de produits réfrigérés, une sélection des bactéries plutôt de type psychrotrophes s'effectue. Des prélèvements réalisés sur les lots de viandes

hachées ont montré qu'après trois semaines de conservation, les espèces bactériennes les plus abondantes font principalement parties des genres *Lactococcus piscium*, *Lactobacillus algidus*, *Leuconostoc gasicomitatum*, *Brochothrix thermosphacta* et *Carnobacterium divergens*. [69, 79].

Ainsi, on peut en déduire que l'écologie bactérienne composant la surface des viandes est délicate à étudier, puisqu'elle peut être extrêmement variée de part les multiples sources de contamination existantes et selon les procédés de conservation utilisés. En revanche, nous pouvons noter une grande différence entre le peu de bactéries chez lesquels le suivi des gènes d'antibiorésistance est effectué et la diversité des bactéries présentes dans les viandes.

III. Suivi des bactéries résistantes et de leurs gènes d'antibiorésistance

La flore bactérienne présente à la surface des viandes à l'issue de la chaîne d'abattage est diversifiée et variable comme nous venons de le voir dans la partie précédente. Cependant, on peut considérer trois catégories de bactéries au sein de cette flore: les bactéries pathogènes pour l'Homme, les bactéries d'altération de la viande et les bactéries banales.

Les bactéries pathogènes d'importance de nos jours en France et en Europe sont les causes principales de toxi-infections d'origine alimentaire plus ou moins graves recensées chez l'Homme. La majorité des cas sont dus aux genres *Salmonella* et *Campylobacter*, et en moindre mesure à *E. coli* STEC (bactéries productrices de shigatoxines) et à *E. coli* entérohémorragiques (EHEC). [69, 80, 81].

Les bactéries d'altération se développent sans représenter de danger pour la santé humaine, mais causent des modifications organoleptiques des viandes. Dans la viande bovine, les genres majoritairement présents sont *Pseudomonas spp.*, *Brochothrix thermosphacta*, *Lactococcus piscium*, *Lactobacillus algidus*, *Lactobacillus fuchuensis*, *Leuconostoc spp.*, *Carnobacterium spp.* ainsi que certaines entérobactéries (*Serratia spp.* et *Hafnia spp.*). [69, 80].

Les bactéries banales sont présentes sans altérer les viandes ni représenter de danger pour la santé humaine. Certaines ne jouent aucun rôle particulier, mais d'autres peuvent représenter un intérêt, comme par exemple certaines lactobacilles

(*Lactobacillus sakei* ou *Lactobacillus curvatus*) ou certaines souches des genres *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Fusobacterium*, etc, qui joueraient un rôle dans la conservation des viandes. [69, 82].

Auparavant, les bactéries pathogènes étaient les seules à être étudiées, de part leur dangerosité pour la santé humaine. Ainsi, le suivi des antibiorésistances s'effectuait uniquement sur celles-ci. Depuis 2021 (attention suivi avant 2021), la décision d'exécution (UE) 2020/1729 impose à tous les états membres de l'Union Européenne une surveillance coordonnée de l'émergence des antibiorésistances à la fois sur les bactéries pathogènes et les bactéries banales des viandes. Les bactéries non pathogènes étant soumises au même titre à la pression antibiotique, elles constituent en réalité un réservoir non négligeable de gènes d'antibiorésistance. En France, ces campagnes de suivi des antibiorésistances ont lieu les années paires chez les volailles, et les années impaires chez les porcs et les bovins. Aussi, les bactéries recherchées ne seront pas les mêmes selon l'animal ou son stade physiologique. Par exemple chez les bovins, on recherche (**Figure 18**):

- *E. coli* spp., *E. coli* productrices de BLSE, *Campylobacter coli* et *Campylobacter jejuni* dans le contenu caecal des bovins de moins d'un an,
- *Salmonella* spp. à la surface des carcasses des bovins de moins d'un an,
- *E. coli* productrices de BLSE dans les viandes fraîches de bovins adultes.

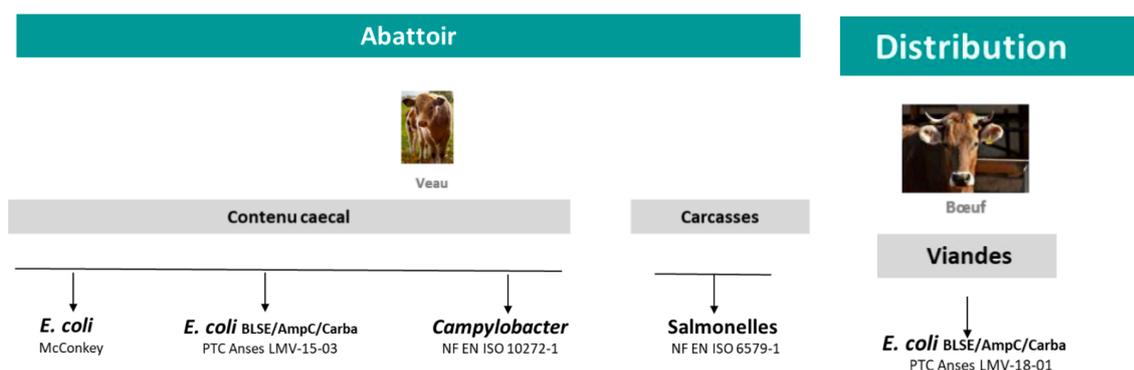


Figure 18: Bactéries analysées pour la mise en évidence de gènes d'antibiorésistance en fonction du support de recherche et du stade physiologique de l'animal. [83].

Le suivi s'oriente principalement vers des bactéries pathogènes, et vers les seules bactéries commensales à être étudiées qui sont des *E. coli*, car reconnues

comme étant le principal réservoir de gènes d'antibiorésistance étant donné leur exposition majoritaire aux antimicrobiens. Ce suivi est réalisé par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI), qui établit les plans de surveillance et de contrôle (PSPC). Ces plans permettent d'une part l'évaluation de l'exposition des consommateurs à des risques précis, et d'autre part d'évaluer l'efficacité des mesures de gestion concernant ces risques. Dans le cadre de l'émergence de bactéries et de gènes antibiorésistants, les prélèvements et analyses réalisés, aussi bien en abattoir qu'au stade de distribution, permettent d'établir des bilans de surveillance chez les animaux producteurs de denrées alimentaires. [64, 70, 83, 84].

Concernant le bilan de 2014 à 2022, les analyses effectuées montrent globalement une faible proportion de bactéries résistantes aux antibiotiques d'importance critique (AIC) vétérinaires ou utilisés en médecine humaine, peu importe la souche bactérienne considérée.

Tout d'abord, les *E. coli* productrices de BLSE sont en large régression, que ce soit en abattoir, avec une diminution de 41% de la prévalence entre 2015 et 2019 (**Figure 19**), ou en distribution où la prévalence est très faible depuis 2015 et égale à 0,6% sur l'ensemble des prélèvements effectués en 2019. Cependant, le taux de résistance des *E.Coli* à BLSE isolées chez les veaux est de 23,5% pour la tétracycline et le sulfaméthoxazole.

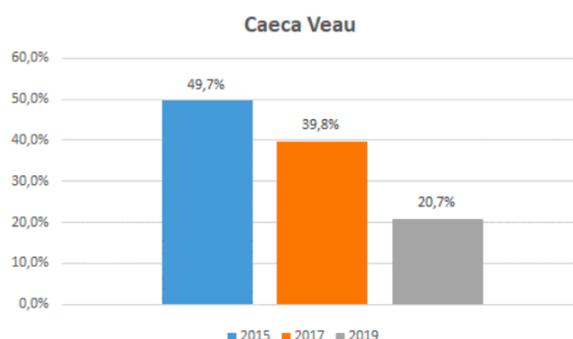


Figure 19: Evolution de la prévalence des *E.Coli* à BLSE dans les caeca des veaux entre 2015 et 2019. [83].

Concernant les souches de *Salmonella spp.* isolées chez les veaux en abattoir, les taux de résistances sont élevés envers la tétracycline (56% des souches isolées), les sulfamides (35%) et l'ampicilline (26%). Aussi, 70% des souches isolées sont résistantes voire multirésistantes.

Enfin, concernant les *E. coli* commensales indicatrices isolées chez les veaux, les taux de résistances sont importants. En effet, les souches isolées présentent des gènes permettant la résistance contre la tétracycline (55% des cas), le sulfaméthoxazole (45%), l'ampicilline (35%), le triméthoprim (30%), le chloramphénicol (20%) et contre la gentamicine (moins de 10%). De plus, la prévalence de souches multirésistantes est de 40% chez le veau (les bactéries portant parfois jusqu'à 7 gènes d'antibiorésistance). Cependant, malgré une forte prévalence, les données montrent une diminution significative de 16% des souches résistantes à la plupart des antibiotiques entre 2015 et 2019, corrélée à la diminution de l'exposition globale des animaux aux antibiotiques (**Figure 20**). [15, 83, 84].

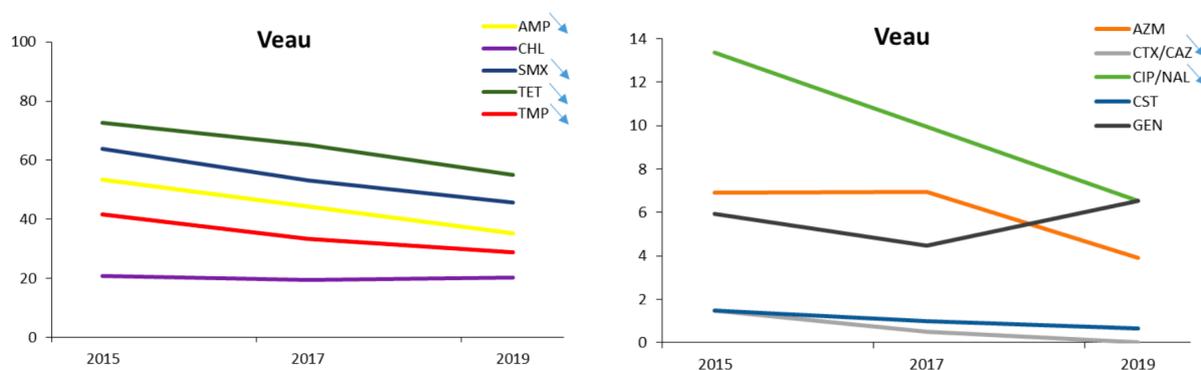


Figure 20: Evolution de la prévalence des résistances aux antibiotiques chez les *E. coli* commensales isolées chez les veaux. AMP = ampicilline, CHL = chloramphénicol, SMX = sulfaméthoxazole, TET = tétracycline, TMP = triméthoprim, AZM = azithromycine, CTX/CAZ = céfotaxime/ceftazidime, CIP/NAL = ciprofloxacine/acide nalixidique, CST = colistine, GEN = gentamicine, flèche bleue = diminution significative de la prévalence entre 2015 et 2019. [83].

Ainsi, le bilan de surveillance concernant l'émergence de bactéries antibiorésistantes, faisant suite aux PSPC, montre une diminution globale de la prévalence de bactéries pathogènes et banales porteuses de gènes d'antibiorésistance. Ceci est à corréliser à une diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques effective depuis le premier plan Ecoantibio datant de 2012. Ces données récoltées en abattoir et au stade de distribution viennent compléter celles du réseau Résapath, qui sont réalisées dans le milieu de l'élevage, donc du vivant des animaux, mais en sont aussi le reflet. L'importance de l'existence de telles données est d'une part de mesurer l'impact positif de la diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques en élevage, et d'autre part, de pouvoir organiser les mesures de gestion autour de l'émergence d'antibiorésistances, toujours dans un

souci de protection de la santé publique. Cependant, nous avons pu à plusieurs reprises remarquer que les techniques actuelles mises en place dans le cadre de ces suivis ciblent des bactéries précises, bien souvent pathogènes, et ne ciblent que quelques gènes d'antibiorésistance choisis. D'autres techniques, comme le séquençage complet de génome existent, mais ne sont utilisées bien souvent que dans le milieu de la recherche, pas en routine. Nous allons désormais discuter de l'impact que ces bactéries et gènes antibiorésistants peuvent avoir sur l'Homme lors de la consommation de denrées alimentaires carnées d'origine bovine.

Partie 5: Impact de la présence de bactéries, de gènes antibiorésistants et de résidus antibiotiques dans les produits carnés d'origine bovine pour l'être humain via leur consommation

Nous allons ici aborder l'impact que les bactéries, gènes antibiorésistants, et les résidus d'antibiotiques présents dans l'alimentation, et plus précisément dans les produits carnés d'origine bovine français, peuvent avoir sur l'être humain de manière générale, puis plus particulièrement encore sur la flore intestinale de celui-ci. Jusqu'à présent, nous avons dressé un état des lieux de la situation concernant les antibiorésistances présentes à la fois en élevage bovin mais aussi tout au long de la chaîne alimentaire du produit viande bovine, toujours en France. Comme nous avons pu le constater, en élevage bovin, la gestion de l'émergence d'antibiorésistances est passée par la mise en place des trois plans Ecoantibio successifs, qui ont permis de diminuer de manière importante et efficace l'usage des antibiotiques, notamment chez les animaux de rente. Cela a par la suite eu un impact positif sur l'émergence des antibiorésistances, suivi effectué grâce au réseau Résapath. De même, au niveau de la chaîne viande bovine, un suivi des antibiorésistances est réalisé, principalement basé sur l'étude des gènes d'antibiorésistances précis, chez des bactéries ciblées: certaines bactéries pathogènes pour l'Homme (*Salmonella spp.*, *Campylobacter coli* et *Campylobacter jejuni*...) et certaines *E. coli* banales considérées comme étant un réservoir représentatif et important des gènes d'antibiorésistances chez le jeune bovin, puisque ce sont les plus abondantes dans leur tube digestif et qu'elles sont soumises à une pression antibiotique importante. Cependant, nous avons pu constater aussi un potentiel manque de données concernant le suivi des antibiorésistances, justement car les études portent uniquement sur certains gènes de certaines bactéries, les techniques actuellement utilisées ne permettant pas d'effectuer un suivi de l'intégralité des gènes résistants chez l'ensemble des bactéries qu'un produit carné bovin peut porter.

Malgré tout, avec les données dont nous disposons, nous pouvons tout de même évaluer le potentiel impact que les bactéries et gènes antibiorésistants, ainsi

que les résidus d'antibiotiques, peuvent avoir sur l'être humain du fait de leur transmission via l'alimentation.

I. Impact de la transmission par l'alimentation des bactéries, gènes d'antibiorésistants et de résidus antibiotiques à l'être humain et conséquences

Dans un premier temps, nous allons étudier l'impact et les conséquences de la présence de résidus d'antibiotiques dans l'alimentation sur les flores bactériennes de l'être humain, notamment intestinale.

1) Impact et conséquences des résidus antibiotiques présents dans l'alimentation sur les flores humaines

Comme nous avons pu le voir dans la partie précédente, les antibiotiques utilisés du vivant des animaux de production peuvent, suite à leur administration, se retrouver dans les tissus puis dans les denrées alimentaires. En France, lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, notamment ici d'un antibiotique, une limite maximale de résidus (LMR) est fixée par la commission européenne après avis scientifique émis par l'EMA (European Medicines Agency). Au cours de la chaîne de production, des contrôles officiels sont réalisés dans les denrées alimentaires pour vérifier si ces LMR ne sont pas dépassées, afin de garantir la sécurité du consommateur. [52, 67].

Les LMR sont étudiées et fixées, comme nous l'avons vu précédemment, après étude des effets toxiques (reprotoxicité, effets mutagènes, cancérigènes, etc), pharmacologiques et microbiologiques (apparition d'antibiorésistances), desquels sont déterminés des doses sans effet (DSE) toxicologique, pharmacologique et microbiologique. Une DSE est la dose la plus élevée administrable sans conséquence délétère, à court ou à long terme, chez l'espèce animale la plus sensible. Par la suite, la DSE la plus faible est retenue pour pouvoir, chez l'humain, calculer la dose journalière admissible (DJA) toxicologique, pharmacologique ou microbiologique et de la DJA retenue est calculée la LMR. Pour les antibiotiques, la DJA toxicologique (effets reprotoxiques, mutagènes, cancérigènes, etc) est souvent

bien plus élevée que la DJA microbiologique (responsable de l'apparition d'antibiorésistances) qui est alors retenue, afin de garantir que la concentration en antibiotiques dans les denrées alimentaires ne soit pas assez importante pour avoir un impact sur la santé humaine, notamment en exerçant une pression de sélection sur les flores bactériennes qui entraînerait l'apparition de résistances aux antibiotiques, mais aussi en perturbant la flore intestinale. [52, 85, 86].

Plus largement, outre le risque de sélection et d'émergence de bactéries et de gènes antibiorésistants, et les conséquences sur la flore intestinale de l'être humain, la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires peuvent avoir d'autres impacts sur la santé humaine, comme le risque de réaction d'hypersensibilité (urticaire, angio-œdème et parfois choc anaphylactique) et la toxicité directe des molécules (comme par exemple le chloramphénicol). [85].

2) Impact et conséquences de la transmission de bactéries et gènes antibiorésistants sur les flores de l'être humain, notamment intestinale, via la consommation de denrées alimentaires

Nous avons vu au cours des parties précédentes que l'antibiorésistance constituait un enjeu mondial de santé publique, et qu'une voie de transmission possible de bactéries et de gènes résistants de l'animal à l'Homme se faisait via la consommation de denrées alimentaires. Nous pouvons alors nous poser la question de l'importance de cette voie, mais aussi de l'impact et des conséquences sur l'Homme.

Tout d'abord, de nombreuses études montrent que l'alimentation est une voie de transmission de bactéries, notamment antibiorésistantes, à l'être humain, et que l'ensemble des bactéries présentes dans une denrée alimentaire, qu'elles soient pathogènes, appartenant à des flores d'altération ou bien banales, peuvent potentiellement porter des gènes d'antibiorésistance et se transmettre à l'Homme lors de la consommation, notamment par transfert horizontal de gènes. Pour rappel, ces antibiorésistances sont sélectionnées, ici chez l'animal, lors de l'administration d'antibiotiques, et d'autant plus lors de mésusages de ceux-ci, ou dans certains pays lorsqu'ils sont utilisés en tant que promoteurs de croissance (Chine, Ukraine, Thaïlande, etc). [30, 87, 88].

L'exemple le plus largement documenté de transmissions de bactéries pathogènes antibiorésistantes à l'Homme via l'alimentation est celui des maladies d'origine alimentaire. Il s'agit du seul cadre où des recherches sont menées et des analyses réalisées afin d'apporter la preuve directe de la présence d'une bactérie antibiorésistante dans un aliment ainsi que chez l'Homme, prouvant ainsi la transmission. De nombreuses études montrent ce lien, comme par exemple une surveillance des patients souffrant de symptômes digestifs dans un hôpital de Shanghai entre 2006 et 2016, qui a révélé une incidence élevée de salmonelles portant un gène de résistance (*mc-1*), retrouvé de manière importante dans les filières porcines, suggérant que la consommation de viande de porc serait à l'origine de cette transmission. De même, une étude montre qu'au Cambodge, des infections à *E. coli* et à *Klebsiella pneumoniae*, productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et de carbapénémases, seraient liées à la consommation de denrées alimentaires provenant d'élevages de porcs et de volailles. [88].

Le reste du temps, si une bactérie n'a pas d'impact sur la santé humaine, aucune recherche n'est effectuée, et donc aucune donnée concernant sa transmission à l'Homme n'est récoltée. Ainsi, dans la plupart des cas, la transmission de bactéries antibiorésistantes à l'Homme via la consommation de denrées alimentaires n'est pas documentée, sous-estimant largement l'importance de cette voie dans la transmission et la propagation de bactéries et de gènes antibiorésistants à l'être humain.

Concernant les maladies d'origine alimentaire, en matière d'exposition, elles sont responsables de 600 millions de cas par an dans le monde d'après l'OMS, et la part de pathogènes portant un ou plusieurs gènes d'antibiorésistance est en constante augmentation. [89].

De plus, la propagation de bactéries et de gènes antibiorésistants chez l'être humain via l'alimentation cause des infections à composante bactérienne antibiorésistante, qui sont responsables chez l'Homme de l'aggravation de celles-ci avec une hausse de la durée de l'infection, du nombre d'hospitalisations, de la fréquence des septicémies ainsi que des échecs thérapeutiques, menant à une augmentation de la mortalité. En Europe, en 2018, le nombre d'infections à bactéries antibiorésistantes a été estimé à 670 000, dont 33 000 décès, avec en France 125 000 infections à composante bactérienne antibiorésistante, causant 5 500 décès. [9, 85, 88].

En outre, ce problème d'émergence d'antibiorésistances chez l'Homme liée à la consommation de denrées alimentaires s'auto-amplifie, étant donné que certaines activités humaines sont à l'origine de contaminations de l'environnement par ces bactéries résistantes, qui vont être une source, à leur retour, de recontamination de l'être humain. **[90]**.

Par la suite, nous allons nous intéresser plus en détails aux conséquences de la transmission de bactéries et gènes antibiorésistants sur la flore intestinale de l'être humain via la consommation de denrées alimentaires d'origine animale.

Il est connu que l'alimentation joue un rôle prépondérant dans le façonnage de la flore intestinale humaine, non seulement par les nutriments que les aliments apportent **[91]** mais aussi par les bactéries amenées par ces aliments. Celles-ci peuvent avoir un effet neutre (c'est-à-dire que leurs interactions avec la flore intestinale n'ont pas de conséquences remarquables chez l'hôte, par exemple elles ne causent pas de déséquilibres notoires de la flore intestinale), un effet positif (par exemple en jouant un rôle bénéfique pour le système immunitaire de l'hôte) ou bien un effet délétère chez l'hôte (en cas de maladie d'origine alimentaire par exemple). **[89, 92]**. Il est montré que certaines bactéries relayées par les aliments peuvent résider de manière plus ou moins transitoire dans le microbiote intestinal humain. Ainsi, on parle de colonisation si les bactéries résident un laps de temps réduit, c'est-à-dire uniquement le temps où on les apporte via l'alimentation, alors qu'on parle de persistance si elles ont la capacité de subsister lorsque cet apport s'arrête. **[92]**. Ainsi, parmi certains articles étudiant l'impact des bactéries portées par certains aliments (principalement des aliments fermentés et des produits laitiers) et ayant une action positive ou neutre sur le microbiote intestinal humain, certains font état d'une simple colonisation de quelques-unes de ces bactéries **[93, 94]**, alors que d'autres montrent parfois une colonisation et une persistance de celles-ci au sein de la flore digestive humaine **[95, 96]**. Ces données existent car les bactéries présentes dans ces aliments (fermentés ou produits laitiers) sont constitutives de ceux-ci, et sont présentes en assez grande quantité pour impacter le microbiote humain de manière significative, ce qui n'est pas le cas pour les aliments carnés. Les bactéries présentes dans les viandes ne sont habituellement pas constitutives de ces produits, et sont présentes en quantités moindres par rapport aux produits cités précédemment.

De plus, concernant la transmission de bactéries et gènes antibiorésistants au microbiote humain, nous savons que ces bactéries ont des capacités de transferts horizontaux de gènes. **[13, 46, 89, 97, 98]**. Ainsi, lorsqu'elles entrent en contact avec la flore intestinale de l'individu et interagissent avec les microorganismes qui la composent, elles peuvent théoriquement leur transmettre des gènes d'antibiorésistance.

Or, les hypothèses de transmissions de gènes d'antibiorésistance sont aujourd'hui très complexes à prouver rigoureusement. Nous savons déjà que seules quelques bactéries, principalement des pathogènes pour l'Homme font l'objet d'un suivi de leur gènes d'antibiorésistance. Cela est dû au fait que, même si des techniques de biologie moléculaire actuelles permettent le séquençage du matériel génétique de l'ensemble des bactéries d'un échantillon et de l'intégralité des gènes d'antibiorésistance qu'elles peuvent potentiellement porter, elles ne sont pas mises en place en routine. De plus, comme évoqué précédemment, même si des similarités sont observées entre les bactéries antibiorésistantes des produits carnés et de la flore intestinale humaine, c'est le lien direct entre la consommation d'un aliment carné et la transmission au microbiote humain qui est complexe à démontrer. Les différentes voies de transmission de bactéries antibiorésistantes à l'Homme sont nombreuses, et peuvent se faire, on le rappelle, entre humains, de l'animal à l'Homme et de l'environnement à l'Homme, et peuvent de plus se faire de multiples façons entre deux réservoirs, comme par exemple de manière directe ou indirecte (par l'alimentation) de l'animal à l'Homme. Ainsi, la complexité de ces liens montre pourquoi aucune conclusion ne peut être tirée quant au réservoir initial qui a transmis une bactérie ou bien un gène antibiorésistant à une bactérie composant la flore intestinale de l'être humain. **[13, 46, 49, 89, 98]**.

Pour résumer, malgré le fait que des bactéries provenant de l'alimentation puissent en théorie interagir avec le microbiote humain et lui transmettre des gènes d'antibiorésistance, le manque d'études sur le sujet implique un manque évident de preuves de transmissions directes de bactéries antibiorésistantes aux flores humaines, mais aussi de transmissions de gènes d'antibiorésistance provenant de bactéries de l'alimentation vers les bactéries du microbiote humain. En plus de cela, une absence d'études sur les flores non pathogènes portées par les aliments ainsi que sur leurs antibiorésistances est souvent soulignée. En effet, une meilleure connaissance de ces transmissions permettrait de mieux appréhender le sujet et

donc d'adapter au mieux les moyens de lutte contre l'émergence d'antibiorésistances afin de correspondre au mieux à une démarche de type « One Health », c'est-à-dire en agissant, entre autres, chez l'animal afin de prévenir les problèmes de santé publique liés à une transmission de l'animal à l'Homme. [13, 89, 98].

II. Rôle des produits carnés d'origine bovine dans la transmission de bactéries et de gènes antibiorésistants à l'Homme via leur consommation

Nous allons maintenant nous intéresser de plus près d'une part à l'impact que la transmission de bactéries et de gènes antibiorésistants présents dans les produits carnés d'origine bovine peut avoir sur l'Homme en général, puis sur sa flore intestinale.

Tout d'abord, concernant les produits carnés d'origine bovine, nous savons que la flore bactérienne présente à la surface d'une viande (ou en son sein pour les viandes hachées) peut être composée de nombreuses espèces, qui peuvent être radicalement différentes d'un produit à l'autre. Ainsi, de nombreuses espèces de bactéries peuvent potentiellement se transmettre à l'Homme. Cependant, nous savons aussi que les bactéries faisant l'objet d'un suivi dans les viandes et chez l'humain sont celles qui posent un problème de santé publique, c'est-à-dire les bactéries pathogènes: *E. coli* à BLSE, *Salmonella spp.*, *Campylobacter coli* et *Campylobacter jejuni*. La transmission de bactéries de la viande d'origine bovine à l'Homme n'est donc pas prise en compte dans sa totalité, et se rendre compte de l'impact réel qu'elle peut avoir est impossible à l'heure actuelle.

Mais concernant les bactéries suivies, nous savons qu'elles peuvent se transmettre à l'Homme, notamment en étant responsables de maladies d'origine alimentaire. L'OMS évalue à 600 millions le nombre de personnes touchées par des infections bactériennes d'origine alimentaire par an dans le monde entier (tous pathogènes confondus, toutes sources alimentaires confondues). Dans l'Union Européenne, en 2019, on recense 59,7 cas pour 100 000 habitants de campylobactérioses et 20 cas pour 100 000 habitants de salmonelloses (toutes sources alimentaires confondues). En France, en 2022, on recense 1924 foyers de toxi-infection d'origine alimentaire collective, ceci représentant 16 763 personnes

touchées. Cependant, à toutes ces échelles, plusieurs soucis se posent pour identifier le rôle que les produits à base de viande bovine peuvent jouer.

Tout d'abord, lorsqu'un cas de maladie d'origine alimentaire ou de TIAC est déclaré, la première étape est d'identifier l'agent pathogène. Cependant, cette étape n'est pas évidente: en effet, dans 15% des cas de TIAC recensés en France en 2022, les recherches n'ont pas abouti. Autrement, l'agent pathogène est suspecté ou confirmé (respectivement 65% et 20% des cas de TIAC déclarés en France en 2022).

Par la suite, seuls les cas où l'agent pathogène est suspecté ou confirmé font l'objet d'une recherche de mise en lien de la TIAC à une source alimentaire. Néanmoins, identifier la source alimentaire reste délicat car parfois plusieurs aliments sont suspectés (comme par exemple les plats cuisinés) et parfois aucun lien ne parvient à être établi (respectivement 35% et 8% des cas de TIAC en France en 2022). Dans le reste des cas, la source alimentaire est classifiée selon différentes catégories, mais dans les données officielles communiquées par les organismes français, la viande bovine n'est pas différenciée des autres viandes (hormis la volaille). De plus, au niveau des agents pathogènes, *C. coli*, *C. jejuni* et *E. coli* sont classés sans distinction avec une dizaine d'autres agents pathogènes. **[52, 91, 99, 100, 101]**.

Concernant la part de bactéries portant des gènes d'antibiorésistances, elle n'est pas directement étudiée ni mise en lien dans le cadre de l'étude des maladies alimentaires ou des TIAC.

Enfin, en ce qui concerne le transfert de bactéries et gènes antibiorésistants vers la flore intestinale de l'Homme via la consommation de produits carnés bovins, nous avons déjà abordé le fait qu'il existe un manque de données important sur le sujet. Même si de telles données existent concernant certains produits alimentaires comme nous avons pu le voir précédemment (produits fermentés et produits laitiers), il est plus complexe d'effectuer les mêmes études pour les produits carnés d'origine bovine.

De plus, aujourd'hui, même si la recherche est portée vers la mise en évidence de similarités entre les souches bactériennes résistantes ou non des aliments carnés d'origine bovine et du microbiote intestinal humain, et même si des similarités sont parfois observées, aucune conclusion ne peut être faite sur le réservoir d'origine de la bactérie ou de la résistance, rendant impossible la mise en

évidence d'une transmission de celles-ci vers le microbiote intestinal humain, sans pouvoir pour autant la réfuter. **[102, 103, 104]**.

Pour faire le bilan de la transmission de bactéries et gènes antibiorésistants à l'Homme via la consommation de denrées alimentaires carnées d'origine bovine, nous pouvons dire qu'une partie des bactéries présentes dans les viandes portent des antibiorésistances (sans être précis, car toutes les bactéries et tous les gènes antibiorésistants ne sont pas recensés), mais qu'il existe trop peu de données sur la capacité des bactéries des produits carnés bovins à s'implanter au sein de la flore intestinale humaine et à y transmettre des gènes d'antibiorésistances. De plus, la mise en évidence d'un lien de transmission d'une bactérie ou d'un gène antibiorésistant est complexe de par le fait que le réservoir initial de cette résistance ne puisse être identifié formellement. Ainsi, de nouvelles études et peut-être de nouvelles techniques de biologie moléculaire sont nécessaires pour évaluer le rôle des produits carnés d'origine bovine dans la transmission de bactéries et de gènes antibiorésistants à l'Homme via leur consommation.

Partie 6: Moyens de lutte contre l'émergence d'antibiorésistances dans la filière bovine française, innovations et perspectives

L'émergence et la transmission d'antibiorésistances sont, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, un problème majeur de santé publique. Les antibiorésistances sont présentes et se développent à la fois chez l'humain, l'animal et l'environnement, trois principaux réservoirs qui interagissent entre eux fréquemment, et par de nombreuses voies. À cause de cela, gérer cette émergence de résistances est un défi complexe car les mesures de prévention doivent intervenir à différents niveaux et intégrer une démarche de type « One Health ». Dans cette partie, ce sont les actions menées à l'échelle animale, et plus particulièrement à celle de la filière bovine française qui vont nous intéresser, afin de prévenir l'impact des antibiorésistances chez l'Homme. Pour cela, nous allons passer en revue les moyens de lutte possibles, en passant d'abord par les mesures de gestion déjà existantes contre l'émergence d'antibiorésistances, puis en abordant les techniques plus récentes et innovantes permettant de limiter la transmission de résistances à l'Homme suite à la consommation de produits carnés d'origine bovine.

I. Gestion et moyens de lutte contre l'émergence et la transmission des bactéries et gènes antibiorésistants dans la filière bovine française

La surveillance et le contrôle de l'émergence des bactéries et gènes antibiorésistants passent notamment par leur suivi, effectué par le réseau Résapath depuis 1982, pour ce qui concerne la filière viande bovine française. En outre, cette gestion est aussi assurée par des mesures de maîtrise de l'utilisation des antibiotiques en élevage encadrée cette dernière décennie par les plans Ecoantibio, comme la diminution de l'utilisation des antibiotiques d'importance critique (céphalosporines de troisième et quatrième générations et fluoroquinolones), une formation continue sur les bonnes pratiques de prescription pour les vétérinaires, le respect des prescriptions pour les éleveurs, etc. De plus, les résidus d'antibiotiques

dans les produits carnés d'origine bovine font l'objet d'un suivi réglementé au sein des plans de surveillance et plans de contrôle (PSPC) mis en place par la DGAI (Direction Générale de l'Alimentation) les années impaires dans la filière bovine.

1) *Suivi des bactéries et gènes antibiorésistants et gestion de l'utilisation des antibiotiques dans la filière bovine française*

C'est tout d'abord en 1982 que s'effectue la création du réseau Résapath de surveillance des bactéries et gènes antibiorésistants dans la filière bovine (qui s'étendra par la suite aux filières porcine et avicole en 2001, puis équine, ovine, caprine, chiens et chats en 2007). [15]. Ce réseau a pour objectif d'établir des profils de bactéries résistantes aux antibiotiques d'importance critique (AIC) en médecine humaine ou vétérinaire, donc présentant un fort degré de dangerosité en matière de santé publique. De plus, ce suivi est organisé à la fois en élevage et sur les produits carnés en abattoir ou au stade de distribution.

Par la suite, la gestion de l'émergence d'antibiorésistances dans la filière animale, dont la filière bovine en France, est passée par les trois plans Ecoantibio successifs débutés en 2012. Le premier avait pour objectif la réduction de l'usage d'antibiotiques de 25% en 5 ans en médecine vétérinaire (toutes filières confondues), avec un accent tout particulier porté sur l'utilisation des AIC en médecine vétérinaire (fluoroquinolones et céphalosporines de troisième et quatrième générations). [59]. Les résultats de ce premier plan Ecoantibio ont été tout à fait satisfaisants étant donné la réduction de l'usage d'antibiotiques de 37% en 5 ans (toutes filières confondues), et la réduction des AIC, aussi largement dépassée avec 75% de baisse pour les fluoroquinolones et 81% pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations. [51]. De plus, le réseau Résapath rapporte en parallèle une diminution de la prévalence de bactéries antibiorésistantes à ces AIC (**Figures 21 et 22**). [62].

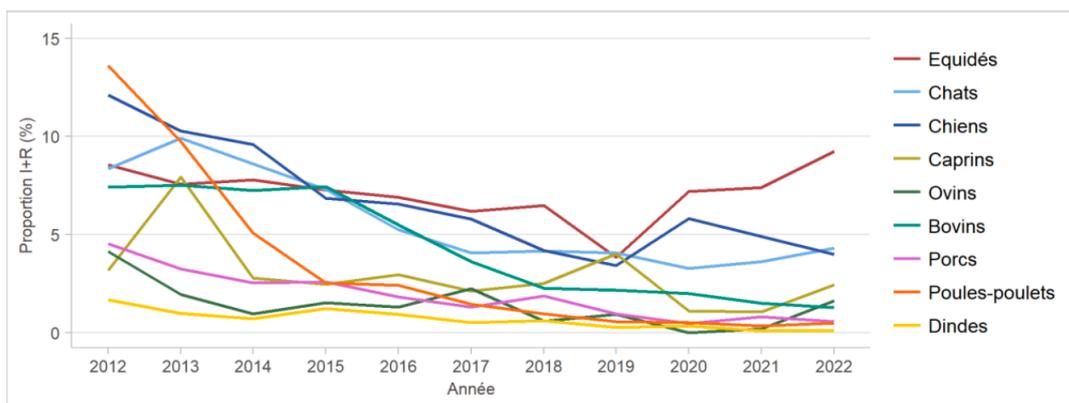


Figure 21: Evolution entre 2012 et 2022 de la prévalence de souches d'*E. coli* résistantes au ceftiofur (céphalosporine de troisième génération) dans les différentes filières animales. [62].

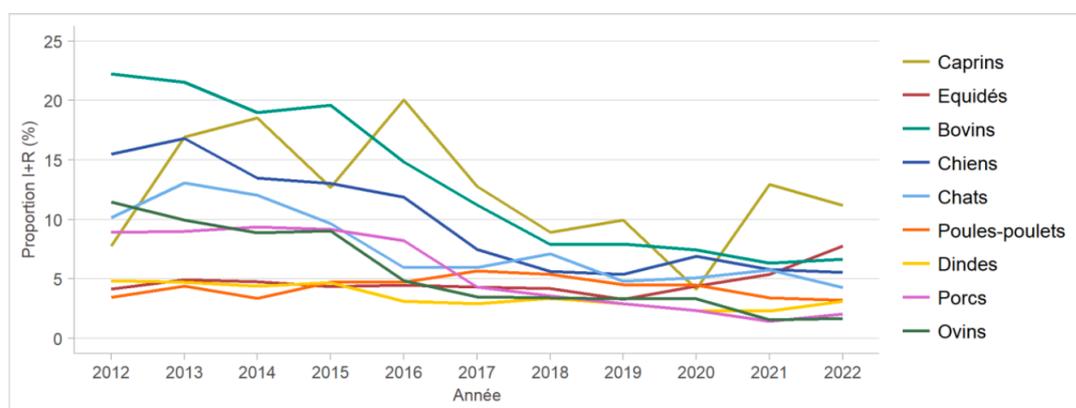


Figure 22: Evolution entre 2012 et 2022 de la prévalence de souches d'*E. coli* résistantes à l'enrofloxacin et à la marbofloxacin (fluoroquinolones) dans les différentes filières animales. [62].

Dans le deuxième plan Ecoantibio, c'est la maîtrise de l'usage de la colistine qui est visée, avec un objectif de réduction de 50% de son utilisation en 5 ans dans les filières bovine, porcine et avicole. De même, le réseau Résapath rapporte en parallèle une baisse de la prévalence des bactéries résistantes à la colistine, dans la **Figure 23** précisément dans la filière veaux de boucherie. [15].

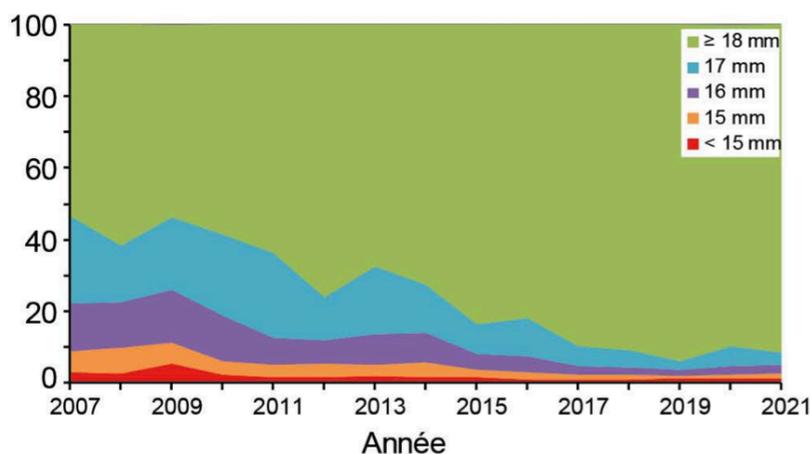


Figure 23: Evolution entre 2007 et 2021 de la proportion de souches d'*E. coli* résistantes à la colistine dans la filière veaux de boucherie (sensibles en vert, résistantes en rouge et de résistance intermédiaire croissante en bleu, violet et orange). [15].

Aussi, c'est à partir de ce deuxième plan que le lien avec le réseau Résapath de surveillance de l'émergence et de la transmission des antibiorésistances est plus officiellement établi. Des laboratoires de référence sont alors désignés pour effectuer des analyses désormais standardisées, dont les résultats seront envoyés à l'ANSES afin de communiquer des données officielles. Aussi, pour exemple, un des objectifs du plan Ecoantibio 2 est la réduction de 50% en 5 ans de la prévalence d'*E. coli* à BLSE sur les prélèvements de volailles effectués au stade de distribution. [61].

Enfin, le troisième plan Ecoantibio a pour objectif une amélioration du suivi des bactéries et gènes antibiorésistants, notamment en aidant au financement de projets de recherche visant à développer le séquençage complet du génome bactérien, ce qui permettrait de mieux connaître les mécanismes fins d'apparition et de transmission des résistances. [62].

D'autre part, concernant la gestion de l'émergence d'antibiorésistances, les actions des plans Ecoantibio ne se sont pas limitées à la simple baisse d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, mais sont allées plus loin, en prenant différentes mesures pour répondre au problème de manière plus globale, tout ceci dans un but de conservation de l'arsenal thérapeutique antibiotique à la fois en médecine humaine mais aussi vétérinaire.

Premièrement, chacun des plans avait et a encore pour objectif la sensibilisation des différents acteurs usant des antibiotiques, notamment les vétérinaires et les éleveurs. Cette sensibilisation passe par l'incitation et la formation

des acteurs aux bonnes pratiques. Chez les vétérinaires, cette formation continue informe sur l'utilisation et la prescription correctes des antibiotiques adaptés, sur la favorisation des alternatives thérapeutiques comme la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore la phagothérapie, sur la diminution à poursuivre de l'usage des AIC ou encore sur l'incitation à effectuer des tests biologiques d'aide à la décision thérapeutique comme les antibiogrammes. Pour les éleveurs, cette formation continue renseigne sur l'importance de trois grands points: le respect des prescriptions vétérinaires (tout en évitant l'auto-médication), l'assurance d'une immunité optimale chez les animaux (via la vaccination, l'alimentation, la conduite d'élevage, ou encore la sélection génétique) et le respect des mesures de biosécurité (hygiène, quarantaines, etc) afin de limiter le nombre d'infections à composante bactérienne et leur propagation. En outre, la mise en place en 2021 d'un outil à destination des vétérinaires et des éleveurs, Calypso, servirait à valider ces bonnes pratiques par auto-évaluation, mais aurait aussi un rôle de récolte des informations vis-à-vis de l'utilisation et de la prescription des antibiotiques afin d'affiner au mieux les rapports de l'ANMV et de l'ANSES, c'est-à-dire au plus près de la réalité.

En outre, ces plans ont pour objectif d'élargir des bonnes pratiques vis-à-vis des antibiotiques à de plus grandes échelles: européenne et mondiale. Pour cela, une implication est à noter dans le réseau EARS-Vet (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in Veterinary medicine) qui agit en tant que système européen de surveillance des émergences d'antibiorésistances dans le milieu vétérinaire, mais aussi dans diverses organisations mondiales (FAO (Food and Agriculture Organization), OMS (Organisation Mondiale de la Santé), OMSA (Organisation Mondiale de la Santé Animale), etc.) pour, par exemple, lutter contre l'utilisation dans les autres pays du monde des antibiotiques en tant que promoteurs de croissance. **[51, 59, 61]**.

Ainsi, pour bilan, les plans Ecoantibio représentent bien un moyen de lutte important contre l'émergence des antibiorésistances depuis 2012 via la régulation à diverses échelles et selon de multiples modalités de l'utilisation des antibiotiques. L'efficacité de ces mesures est prouvée par le suivi des résistances, qui indique une régulation voire une diminution de celles-ci dans les filières animales, notamment dans la filière bovine et donc possiblement chez l'Homme.

2) Suivi des résidus antibiotiques dans la filière bovine française

Par la suite, nous allons aborder un autre moyen de lutte, cette fois-ci indirect, contre l'émergence d'antibiorésistances: le suivi des résidus d'antibiotiques dans les produits carnés d'origine bovine. Effectuer ce suivi permet de contrer l'émergence de résistances, plutôt chez l'Homme cette fois-ci, car la consommation d'aliments contenant une teneur en antibiotiques supérieure aux LMR peut engendrer l'apparition d'antibiorésistances au sein des flores bactériennes humaines, notamment intestinales, de par cette exposition indésirable aux antibiotiques.

En France, dans le cadre des plans nationaux de contrôles officiels pluriannuels (PNCOPA), pour une sécurisation sanitaire des chaînes alimentaires, des PSPC sont mis en place par la DGAI. Ceux-ci consistent de manière générale à surveiller et à contrôler les contaminations biologiques, chimiques ou physiques des denrées alimentaires d'origine animale ou végétale. Pour cela, des échantillonnages et analyses sont effectués de manière aléatoire en élevage, en abattoir ou au stade de distribution, et concernent la filière bovine seulement les années impaires. En 2021, s'agissant de la présence de résidus d'antibiotiques dans les produits carnés d'origine bovine, les actions sont principalement basées sur de la surveillance, avec plus de 39 000 prélèvements effectués toutes filières confondues. Les analyses ont révélé que parmi toutes les filières, 99 échantillons s'étaient révélés non conformes vis-à-vis des seuils maximum tolérés de résidus de médicaments vétérinaires, substances interdites ou pesticides. Au sein de la filière bovine, 2478 échantillons ont été prélevés (uniquement en abattoir) concernant la détection de résidus d'antibiotiques, et 25 analyses ont révélé des non-conformités, soit 1% des prélèvements.

Par la suite, en cas de non-conformités des échantillons, les produits sont mis en retrait de la consommation humaine (saisie totale des carcasses) au plus tôt et si c'est possible, puis une enquête est menée pour déterminer l'origine de la non-conformité en question et un rappel à la réglementation ou d'autres mesures et sanctions, selon les cas, sont appliqués. De plus, les résultats sont transmis à l'ANSES et à l'EFSA qui établissent des rapports sur l'exposition des consommateurs aux divers risques. **[63, 105]**.

Pour bilan, la gestion de l'émergence d'antibiorésistances dans la filière bovine française passe par des moyens de lutte divers décrits par les trois plans successifs Ecoantibio depuis 2012, ainsi que par les PSPC mis en place par la DGAI. Les plans de surveillance, accompagnés par le réseau Résapath, établissent le suivi de l'émergence d'antibiorésistances en élevage bovin et en abattoir, alors que les plans de contrôle permettent d'évaluer l'efficacité des mesures de gestion mises en place en amont, entre autres en indiquant la prévalence de non-conformités vis-à-vis des résidus d'antibiotiques. Ces résidus induisent des expositions indésirables aux antibiotiques de l'Homme, ce qui peut jouer un rôle dans l'émergence de résistances aux antibiotiques chez l'humain.

II. Méthodes et perspectives d'innovation contre la transmission d'antibiorésistances à l'Homme via la consommation de produits carnés d'origine bovine

Nous savons que les bactéries (pathogènes, d'altération ou banales), présentes à la surface ou au sein des viandes d'origine bovine et potentiellement porteuses d'antibiorésistances, ont la capacité de coloniser le microbiote intestinal humain et d'y transmettre leurs gènes d'antibiorésistance, après consommation de ces viandes par l'Homme. Il peut alors être intéressant d'étudier quels sont les moyens modernes ou actuellement en cours de recherche qui peuvent aider à limiter la transmission de résistances à l'être humain dans ce contexte. Pour cela, nous allons nous intéresser aux méthodes mises en place au niveau des viandes au stade de distribution, méthodes qui peuvent parfois être mises en place du vivant de l'animal.

Tout d'abord, au-delà des actions qui peuvent être menées au niveau des viandes au stade de distribution, un premier pas vers le contrôle de l'émergence d'antibiorésistances est la limitation de l'usage des antibiotiques en élevage. Comme évoqué ci-dessus, notamment dans les plans Ecoantibio, c'est le développement des alternatives thérapeutiques aux antibiotiques qui veulent être répandues, comme la phytothérapie, l'aromathérapie, la phagothérapie ou encore l'ajout dans l'alimentation animale de probiotiques (majoritairement des bactéries lactiques du genre *Lactobacillus*) ayant des effets antibactériens. [51, 61, 71, 106, 107].

S'agissant des traitements possibles des produits carnés d'origine bovine, la recherche s'est accentuée ces dernières années sur des composés « plus naturels », afin de répondre à une demande des consommateurs. À l'heure actuelle, les techniques les plus prometteuses sont l'utilisation de bactériophages, de bactéries lactiques, ainsi que de leurs dérivés (enzymes pour les bactériophages et bactériocines pour les bactéries lactiques). Ils répondent aussi bien à des critères tels que la bonne conservation ou la sécurité des aliments, mais aussi à lutter contre l'émergence d'antibiorésistances de par leur rôle de régulation des micro-organismes présents à la surface ou au sein des produits dans lesquels ils sont utilisés. [108, 109, 110, 111, 112, 113].

1) La phagothérapie, utilisation thérapeutique et préventive de bactériophages, et ses dérivés

Les bactériophages sont des virus présents de manière ubiquitaire dans la nature, comme par exemple dans le tube digestif des êtres vivants. Ce sont des particules capables d'infecter et de détruire les bactéries par lyse bactérienne. Leur découverte a eu lieu il y a plus d'un siècle mais cependant, leur application est restée marginale du fait de l'efficacité et de la praticité d'utilisation des antibiotiques contre les infections d'origine bactérienne. Cependant, à cause de l'émergence de nombreuses résistances vis-à-vis des antibiotiques, les bactériophages constituent de nos jours une alternative assez intéressante, aussi bien chez l'Homme qu'au sein de la filière animale. [108, 109, 110].

Les bactériophages peuvent être utilisés en traitement des infections d'origine bactériennes chez l'animal, dans les denrées alimentaires afin d'assurer la sécurité des produits, mais aussi sur différentes surfaces (verre, métal, polymères, etc. [108, 110]) aussi bien pour contrer la croissance de certaines bactéries que pour lutter contre la formation de biofilms, sur lesquels leur efficacité est particulièrement reconnue. De plus, ceux-ci peuvent s'avérer actifs contre les bactéries antibiorésistantes.

Concernant le spectre d'action des bactériophages, celui-ci est assez étroit, ne ciblant en général qu'une ou quelques souches bactériennes, contrairement à la plupart des antibiotiques. L'avantage d'un spectre aussi étroit peut être de cibler de manière très spécifique une bactérie, évitant d'inhiber toute autre flore adjacente,

notamment les flores banales bénéfiques. Cependant, l'utilisation d'un seul genre de bactériophage peut se révéler peu efficace et peut même engendrer l'apparition de résistances bactériennes contre eux. Pour pallier à cela, une utilisation en association de plusieurs bactériophages, dite « en cocktail », permet une action antibactérienne plus efficace, avec des spectres similaires mais des mécanismes d'action différents.

En outre, les bactériophages sont des micro-organismes particulièrement sensibles aux variations des conditions physico-chimiques du milieu dans lequel ils évoluent (par exemple variations de pH). Il est aussi connu que ceux-ci réagissent fréquemment avec les éléments du milieu (protéines plasmatiques, etc), et sont très sensibles par exemple aux toxines produites par les bactéries. Ainsi, dans un premier temps, les expérimentations menées *in vivo* ont montré une efficacité très aléatoire des bactériophages par rapport à la plupart des antibiotiques, parfois très bonne, parfois très faible. En effet, celle-ci peut varier selon les paramètres liés à l'infection comme la souche bactérienne responsable de celle-ci, la charge de l'infection ou encore la localisation du foyer dans l'organisme. Par la suite, des techniques de délivrance des bactériophages au plus proche du foyer d'infection tout en limitant les interactions avec le milieu ont été mise en place comme par exemple la technique de micro-encapsulation.

Ainsi, de par les paramètres pharmacocinétiques assez complexes à gérer pour les laboratoires, dans le but d'obtenir une forme commercialisable stable, beaucoup de pays sont réticents à l'utilisation des bactériophages, que ce soit chez l'animal ou sur les denrées alimentaires, ou encore chez l'Homme par ailleurs. La loi européenne ne statue pas clairement sur l'utilisation des préparations contenant des bactériophages, mais en France, leur utilisation n'a pour l'instant fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché (AMM), que ce soit chez l'humain ou chez l'animal. L'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a cependant occasionnellement délivré des ATU (autorisation temporaire d'utilisation), et non pas des AMM qui sont nécessaires à la commercialisation et à l'utilisation d'un médicament sur le long terme. **[108, 109, 110, 114]**.

Concernant les formulations disponibles, il s'agit de cocktails de bactériophages, ciblant un pathogène en particulier, comme nous l'avons vu de par leur spectre d'action assez étroit. Les bactéries cibles sont celles des genres *Listeria*, *Salmonella*, *Campylobacter* et les STEC. Certains pays d'Europe comme l'Espagne, la Suisse ou encore les Pays-bas en autorisent certains à la commercialisation,

comme par exemple « ListShield ® », une formulation en cocktail de bactériophages ciblant *Listeria monocytogenes*. D'autres pays sont ouverts à leur utilisation comme les USA, le Canada ou encore l'Australie. [115].

Un autre axe de recherche est lié à l'utilisation des enzymes dérivées des bactériophages. Un premier exemple est celui des lysines, qui sont des enzymes responsables de lyse bactérienne par clivage des peptidoglycanes, qui sont des polymères composant les parois des bactéries. En outre, les lysines sont particulièrement efficaces dans la dégradation des biofilms. Un autre exemple est celui des holines, qui sont des enzymes entrant aussi en jeu dans la dégradation des parois bactériennes, mais cette fois-ci en agissant en association avec d'autres enzymes, de type endolysines. Enfin, il existe encore d'autres enzymes dérivées des bactériophages, les dépolymérase, qui sont responsables de la lyse de la capsule des bactéries, présente chez certaines souches bactériennes. Ces enzymes-là peuvent agir en autonomie et sont aussi très efficaces sur les biofilms. Leur spectre est moins étroit que celui des lysines. [109].

Ainsi, les bactériophages et leurs dérivés sont des composés encore en cours de développement, ce qui implique leur manque d'utilisation à l'heure actuelle. Cependant, ils promettent une alternative thérapeutique aux antibiotiques assez intéressante dans les années à venir, afin de limiter la croissance bactérienne aussi bien chez les animaux que dans les denrées alimentaires d'origine animale, toujours aussi dans l'objectif de maîtriser l'émergence de résistances bactériennes aux antibiotiques chez l'animal comme chez l'humain.

2) Utilisation de flores protectrices et de leurs dérivés dans les produits carnés d'origine bovine

Un autre moyen de lutte contre l'émergence et la transmission d'antibiorésistances chez l'Homme par la consommation de produits carnés d'origine bovine est l'utilisation de flores protectrices. Celles-ci sont utilisées depuis plusieurs décennies, en tant que probiotiques, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, principalement dans un objectif de régulation et de stabilisation des flores, par exemple dans le cadre d'une antibiothérapie en réduisant les symptômes indésirables (nausées, diarrhées, etc), ou dans le cadre de pathologies intestinales,

en ayant aussi un rôle dans la stimulation de l'immunité. [111]. Plus récemment, l'utilisation des flores protectrices s'est étendue aux denrées alimentaires, aussi bien dans le but d'assurer la conservation des aliments que la sécurité des consommateurs vis-à-vis des bactéries pathogènes, de par leurs propriétés antibactériennes. Le genre le plus important et le plus prometteur étudié est *Lactobacillus*. Quelques autres agents des genres *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Escherichia* ou encore *Enterococcus* sont aussi soumis à études. [112].

Les lactobacilles ou bactéries lactiques, sont des micro-organismes dont les conditions d'évolution dans le milieu sont très bien connues et maîtrisées, notamment ceux étudiés et utilisés en pratique depuis plusieurs décennies. Ces bactéries sont pour la plupart assez résistantes aux variations de l'environnement tel que le pH ou la température, ce qui rend leur utilisation en pratique d'autant plus aisé. Au départ utilisé dans les produits fermentés, ils se sont rapidement révélés assez stables pour être utilisés dans d'autres denrées alimentaires, et pourquoi pas, comme nous allons le voir, dans les produits carnés. [111].

Comme dit précédemment, les lactobacilles sont des bactéries synthétisant des métabolites. Les différentes souches bactériennes ne produisent pas forcément les mêmes ou du moins pas en quantités équivalentes. Ils ne vont donc pas agir de la même façon sur les différentes souches bactériennes qui les entourent.

Pour ce qui est des lactobacilles, parmi les principaux métabolites produits se trouve notamment l'acide lactique, qui, en abaissant le pH du milieu dans lequel ils évoluent, va permettre un allongement de la durée de conservation des denrées alimentaires tout en inhibant la croissance bactérienne. D'autres métabolites sont synthétisés comme le peroxyde d'hydrogène, la reutérine ou les bactériocines (et substances bactériocines-like), chacun ayant des propriétés antibactériennes. Les bactériocines sont des peptides antimicrobiens produites par les ribosomes de certains lactobacilles, et sont principalement responsables de la dégradation des parois des bactéries cibles. Les bactériocines ont la capacité d'inhiber les bactéries alentours, afin de limiter la compétition bactérienne à proximité des lactobacilles, et vont agir aussi bien sur les bactéries pathogènes, banales ou sur les flores d'altération.

De même que pour ce qu'il en est de la phagothérapie et de ses dérivés, les peptides antimicrobiens sont des dérivés des lactobacilles, qui peuvent être isolés et

utilisés seuls (ou en association pour améliorer leur performance). Les principales bactériocines étudiées jusqu'à présent pour leur effet antibactérien sont la mersacidine, produite par *Bacillus spp.* et utilisée en cas d'infection à SARM (*Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline), la nisine, la pédiocine ou encore l'entéroïne, respectivement produites par *Lactococcus lactis*, *Pediococcus acidilactici* et *Enterococcus faecalis*, qui de par leurs propriétés antibactériennes permettent l'allongement de la durée de conservation des denrées alimentaires. Actuellement, la seule bactériocine utilisée en pratique est la nisine, dont l'effet antibactérien est dirigé contre les Gram positives, et encore plus particulièrement contre *L. monocytogenes*. Elle est utilisée dans certaines denrées alimentaires comme les produits en conserve, les produits laitiers ou les fruits de mer, mais aussi dans les produits carnés, dont ceux d'origine bovine. Cependant, la nisine est bien souvent utilisée en association avec d'autres antibactérien dans les produits carnés à cause de l'instabilité de la nisine dans cette matrice. Cela permet aussi d'améliorer l'effet antimicrobien dans les produits. [111, 113, 116, 117].

Dans le but de pouvoir être commercialisés et utilisés sur la chaîne alimentaire, les bactéries des flores protectrices doivent être reconnus comme n'étant pas nocif pour la santé, humaine ou animale. Les critères principaux sont l'absence de pathogénicité des souches bactériennes, l'absence de production de toxines nocives pour l'humain, de gènes de virulence ou encore de gènes d'antibiorésistances transmissibles à d'autres bactéries. En Europe, la demande d'utilisation d'une bactérie des flores protectrices ou d'un de ses dérivés sur la chaîne alimentaire doit faire l'objet d'une vérification de l'innocuité du produit. En ce qui concerne la recherche de portage de gènes d'antibiorésistances, donc uniquement chez les bactéries des flores protectrices, la méthode utilisée est le séquençage de génome complet (WGS pour whole genome sequence). Cette technique permet soit d'identifier la présence, soit d'interroger sur une potentielle similitude avec des gènes d'antibiorésistance, chez les bactéries des flores protectrices qui veulent être utilisés au sein de la chaîne alimentaire. [112, 113, 118].

Les bactéries ayant fait l'objet de cette recherche d'innocuité sont catégorisés en tant que GRAS (Generally Recognize As Safe). [113, 119]. Il est important de savoir si celles-ci peuvent être porteuses de gènes d'antibiorésistance, et peuvent être capable de les transmettre. Cependant, même si elles sont, de manière évidente, porteuses de gènes de résistance contre les métabolites antibactériens

qu'elles-mêmes synthétisent, et dont elles doivent naturellement se protéger, ces gènes ne font pas l'objet de transfert. Ce type de résistance est intrinsèque, et ne peuvent pas faire l'objet d'un transfert horizontal de gène. Ainsi donc, les bactéries des flores protectrices ne participent pas à l'émergence d'antibiorésistances dans la chaîne alimentaire, et a fortiori chez l'Homme. **[119, 120]**.

L'utilisation de flores protectrices et de certains de leurs dérivés est une alternative prometteuse à l'utilisation des antibiotiques. Cela permettrait de réduire l'apparition et la transmission de gènes d'antibiorésistance chez les bactéries, mais aussi de minimiser le risque de leur transmission à l'Homme. Cependant, certains cas de résistances bactériennes aux bactériocines ont déjà été mis en évidence, bien que leur utilisation soit particulièrement récente. Certaines bactéries sont naturellement résistantes aux bactériocines (par exemple *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*) car ils produisent des peptidases, des enzymes responsables de la lyse des peptides microbiens que sont les bactériocines. En ce qui concerne la nisine, aucune résistance bactérienne n'a été mise en évidence contre elle jusqu'à présent. **[111, 116, 121]**.

Discussion et conclusion:

Bien que cela ne fasse qu'un peu plus d'un siècle que les antibiotiques ont été découverts, commercialisés et utilisés à grande échelle, l'antibiorésistance menace déjà fortement leur efficacité dans les décennies à venir. L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, parfois hautement résistantes voire multi-résistantes pose un sérieux problème de santé publique. D'après le rapport publié en 2016 par Jim O'Neill, les infections à bactéries résistantes aux antibiotiques causeraient, d'ici 2050, environ 10 millions de décès par an dans le monde entier, et deviendrait alors la première cause de mortalité humaine. [11].

Or aujourd'hui, la recherche est à bout de souffle concernant la découverte de nouvelles molécules antibiotiques et l'industrie pharmaceutique n'est pas non plus intéressée, étant donné le coût très élevé de ces recherches. L'enjeu est alors de parvenir à conserver l'arsenal thérapeutique actuellement disponible en médecine humaine, et pour y répondre, un des objectifs est notamment de freiner l'apparition et la transmission d'antibiorésistances dans le monde.

Nous avons vu que les réservoirs d'antibiorésistances sont l'humain, l'animal et l'environnement, et qu'ils interagissent fréquemment, et par de nombreuses voies entre eux. (Figure 24). [13].



Figure 24: Schéma des voies potentielles de transmission de bactéries ou de gènes antibiorésistants entre l'humain, l'animal et l'environnement. 1 = les effluents humain contaminent l'eau, les faunes et l'humain ; 2 = les effluents animaux contaminent les sols, les cultures et d'autres animaux ; 3 = le sol contaminé atteint l'eau, d'autres végétaux ; 4, 5, 6 = les végétaux, les denrées alimentaires d'origine animale et l'eau contaminés consommés par l'humain ; 7 = la faune sauvage peut entrer en contact avec l'humain, l'animal ou l'environnement (eau et végétaux), 8 = l'hôpital est un lieu de regroupement de bactéries antibiorésistantes. [13].

Ainsi, afin de faire face à cette problématique, l'usage des antibiotiques doit être surveillé, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. L'exposition importante ou indésirables aux antibiotiques (par exemple les résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires), ainsi que leur mésusage ces dernières décennies ont mené à l'apparition de nombreuses antibiorésistances. Ce phénomène est doublé par la capacité de transferts horizontaux de gènes que possède de nombreuses bactéries, et qui permet une transmission d'une bactérie vers une autre des gènes d'antibiorésistance. D'autre part, la limitation de transferts d'antibiorésistances d'un réservoir à l'autre doit aussi être un objectif lorsqu'elle est possible.

Ainsi, dans ce sujet-ci, nous nous sommes intéressés à la transmission à l'Homme de ces antibiorésistances pouvant avoir lieu lors de la consommation de produits carnés d'origine bovine en France, et donc à sa limitation. Nous avons pu voir que, concernant l'usage des antibiotiques dans la filière bovine française, celui-ci

a nettement régressé dans la dernière décennie, grâce à la mise en place successive des trois plans Ecoantibio depuis 2012. En effet, l'indice d'exposition aux antibiotiques chez les bovins a chuté de 23% entre 2011 et 2022, et d'autant plus pour ce qui est des antibiotiques d'importance critique (95% pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, 89% pour les fluoroquinolones, 47% pour la colistine)). [54].

D'autre part, la mise en place de logiciels de suivi de l'utilisation et de la prescription d'antibiotiques comme Calypso servent à poursuivre cette réduction.

Nous avons aussi pu constater la diminution de la prévalence de nombreuses bactéries antibiorésistantes dans l'ensemble de la filière bovine française, grâce aux suivis effectués par le réseau Résapath, ce suivi ne concernant que les principales bactéries représentant un risque pathogène pour l'Homme et pour les bactéries considérées comme réservoir principal d'antibiorésistances chez l'animal (*E. coli banales*).

Cependant, nous n'avons pas de données chiffrées sur la prévalence réelle des antibiorésistances dans le reste de la population bactérienne. Ceci est dû au fait que les techniques actuelles de mises en évidence de gènes d'antibiorésistances ne peuvent cibler qu'une souche bactérienne à la fois, et seulement quelques gènes de résistance. L'idéal dans le futur serait de pouvoir, en routine, et pas seulement dans le milieu de la recherche, séquencer des génomes entiers, et chez toutes les bactéries présentes dans un produit, ce qui permettrait d'être au plus proche de la réalité, et d'évaluer plus correctement les risques encourus par l'Homme.

En outre, nous avons vu que les plans de surveillance et de contrôle (PSPC) mis en place par la DGAI (Direction Générale de l'Alimentation) prévoyaient la réalisation de prélèvements sur la chaîne alimentaire dans le but d'estimer la prévalence de non-conformités au sein des viandes bovines françaises, dont la présence trop importante de résidus d'antibiotiques. Nous avons vu que ces taux de non-conformités étaient non nuls, ce qui représente un risque supplémentaire, pouvant largement être évité, de faire émerger des antibiorésistances chez l'être humain. [63].

Par la suite, nous avons pu constater que la mise en évidence d'un transfert de bactéries ou de gènes antibiorésistants à l'Homme via la consommation de ces

produits carnés d'origine bovine était particulièrement complexe à quantifier. Ceci est dû au fait qu'il est bien souvent impossible d'identifier l'origine précise d'une bactérie faisant partie du microbiote humain, car en effet, les bactéries peuvent s'acquérir via de multiples voies de transmission. Même si dans le domaine de la recherche, le séquençage complet de génomes bactériens est assez courant, il existe aujourd'hui trop peu de données et d'études permettant d'affirmer la part qu'occupent les denrées alimentaires carnées d'origine bovine dans la transmission de bactéries et de gènes antibiorésistants à l'Homme lors de leur consommation.

Malgré ce manque de données et d'études, des moyens de lutte sont tout de même mis en œuvre contre le développement et la croissance de bactéries dans ces denrées alimentaires. Ce sont principalement les flores protectrices et les bactériophages, ainsi que leurs dérivés qui sont actuellement étudiés. Parmi les bactéries des flores protectrices, certaines sont utilisées dans la chaîne alimentaire comme certains lactobacilles ou la nisine. Cependant, nous avons pu constater que ces méthodes ne sont parfois pas encore au point, comme les bactériophages, qui ne sont même pas autorisés sur le marché européen à cause de la difficulté à maîtriser leur instabilité dans le milieu. De plus, ces nouvelles méthodes, qui servent aussi à maîtriser l'émergence d'antibiorésistances, font elles-mêmes déjà l'objet de résistance. L'enjeu actuel est alors de mettre au point des méthodes durables pour inhiber le développement des bactéries.

Nous avons pu voir que l'alimentation n'était pas la seule voie possible de contamination des êtres humains par l'animal, mais que le contact direct avec les effluents ou avec l'animal était un mode de transmission prépondérant. Celui-ci peut avoir lieu chez les animaux de production (bovins, porcins, lapins, etc) principalement vers le personnel en contact avec eux (éleveurs, vétérinaires, personnel d'abattoir), et peut aussi avoir lieu chez les animaux de compagnie vers les propriétaires et les vétérinaires principalement.

Concernant l'utilisation des antibiotiques dans les autres filières, nous avons observé des efforts non négligeables effectués par rapport à la réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques notamment dans les filières de production telles que les volailles, les porcs, ou les lapins (avec respectivement des baisses d'exposition aux antibiotiques s'élevant à 72%, 67%, 64% entre 2011 et 2022). Cependant, il est à noter que cette exposition stagne en ce qui concerne les animaux

de compagnie avec une baisse de seulement 3% entre 2011 et 2022, et est aujourd'hui 2 à 3 fois supérieure aux filières bovine, porcine et aviaire par exemple. (Figure 25). [54].

	Bovins	Porcs	Volailles	Lapins	Chats & Chiens	Ovins & Caprins	Chevaux	Poissons	Autres	Total
Tonnage vendu	111,16	60,32	45,90	11,49	20,68	13,29	10,70	1,71	0,64	275,89
% du tonnage total	40,29%	21,86%	16,64%	4,16%	7,50%	4,82%	3,88%	0,62%	0,23%	100,00%
Ventes en mg/kg	13,37	22,09	24,45	180,54	119,13	22,60	21,46	37,81	18,48	19,26
ALEA	0,254	0,363	0,283	1,144	0,727	0,296	0,253	0,209	0,169	0,290

Figure 25: Tonnage d'antibiotiques, ventes effectuées et ALEA par espèce en 2022. [54].

Il est aussi intéressant de noter que même si l'exposition des animaux de compagnie aux antibiotiques est plus importante que celle de certains animaux de production, des tonnages plus importants sont vendus dans ces filières-là.

Au-delà de cela, si l'on considère de manière globale le rôle que peuvent jouer les vétérinaires dans le contrôle de l'émergence des antibiorésistances, et donc dans la protection de la santé publique face à cet enjeu, c'est principalement par le biais de l'utilisation des antibiotiques. Celle-ci doit être de plus en plus raisonnée, c'est-à-dire qu'elle doit faire l'objet d'une véritable réflexion, autant dans la décision de son usage ou non (dans l'objectif de limiter les quantités utilisées et prescrites) que dans le choix des antibiotiques utilisés (antibiotique adapté qui diffuse dans l'organe du foyer de l'infection ; spectre d'action efficace contre la bactérie responsable de l'infection, d'où l'importance de pouvoir réaliser des antibiogrammes lorsque la situation le permet ; limitation au possible des AIC).

Bibliographie:

[1] MONNERET, Claude et BOHUON, Claude. La pénicilline. Hors collection, 2009, p. 98-101. <https://stm.cairn.info/fabuleux-hasards--9782759803361-page-98?tab=premieres-lignes>.

[2] ARYA, Dev P. Aminoglycoside antibiotics: from chemical biology to drug discovery. John Wiley & Sons, 2007. https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=jxRAQS15pMgC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Dev+P.+Arya,+2007.+Aminoglycoside+Antibiotics+:+From+Chemical+biology+to+Drug+Discovery.+New+Jersey+:+John+Wiley+ans+Sons,+Inc.+Hoboken.+ISBN+:+978-0-471-74302-6.&ots=liMjfr_79A&sig=No4ZPIDuflKeMiGFSeMRhLLxTEk&redir_esc=y#v=onepage&q=Dev P. Arya, 2007. Aminoglycoside Antibiotics : From Chemical biology to Drug Discovery. New Jersey : John Wiley ans Sons, Inc. Hoboken. ISBN : 978-0-471-74302-6.&f=false.

[3] MUÑIZ, Carolina Campos, ZELAYA, Tania Ethel Cuadra, ESQUIVEL, Gabriela Rodríguez, et al. Penicillin and cephalosporin production: A historical perspective. Revista latinoamericana de microbiología, 2007, vol. 49, no 3-4, p. 88-98. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=16755>.

[4] TESSIER, Jean-François et PHARM, B. Résistance aux antimicrobiens: où en sommes-nous près de 100 ans après la découverte de la pénicilline. Pharmactuel, 2023, vol. 56, no 1, p. 1. https://www.researchgate.net/profile/Jean-Francois-Tessier-4/publication/373897643_Resistance_aux_antimicrobiens_ou_en_sommes-nous_pres_de_100_ans_apres_la_decouverte_de_la_penicilline/links/6501fa1a8d6da36cc877d631/Resistance-aux-antimicrobiens-ou-en-sommes-nous-pres-de-100-ans-apres-la-decouverte-de-la-penicilline.pdf.

[5] GUILLOT, J. F. Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. In : Annales de recherches vétérinaires. 1989. p. 3-16. <https://hal.science/hal-00901839/document>.

[6] ANSES. Transmission de l'antibiorésistance à l'être humain : quelles bactéries surveiller chez l'animal?, 2023. <https://www.anses.fr/fr/content/transmission-de-l-antibiorésistance-à-l-être-humain-quelles-bactéries-surveiller-chez-l>.

[7] REYGAERT, Wanda C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS microbiology, 2018, vol. 4, no 3, p. 482. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604941/>.

[8] INSTITUT, Pasteur. Multirésistance aux antibiotiques : pourquoi les bactéries sont si efficaces. In Science, 2009. <https://www.pasteur.fr/fr/multiresistance-aux-antibiotiques-pourquoi-bacteries-sont-si-efficaces#:~:text=Paris, le 22 mai 2009,médicaments, dans les années 1950>.

[9] COIGNARD, B. et PUBLIQUE FRANCE, Santé. Antibiorésistance: la situation en France et dans le monde. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2019, vol. 203, no 3-4, p. 159-169. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919300597>.

[10] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens, 2019. <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>.

[11] O'NEILL, Jim. Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20163354200>.

[12] MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE. Le plan ecoantibio 2012-2016-Synthèse et principales réalisations. Rapport 24p, 2016. <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioreistance>.

[13] DAL POZZO, Fabiana, CALLENS, Bénédicte, et DEWULF, Jeroen. La résistance aux antibiotiques et le risque de transmission à partir des animaux et des aliments d'origine animale. *nosoinfo*, p. 9. <http://p3460.phpnet.org/nosoinfos/wp-content/uploads/2018/10/noso-XXII-03-FR.pdf#page=9>.

[14] ANSES. One Health : une seule santé pour les êtres vivants et les écosystèmes. 2023. <https://www.anses.fr/fr/content/one-health-une-seule-santé-pour-les-êtres-vivants-et-les-écosystèmes#:~:text=« One Health » ou « une,générées par l'activité humaine>.

[15] MADEC, Jean-Yves. Antibiorésistance chez l'animal en France: quels résultats?. *INRAE Productions Animales*, 2022, vol. 35, no 4, p. 275-292. <https://productions-animales.org/article/view/7284>.

[16] ROUSSEL, C., VIAL, F., HEYMANS, G., et al. Des moisissures à la pénicilline. *Histoire des Sciences Médicales*, 1981, vol. 15, no 1, p. 29-38. <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1981x015x001/HSMx1981x015x001x0029.pdf>.

[17] FLEMING, A. Sir Alexander Fleming—"penicillin" Nobel Lecture. 1945. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>.

[18] LOBANOVSKA, Mariya et PILLA, Giulia. Focus: drug development: Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future?. *The Yale journal of biology and medicine*, 2017, vol. 90, no 1, p. 135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369031/>.

[19] BALBI, Howard J. Chloramphenicol: a review. *Pediatrics in Review*, 2004, vol. 25, no 8, p. 284-288. <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/25/8/284/75794/ChloramphenicolA-Review>.

[20] NELSON, Mark L. et LEVY, Stuart B. The history of the tetracyclines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, vol. 1241, no 1, p. 17-32. https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x?casa_token=hh426SUpdFUAAAAA:_q4VKv8tsi62AYP4HO9L_6wwqOVKZ0C-ozhbrbMJSWwi83mcbXDEQx5yOr7oFS2cxbxcRqCOUId82g.

- [21] JELIĆ, Dubravko et ANTOLOVIĆ, Roberto. From erythromycin to azithromycin and new potential ribosome-binding antimicrobials. *Antibiotics*, 2016, vol. 5, no 3, p. 29. <https://www.mdpi.com/2079-6382/5/3/29>.
- [22] CROFTON, John et MITCHISON, D. A. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *British medical journal*, 1948, vol. 2, no 4588, p. 1009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2092236/>.
- [23] WEISBLUM, Bernard. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1995, vol. 39, no 3, p. 577-585. <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/aac.39.3.577>.
- [24] SHARMA, S. K., SINGH, Lalit, et SINGH, Suruchi. Comparative study between penicillin and ampicillin. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 2013, vol. 1, no 4, p. 291-294. https://www.saspublishers.com/media/articles/SJAMS14291-294_CosOdSI.pdf.
- [25] EMMERSON, A. M. et JONES, A. M. The quinolones: decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, vol. 51, no suppl_1, p. 13-20. https://academic.oup.com/jac/article/51/suppl_1/13/2473462.
- [26] ELIOPOULOS, George M. et HUOVINEN, Pentti. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clinical infectious diseases*, 2001, vol. 32, no 11, p. 1608-1614. <https://academic.oup.com/cid/article/32/11/1608/464214>.
- [27] KAUR, Simar Preet, RAO, Rekha, NANDA, SANJU, et al. Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2011, vol. 3, no 3, p. 30-37. https://web.archive.org/web/20180412213455id_/http://ijppsjournal.com/Vol3Issue3/2249.pdf.
- [28] MÜHLBERG, Eric, UMSTÄTTER, Florian, KLEIST, Christian, et al. Renaissance of vancomycin: Approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria. *Canadian journal of microbiology*, 2020, vol. 66, no 1, p. 11-16. <https://cdnsiencepub.com/doi/full/10.1139/cjm-2019-0309>.
- [29] RICE, Louis B. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *American journal of infection control*, 2006, vol. 34, no 5, p. S11-S19. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196655306008376>.
- [30] COLLI, Marine, DUPRE, Mathilde, et KPENOU, Stéphanie. A quand la fin des importations de viandes issues d'animaux dopés aux antibiotiques activateurs de croissance ?. Enquête sur l'absence de mise en œuvre d'une mesure miroir essentielle pour la santé, 2024. https://www.veblen-institute.org/IMG/pdf/juin_2024__vf_mesure_miroir_antibiotiques_veblen.pdf.
- [31] GAUZIT, Rémy. Les nouveaux antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes, 2021. <https://www.vidal.fr/actualites/27387-les-nouveaux-antibiotiques-ciblant-les-bacteries-multiresistantes.html>.
- [32] LACOTTE, Y., FRANÇOIS, B., BRUN-BUISSON, C., et al. La recherche en stratégies antibactériennes: nouvelles pistes, nouveaux enjeux?. *Bulletin de*

l'Académie Nationale de Médecine, 2019, vol. 203, no 3-4, p. 179-185. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919300615>.

[33] FOURNIER, S. Maîtrise des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). *Journal des Anti-infectieux*, 2014, vol. 16, no 2, p. 80-88. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221065451400026X>.

[34] BOIVIN, Sandra, CAUX, Chantal, SOUCY, Chantal, et al. Les entérobactéries productrices de carbapénémases. *Prévention des infections, s' unir pour prévenir*, 2016, vol. 13, no 5, p. p53-56. <https://www.oiiq.org/documents/20147/1481945/13-prevention-infections.pdf/c5a196e3-c914-17df-391f-097c53b92e6f>.

[35] WOOD, Thomas K., KNABEL, Stephen J., et KWAN, Brian W. Bacterial persister cell formation and dormancy. *Applied and environmental microbiology*, 2013, vol. 79, no 23, p. 7116-7121. <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aem.02636-13>.

[36] ABUSHAHEEN, Manar Ali, FATANI, Amal Jamil, ALOSAIMI, Mohammed, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*, 2020, vol. 66, no 6, p. 100971. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000111502092030033X?casa_token=rgrJ2mIKfuoAAAAA:1RvwNXwPqcdoQQf5WdsHdMojs_IXVUac3-Nk6R5D8lbUMuePSxcMJ8nYHdR9K6K0v9hufTLonQ.

[37] CHRISTAKI, Eirini, MARCOU, Markella, et TOFARIDES, Andreas. Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of molecular evolution*, 2020, vol. 88, no 1, p. 26-40. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00239-019-09914-3>.

[38] LECLERCQ, ROLAND et COURVALIN, PATRICE. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1991, vol. 35, no 7, p. 1267-1272. <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/aac.35.7.1267>.

[39] JEREMIA, Learnmore, DEPREZ, Benjamin E., DEY, Debayan, et al. Ribosome-targeting antibiotics and resistance via ribosomal RNA methylation. *RSC Medicinal Chemistry*, 2023, vol. 14, no 4, p. 624-643. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2023/md/d2md00459c>.

[40] CONNELL, Sean R., TRACZ, Dobryan M., NIERHAUS, Knud H., et al. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2003, vol. 47, no 12, p. 3675-3681. <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.47.12.3675-3681.2003>.

[41] ERO, Rya, YAN, Xin-Fu, et GAO, Yong-Gui. Ribosome protection proteins —“New” players in the global arms race with antibiotic-resistant pathogens. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no 10, p. 5356. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/10/5356>.

[42] CATTOIR, Vincent. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathologie biologique*, 2004, vol. 52, no 10, p. 607-616. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0369811404002044?>

casa_token=iZkeLeRHqn4AAAAA:1JVc_Y6YioPIkWAUtBAQRNLC6CN-S5T-JkqO7CF9Ho18j1SmGNhfBIXIADcG_8ns2sXhyd8.

[43] FAUCHER, Marion. Le transfert horizontal de gènes chez les mycoplasmes: de l'acquisition de l'antibiorésistance à la dynamique des génomes. 2018. Thèse de doctorat. Institut National Polytechnique de Toulouse-INPT. <https://theses.hal.science/tel-04222942/>.

[44] FURUYA, E. Yoko et LOWY, Franklin D. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, vol. 4, no 1, p. 36-45. <https://www.nature.com/articles/nrmicro1325>.

[45] VAN HOEK, Angela HAM, MEVIUS, Dik, GUERRA, Beatriz, et al. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Frontiers in microbiology*, 2011, vol. 2, p. 203. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2011.00203/full>.

[46] JARLIER, Vincent. L'antibiorésistance: un bon exemple du concept «une seule santé». *Comptes Rendus. Biologies*, 2023, vol. 346, no S1, p. 5-8. <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/articles/10.5802/crbiol.139/>.

[47] MONIQUE, Zagorec et SOUAD, Christieans. Flores protectrices pour la conservation des aliments. Editions Quae, 2013. https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=zt8xha8N4rQC&oi=fnd&pg=PR7&dq=Flores+protectrices+pour+la+conservation+des+aliments&ots=Z1BhW0unI1&sig=cni_2YssvOcAl57IWJroy-fhC-M&redir_esc=y#v=onepage&q=Flores+protectrices+pour+la+conservation+des+aliments&f=false.

[48] DESMAZEAUD, Michel. Les bactéries lactiques dans l'alimentation humaine: utilisation et innocuité. *Cahiers agricultures*, 1996, vol. 5, no 5, p. 331-343 (1). <https://revues.cirad.fr/index.php/cahiers-agricultures/article/view/29966>.

[49] FOUNOU, Luria Leslie, FOUNOU, Raspail Carrel, et ESSACK, Sabiha Yusuf. Antibiotic resistance in the food chain: a developing country-perspective. *Frontiers in microbiology*, 2016, vol. 7, p. 1881. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2016.01881/full>.

[50] SANDERS, Pascal, PERRIN-GUYOMARD, Agnès, et MOULIN, Gérard. Évolution de l'utilisation des antibiotiques en production animale. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2017, vol. 52, no 6, p. 301-311. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996017300986?casa_token=j6DCeyl5AogAAAAA:vGfK8UC2iswHMUqCc8-Q7F67LgXvp62G6cduJcdHJYN6NgoOcCZUV27c7niYOi56T4EsdgLs.

[51] MINISTERE DE L'AGRICULTURE. Ecoantibio 3 – Réduire les risques d'antibiorésistance et promouvoir le bon usage des antimicrobiens en médecine vétérinaire. 2023. <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-3-2023-2028>.

[52] CHARDON, Hélène et BRUGERE, Hubert. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. Centre d'Information des Viandes, 2014. <http://www.gds03.fr/pages/CIV.pdf>.

[53] MOULIN, Gérard. Lutte contre l'antibiorésistance: quelles évolutions en France, en Europe et au plan international?. Bulletin des GTV, 2018, no 92, p. 81-87. <https://anses.hal.science/anses-01973814/document>.

[54] URBAN, Delphine, CHEVANCE, Anne, et FOURÈS, Franck. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antimicrobiens en France en 2022. Rapport annuel. 2023. <https://anses.hal.science/anses-04424896/>.

[55] URBAN, Delphine, CHEVANCE, Anne, BOUCHARD, Damien, et al. Surveillance de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire en France et en Europe. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2023, vol. 176, p. 1-6. <https://anses.hal.science/anses-04425454/>.

[56] JEANNEY, Michel. Liste des antimicrobiens réservés au traitement chez l'Homme : aucune AMM vétérinaire n'est à retirer. In : La Dépêche vétérinaire. 2022. https://www.depecheveterinaire.com/liste-des-antimicrobiens-reserves-au-traitement-chez-l-homme-aucune-amm-veterinaire-n-est-a-retirer_679F548B3D6EAB6C.html#:~:text=.

[57] BOUCHARD, Damien et MOULIN, Gérard. Catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire pour une utilisation prudente et responsable. Point sur la réglementation nationale et les recommandations internationales et européennes. 2021. https://www.anses.fr/fr/system/files/2021-06-29-AIC_AMEG.pdf.

[58] SAUTIER, Marion et BEAUGRAND, Florence. Outiller la coordination dans les filières agroalimentaires: une approche participative pour réduire l'usage d'antibiotiques dans la filière jeunes bovins de boucherie Française. In : 7. Colloque du réseau OPDE Des Outils pour Décider Ensemble. 2017. p. 3 p. <https://hal.science/hal-02091617/>.

[59] MINISTERE DE L'AGRICULTURE. Le plan écoantibio2017 prévoit un usage prudent et raisonné des antibiotiques se traduisant par : des objectifs quantitatifs et qualitatifs. 2012. <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance>.

[60] URBAN, Delphine, CHEVANCE, Anne, et MOULIN, Gérard. Impact des plans ÉcoAntibio sur l'usage des antibiotiques en pratique rurale. Le Point Vétérinaire (Éd. Expert rural), 2020, no 406, p. 60-65. <https://anses.hal.science/anses-02877879/>.

[61] MINISTERE DE L'AGRICULTURE. Ecoantibio² – Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017-2021). 2017. <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021>.

[62] RESAPATH. Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales – Bilan 2022. 2023. https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Rapport_annuel/2022_Resapath_Rapport_annuel_FR.pdf.

[63] MINISTERE DE L'AGRICULTURE. Bilan de la campagne 2021 du dispositif PSPC de la Direction Générale de l'Alimentation. Surveillance sanitaire des denrées

animales et végétales et des aliments pour animaux. (2022). <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-contrôle>.

[64] MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE. Instruction technique relative au plan exploratoire de la contamination de l'environnement des élevages de porcs et bovins par *Salmonella* et *Campylobacter*. 2023. <https://info.agriculture.gouv.fr/boagri/instruction-2023-91>.

[65] OSWALD, Eric, BERTRAND, Xavier, CHUBILLEAU, Catherine, et al. Élaboration d'une liste de couples «bactérie/famille d'antibiotiques» d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal aux humains et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire. 2023. Thèse de doctorat. Anses. <https://anses.hal.science/anses-04342509/>.

[66] FOURNET, Isabelle et ROUDAUT, Brigitte. Brève. Les plans de contrôles et de surveillance nationaux en filière bovine pour la recherche de résidus d'antibiotiques. Bulletin épidémiologique, 2015, no 68, p. 35-36. <https://anses.hal.science/anses-01161813/>.

[67] ANSES. Limites maximales de résidus (LMR) de médicaments vétérinaires. 2023. <https://www.anses.fr/fr/content/limites-maximales-de-résidus-lmr-de-médicaments-vétérinaires#:~:text=Les limites maximales de résidus sont fixées par décision de,de manière identique en Europe>.

[68] RÈGLEMENT (UE) 37/2010. Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. https://www.anses.fr/fr/system/files/reglement_37-2010-France.pdf.

[69] CHAMPOMIER-VERGÈS, Marie-Christine et HÉBRAUD, Michel. Communautés microbiennes de la viande bovine et sécurité sanitaire. 2018. <https://agris.fao.org/search/en/providers/122439/records/647472f7425ec3c088f31f6c>.

[70] ZENED, Asma, FORANO, Evelyne, DELBÈS, Céline, et al. Les microbiotes des ruminants. 2020. <https://productions-animales.org/article/view/4597/14887>.

[71] ANDREWS, Tucker, NEHER, Deborah A., WEICHT, Thomas R., et al. Mammary microbiome of lactating organic dairy cows varies by time, tissue site, and infection status. *PloS one*, 2019, vol. 14, no 11, p. e0225001. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0225001>.

[72] MCMULLEN, Christopher, ALEXANDER, Trevor W., LÉGUILLETTE, Renaud, et al. Topography of the respiratory tract bacterial microbiota in cattle. *Microbiome*, 2020, vol. 8, p. 1-15. <https://link.springer.com/article/10.1186/s40168-020-00869-y>.

[73] SILVA, Lucas Pereira, RAMOS, Sebastião Ávila, NETO, Cícero Cerqueira Cavalcanti, et al. Vaginal microbiota of nulliparous and multiparous cows and their resistance to antimicrobials. *Medicina Veterinária*, 2019, vol. 13, no 3, p. 474-481. <https://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/3315/482483390>.

[74] CRICKX, Béatrice. Flore cutanée. In : Annales de dermatologie et de vénéréologie. Masson, 2005. <https://www-sciencedirect-com.gorgone.univ-toulouse.fr/science/article/pii/S0151963805795363?via=ihub>.

[75] DINH-XUAN, A. T. et CATHERINOT, E. Le microbiome et les microbiotes respiratoires: des germes et des hommes. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2014, vol. 6, no 5, p. 503-508. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877120314706123?casa_token=PLRu1r0-cR8AAAAA:eGubHSEWBn7xN7VcFPsYJuy6sCKIlgkGnlvXe_DspuO0uQFi7A5bZJolXa-NsLCW_kRsnpl1W.

[76] KOLOPP-SARDA, Marie-Nathalie. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal: Histoire d'une symbiose. *Revue francophone des laboratoires*, 2016, vol. 2016, no 484, p. 39-47. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S17773035X16302222?casa_token=P2jFHaixsJ0AAAAA:wWGDFz6Tp4ZG8dp8rtBB7cxb5jTYX082ytNrgMAaH5J6myCtAA5Hu-t_3tdNJcCSp47IZuh3.

[77] MINVIELLE, Brice, HARDIT, Valérie, LE ROUX, Alain, et al. Recensement et validation de méthodes alternatives aux stérilisateur avec de l'eau à 82 C. *Viandes & Produits Carnés*, 2018, p. 1. https://www.researchgate.net/profile/Brice-Minvielle-2/publication/377963960_Desinfection_du_petit_materiel_en_cours_d'activite_en_abattage-decoupe_Recensement_et_validation_de_methodes_alternatives_aux_sterilisateur_a_82C/links/65bfb2cd34bbff5ba7ec8f5c/Desinfection-du-petit-materiel-en-cours-d'activite-en-abattage-decoupe-Recensement-et-validation-de-methodes-alternatives-aux-sterilisateur-a-82C.pdf.

[78] ASTRUC, Thierry et SANTÉ-LHOUTELLIER, Véronique. Transformation du Muscle en Viande, maturation et conservation des viandes. *La chaîne de la viande bovine*, 2018, p. np. <https://hal.science/hal-01950455/>.

[79] CHAILLOU, Stéphane, CHAULOT-TALMON, Aurélie, CAEKEBEKE, Hélène, et al. Origin and ecological selection of core and food-specific bacterial communities associated with meat and seafood spoilage. *The ISME journal*, 2015, vol. 9, no 5, p. 1105-1118. <https://academic.oup.com/ismej/article/9/5/1105/7558083>.

[80] GHAFIR, Yasmine et DAUBE, Georges. Le point sur les méthodes de surveillance de la contamination microbienne des denrées alimentaires d'origine animale. In : *Annales de Médecine Vétérinaire*. Université de Liege, Belgium, 2007. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/499>.

[81] CHAUCHEYRAS-DURAND, Frédérique, DUNIÈRE, Lysiane, et FORANO, Evelyne. Comment garantir la sécurité microbiologique de la viande bovine?. *Viandes & Produits Carnés*, 2016, p. 1. https://www.viandesetproduitscarnes.fr/phocadownload/vpc_vol_32/3243_chaucheyras-durand_securite_microbiologique_vieande_bovine.pdf.

[82] SØRUM, Henning et SUNDE, Marianne. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Veterinary research*, 2001, vol. 32, no 3-4, p. 227-241. <https://hal.science/hal-00902706v1/document>.

[83] ANGER, Béatrice, BRUNEAU, Mireille, CHAUVIN, Claire, et al. Antibiorésistance des bactéries zoonotiques et commensales isolées chez les animaux producteurs d'aliments et leurs denrées. Bilan de surveillance 2014-2022. 2021. Thèse de doctorat. Anses. <https://anses.hal.science/anses-03624228v1/document>.

[84] PERRIN-GUYOMARD, Agnès, BRUNEAU, Mireille, MOURAND, Gwenaëlle, et al. Dispositif français de surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries zoonotiques et commensales isolées chez les animaux d'élevage et dans les denrées alimentaires d'origine animale. *Bulletin épidémiologique*, 2022, vol. 96, no 3, p. 1-12. <https://anses.hal.science/anses-04199490v1/document>.

[85] LUPO, Coralie et ANGOT, J.-L. Problèmes de santé publique liés à la consommation de fruits de mer. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2020, vol. 204, no 9, p. 1017-1033. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407920305367>.

[86] COUDEYRAS, Sophie et FORESTIER, Christiane. Microbiote et probiotiques: impact en santé humaine. *Canadian Journal of Microbiology*, 2010, vol. 56, no 8, p. 611-650. <https://cdnsiencepub.com/doi/pdf/10.1139/W10-052>.

[87] CONCEIÇÃO, Sara, QUEIROGA, Maria Cristina, et LARANJO, Marta. Antimicrobial resistance in Bacteria from meat and meat products: a one health perspective. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no 10, p. 2581. <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/10/2581>.

[88] MA, Feiyang, XU, Shixin, TANG, Zhaoxin, et al. Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans. *Biosafety and Health*, 2021, vol. 3, no 1, p. 32-38. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590053620301099>.

[89] ANTUNES, Patrícia, NOVAIS, Carla, et PEIXE, Luísa. Food-to-Humans Bacterial Transmission. *Microbial Transmission*, 2019, p. 161-193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10810214/pdf/microbiolspec.mtbp-0019-2016.pdf>.

[90] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antimicrobial Resistance in the Environment and the Food Supply: Causes and How it Spreads. 2024. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/causes/environmental-food.html#:~:text=Human activity can contaminate the,, including antimicrobial-resistant germs>.

[91] GONZÁLEZ OLMO, Brigitte M., BUTLER, Michael J., et BARRIENTOS, Ruth M. Evolution of the human diet and its impact on gut microbiota, immune responses, and brain health. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no 1, p. 196. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/196>.

[92] ROSELLI, Marianna, NATELLA, Fausta, ZINNO, Paola, et al. Colonization ability and impact on human gut microbiota of foodborne microbes from traditional or probiotic-added fermented foods: a systematic review. *Frontiers in Nutrition*, 2021, vol. 8, p. 689084. <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2021.689084/full>.

- [93] DAVID, Lawrence A., MAURICE, Corinne F., CARMODY, Rachel N., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, vol. 505, no 7484, p. 559-563. <https://www.nature.com/articles/nature12820>.
- [94] NAGATA, Satoru, ASAHARA, Takashi, WANG, Chongxin, et al. The effectiveness of Lactobacillus beverages in controlling infections among the residents of an aged care facility: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2016, vol. 68, no 1, p. 51-59. <https://karger.com/anm/article-abstract/68/1/51/42478/The-Effectiveness-of-Lactobacillus-Beverages-in>.
- [95] KATO-KATAOKA, Akito, NISHIDA, Kensei, TAKADA, Mai, et al. Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Applied and environmental microbiology*, 2016, vol. 82, no 12, p. 3649-3658. <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aem.04134-15>.
- [96] WANG, Ran, CHEN, Shanbin, JIN, Junhua, et al. Survival of Lactobacillus casei strain Shirota in the intestines of healthy Chinese adults. *Microbiology and immunology*, 2015, vol. 59, no 5, p. 268-276. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1348-0421.12249>.
- [97] AUTHORITY, European Food Safety, et al. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. *Efsa Journal*, 2019, vol. 17, no 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7009238/>.
- [98] ZINNO, Paola, PEROZZI, Giuditta, et DEVIRGILIIS, Chiara. Foodborne microbial communities as potential reservoirs of antimicrobial resistance genes for pathogens: a critical review of the recent literature. *Microorganisms*, 2023, vol. 11, no 7, p. 1696. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10383130/pdf/microorganisms-11-01696.pdf>.
- [99] SCHIRONE, Maria et VISCIANO, Pierina. Trends of major foodborne outbreaks in the european union during the years 2015–2019. *Hygiene*, 2021, vol. 1, no 3, p. 106-119. <https://www.mdpi.com/2673-947X/1/3/10>.
- [100] SALEH, Batouille. Les toxi-infections alimentaires collectives. *Actualités Pharmaceutiques*, 2021, vol. 60, no 610, p. 48-51. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021003785?casa_token=W-clp6YcsBYAAAAA:jcgnD0HHBSG3tUxuSIImkyC-wG7rzVTVLzRAZQpd7XoTmZ-B1EyuABV5_yPhUZLj9PwLqYrBM.
- [101] PUBLIQUE FRANCE, Santé. Surveillance des Toxi-Infections Alimentaires Collectives–Données de la Déclaration Obligatoire, 2016. Saint Maurice: Santé publique France. 2017. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/pres-de-2-000-toxi-infections-alimentaires-collectives-declarees-en-france-en-2022>.
- [102] DORADO-GARCÍA, Alejandro, SMID, Joost H., VAN PELT, Wilfrid, et al. Molecular relatedness of ESBL/AmpC-producing Escherichia coli from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, vol. 73, no 2, p. 339-347. <https://academic.oup.com/jac/article/73/2/339/4641706>.

- [103] SUN, Jian, LIAO, Xiao-Ping, D'SOUZA, Alaric W., et al. Environmental remodeling of human gut microbiota and antibiotic resistome in livestock farms. *Nature communications*, 2020, vol. 11, no 1, p. 1427. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15222-y>.
- [104] FREDRIKSEN, S., DE WARLE, S., VAN BAARLEN, P., et al. Resistome expansion in disease-associated human gut microbiomes. *Microbiome* 2023; 11: 166. <https://link.springer.com/article/10.1186/s40168-023-01610-1>.
- [105] MINISTERE DE L'AGRICULTURE. Plans de surveillance et de contrôle. 2024. <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-controle>.
- [106] SCHWARZ, Stefan, LOEFFLER, Anette, et KADLEC, Kristina. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Advances in Veterinary Dermatology*, 2017, vol. 8, p. 95-110. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119278368.ch5.1>.
- [107] HUDSON, John A., FREWER, Lynn J., JONES, Glyn, et al. The agri-food chain and antimicrobial resistance: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 2017, vol. 69, p. 131-147. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224417302285?casa_token=vVBxXKaBaPgAAAAA:ZQnhPiuT_2HAbJQzMI9kPmiEQBFks17tm4vpKd8TSNQA-bjWTsjtgY6ueQIEMHHwT192jl8X.
- [108] BUMUNANG, Emmanuel W., ZAHEER, Rahat, NIU, Dongyan, et al. Bacteriophages for the targeted control of foodborne pathogens. *Foods*, 2023, vol. 12, no 14, p. 2734. <https://www.mdpi.com/2304-8158/12/14/2734>.
- [109] FERRIOL-GONZÁLEZ, Celia et DOMINGO-CALAP, Pilar. Phage therapy in livestock and companion animals. *Antibiotics*, 2021, vol. 10, no 5, p. 559. <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/5/559>.
- [110] CRISTOBAL-CUETO, P., GARCÍA-QUINTANILLA, A., ESTEBAN, J., et al. Phages in food industry biocontrol and bioremediation. *Antibiotics* 10: 786. 2021. <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/7/786>.
- [111] DEWI, Grace et KOLLANOOR JOHNY, Anup. Lactobacillus in food animal production—A forerunner for clean label prospects in animal-derived products. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 2022, vol. 6, p. 831195. <https://www.frontiersin.org/journals/sustainable-food-systems/articles/10.3389/fsufs.2022.831195/full>.
- [112] MANASSI, Cynthia Farias, DE SOUZA, Sofia Steinmetz, DE SOUZA HASSEMER, Guilherme, et al. Functional meat products: Trends in pro-, pre-, syn-, para-and post-biotic use. *Food Research International*, 2022, vol. 154, p. 111035. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996922000928?casa_token=3BUEPBmVTXgAAAAA:J40SCuc9yM5gvxpZ0UQb7Wga8Hrc-7rtjv5uCRpjQMP-hTTfQwNwOLZiTcJAMRji3Ff8KsJ0Lg.
- [113] BARCENILLA, Coral, DUCIC, Miroslav, LÓPEZ, Mercedes, et al. Application of lactic acid bacteria for the biopreservation of meat products: A systematic review.

Meat Science, 2022, vol. 183, p. 108661. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0309174021002370>.

[114] FALTUS, Timo. The Medicinal Phage—Regulatory Roadmap for Phage Therapy under EU Pharmaceutical Legislation. *Viruses*, 2024, vol. 16, no 3, p. 443. <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/3/443>.

[115] GUTIÉRREZ, Diana, RODRÍGUEZ-RUBIO, Lorena, FERNÁNDEZ, Lucía, et al. Applicability of commercial phage-based products against *Listeria monocytogenes* for improvement of food safety in Spanish dry-cured ham and food contact surfaces. *Food Control*, 2017, vol. 73, p. 1474-1482. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0956713516306223>.

[116] HERNÁNDEZ-AQUINO, Saúl, MIRANDA-ROMERO, Luis Alberto, FUJIKAWA, Hiroshi, et al. Antibacterial activity of lactic acid bacteria to improve shelf life of raw meat. *Biocontrol Science*, 2019, vol. 24, no 4, p. 185-192. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bio/24/4/24_185/_pdf/-char/en.

[117] WU, Jiajia, ZANG, Mingwu, WANG, Shouwei, et al. Nisin: From a structural and meat preservation perspective. *Food Microbiology*, 2023, vol. 111, p. 104207. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0740002022002325?casa_token=1Yw1haRAC3gAAAAA:xtFWu-m-UVMJAdSH_Gi-xS233klkQXktbk45LVu3_SzaV0OE2ya3oCp5-d6XsJX8FQwZRg8.

[118] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). EFSA statement on the requirements for whole genome sequence analysis of microorganisms intentionally used in the food chain. *EFSA Journal*, 2021, vol. 19, no 7, p. e06506. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2021.6506>.

[119] DAS, Devika J., SHANKAR, Aparna, JOHNSON, John B., et al. Critical insights into antibiotic resistance transferability in probiotic *Lactobacillus*. *Nutrition*, 2020, vol. 69, p. 110567. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900719301303?casa_token=hm2V4gctfigAAAAA:IWIScun4c0Cx6OL5mXwAsnhi20ryurN92J6XYMynl1fMhVupHVO2n5j9eFBHwkk1Zyiap1u.

[120] LEISTIKOW, Kyle R., BEATTIE, Rachelle E., et HRISTOVA, Krassimira R. Probiotics beyond the farm: Benefits, costs, and considerations of using antibiotic alternatives in livestock. *Frontiers in Antibiotics*, 2022, vol. 1, p. 1003912. <https://www.frontiersin.org/journals/antibiotics/articles/10.3389/frabi.2022.1003912/full>.

[121] GRADISTEANU PIRCALABIORU, Gratiela, POPA, Laura Ioana, MARUTESCU, Luminita, et al. Bacteriocins in the era of antibiotic resistance: rising to the challenge. *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13, no 2, p. 196. <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/2/196>.

Le rôle de la viande bovine dans la transmission d'antibiorésistances à l'Homme en France

Eva MARTIN

Résumé:

Cette thèse examine le rôle de la viande bovine dans la transmission d'antibiorésistances à l'Homme en France. Elle aborde l'impact de l'utilisation d'antibiotiques en élevage bovin sur l'émergence de bactéries et de gènes antibiorésistants dans les denrées alimentaires carnées en provenant. Ces bactéries ou éléments génétiques porteurs d'antibiorésistances, présents dans les viandes bovines, peuvent être transmis à l'Homme lors de leur consommation, contribuant à des infections réfractaires aux traitements antibiotiques conventionnels. L'étude analyse les stratégies de lutte mises en place dans la filière bovine pour limiter l'émergence des antibiorésistances. Elle met également en évidence l'importance des systèmes de surveillance et des mesures préventives en vigueur en France, visant à freiner l'émergence et la transmission des résistances afin de protéger la santé publique.

Mots-clés: Antibiorésistance / Viande bovine / Antibiotiques / Transmission / Santé publique

The role of beef in the transmission of antimicrobial resistance to humans in France

Abstract:

This thesis explores the role of beef in the transmission of antimicrobial resistance to humans in France. It addresses the impact of antibiotic use in cattle farming on the emergence of antibiotic-resistant bacteria and genes in meat products. These bacteria or genetic elements carrying antimicrobial resistance, present in beef, can be transmitted to humans through consumption, contributing to infections that are resistant to conventional antibiotic treatments. The study analyzes the strategies implemented in the beef industry to limit the emergence of antimicrobial resistance. It also highlights the importance of surveillance systems and preventive measures in place in France, aimed at curbing the emergence and transmission of resistance to protect public health.

Keywords: Antimicrobial resistance / Beef / Antibiotics / Transmission / Public health