

Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

TITRE

**Antibiorésistance : Conséquences de l'Usage Inapproprié des
Antibiotiques chez l'Homme et en Élevage Intensif, et Avancées
Grâce à l'Intelligence Artificielle**

Présenté par Ali TAIEM

Soutenu le 26 novembre 2025 devant le jury constitué de

Madame le Docteur Aurélie URBAIN, Président

Monsieur le Docteur Matthieu FOHRER, Directeur de thèse

Madame le Docteur Emilie SICK, Pharmacien

Madame le Docteur ZIMMERMANN Julie, Pharmacien

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Mise à jour juin 2025

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Hélène MANGANO-GOETT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :			Maîtres de Conférences :		
Philippe	BOUCHER	Physiologie	Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie	Fareeha	BATOO	Biochimie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique	Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Pascal	DIDIER	Biophotonique	Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique	Aurélien	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie	Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Philippe	GEORGE	Bactériologie, Virologie	Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique	Anne	CASSET	Toxicologie
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique	Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire	Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique	Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Rachel	MATZ-WESTPHA	Pharmacologie	Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.	Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Yves	MELY	Physique et Biophysique	Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie	Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Jean-Yves	PABST	Droit Économie pharm.	Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Françoise	PONS	Toxicologie	Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie	Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Florence	TOTI	Pharmacologie	Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique	Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie	Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique	Patrice	RASSAM	Microbiologie
			Eléonore	REAL	Biochimie
			Andreas	REISCH	Biophysique
			Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Professeurs-praticiens hospitaliers			Carole	RONZANI	Toxicologie
Julien	GODET	Biostatistiques - science des données	Emilie	SICK	Pharmacologie
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie	Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique	Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie	Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique	Nassera	TOUNSI	Chimie physique
			Aurélien	URBAIN	Pharmacognosie
Enseignants contractuels			Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine	Maria	ZENIOU	Chimiogénomique
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.	Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers		
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique	Julie	BRUNET	Parasitologie
			Pierre	COLIAT	Pharmacie clinique
			Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
			Vincent	GIES	Immunologie
			Damien	REITA	Biochimie
Assistants hospitaliers universitaires			Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
			Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	8
INTRODUCTION	9
1 PARTIE I : DE L'ANTIBIOTIQUE À L'ANTIBIORÉSISTANCE	10
1.1 Antibiotique	10
1.1.1 Définition	10
1.1.2 Principales classes	10
1.1.2.1 Les bêta-lactamines	10
1.1.2.1.1 La pénicilline	10
1.1.2.1.2 Les céphalosporines	10
1.1.2.1.3 Les carbapénèmes	11
1.1.2.2 Les macrolides	11
1.1.2.3 Les quinolones et fluoroquinolones	11
1.1.2.4 Les cyclines	11
1.1.2.5 Les aminosides	12
1.1.3 Les antibiotiques critiques	12
1.1.4 Mécanismes d'action	13
1.2 Antibiorésistance	13
1.2.1 Définition	13
1.2.2 Les mécanismes d'antibiorésistance	14
1.2.2.1 Résistance naturelle	14
1.2.2.2 Résistance acquise	14
1.2.3 Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques	15
1.2.3.1 Modification de la cible	15
1.2.3.1.1 Modification qualitative	15
1.2.3.1.2 Modification quantitative	15
1.2.3.2 Inactivation de l'antibiotique	16
1.2.3.3 Efflux des antibiotiques	16
1.2.3.4 Réduction de la perméabilité membranaire	16
1.2.3.5 Adaptation enzymatique	16
1.2.4 Les degrés de résistance	16
2 PARTIE II : ÉTAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES À L'ÉCHELLE HUMAINE, ANIMALE ET ENVIRONNEMENTALE	18
2.1 Santé humaine	18
2.1.1 Consommation et exposition aux antibiotiques à l'échelle locale	18
2.1.2 Consommation et exposition aux antibiotiques à l'échelle européenne	19
2.1.3 Exposition aux fluoroquinolones	20
2.1.4 Facteurs favorisant le mésusage des antibiotiques chez l'homme	21

2.1.4.1	Surprescription	21
2.1.4.2	La durée du traitement	22
2.2	Santé animale	22
2.2.1	Exposition aux antibiotiques	22
2.2.2	Exposition aux antibiotiques critiques	23
2.2.3	Facteurs favorisant la consommation des antibiotiques	24
2.2.3.1	Usage prophylactique des antibiotiques dans l'élevage	25
2.2.3.2	Usage thérapeutique des antibiotiques dans l'élevage	25
2.3	Transmission et dissémination environnementale des résistances	26
2.3.1	La chaîne alimentaire	26
2.3.2	Le milieu aquatique	27
2.3.3	Le milieu terrestre	28
2.4	Conséquences d'un mauvais usage des antibiotiques	29
2.4.1	Contamination de l'environnement par l'homme	30
2.4.1.1	Rejet des eaux usées traitées	30
2.4.1.2	Rejet d'usines productrices d'antibiotiques	30
2.4.2	Contamination de l'homme par l'environnement	31
2.4.3	Contamination de l'environnement par l'animal	31
2.4.3.1	Déjections animales et effluents d'élevage	31
2.4.3.2	Eaux usées d'abattoir	31
2.4.3.3	Transmission de résistance par contact	32
2.4.4	Impact sur la santé publique et individuelle	33
2.4.5	Conséquences économiques et environnementales	34
2.4.5.1	Impact sur le système de santé	34
2.4.5.2	Coûts pour les économies nationales et mondiales	34
2.4.5.3	Effets environnementaux	34
3	PARTIE III : LUTTER CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE	36
3.1	Campagnes de sensibilisation	36
3.1.1	« Les antibiotiques, ce n'est pas automatiques », 2002	36
3.1.2	« Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviennent moins forts », 2010	36
3.1.3	« Antibiotiques sont précieux, utilisons les mieux », 2018	37
3.1.4	Concept de <i>One Health</i> , 2018-2021	37
3.1.5	Concept de <i>One Health</i> , 2022–2026	38
3.1.6	ÉcoAntibio, 2012–2016	39
3.1.7	ÉcoAntibio 2, 2017–2021, « Les antibiotiques comme il faut quand il faut », 2019	40
3.2	Approches complémentaires dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques	41
3.2.1	Couverture vaccinale	41
3.2.2	Hygiène des mains	41
3.3	Avancées grâce à l'IA	42
3.3.1	Définition et concepts	42
3.3.2	La France et l'intelligence artificielle : vision et investissements	42

3.3.3	Dans le domaine de la santé	43
3.3.3.1	Détection et prévention d'infections	43
3.3.3.2	Optimisation de la prescription d'antibiotiques	44
3.3.4	Les techniques d'apprentissage automatique pour concevoir de nouveaux antibiotiques	45
3.3.4.1	Machine Learning et Deep Learning dans le développement des antibiotiques	45
3.3.4.2	Réseaux neuronaux et composés antimicrobiens	45
3.3.5	Découverte de nouveaux antibiotiques	46
3.3.5.1	Découverte d'un antibiotique puissant grâce à l'intelligence artificielle	46
3.3.5.2	Génération de peptide antimicrobien grâce à l'IA	47
3.4	Rôle du pharmacien à l'officine	47
3.4.1	Sécurisation de la délivrance	48
3.4.2	Éducation et sensibilisation du patient	48
3.4.3	Recyclage des médicaments non consommés	49
3.4.4	Utilisation des TROD et Dispensations Particulières	49
3.4.5	Dispensation sous protocole	49
CONCLUSION		50
BIBLIOGRAPHIE		51

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

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

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

ARGs : Gènes de résistance aux antibiotiques

ARN : acide ribonucléique

BLSE : Bêta-lactamases à spectre élargi

BMR : bactéries multirésistantes

C1G : Céphalosporines de première génération

C2G : céphalosporines deuxième génération

C3G : céphalosporines de troisième génération

DDCSPP : Direction départementale de la cohésion sociale et de la protection des populations

DDJ : Dose définie journalière

EPI-PHARE : Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE

GPIP : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique

HAS : Haute Autorité de santé

IA : intelligence artificielle

IST : Infections sexuellement transmissibles

MDR : multidrug resistant

OMS : Organisation mondiale de la santé

SARM : Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

STEU : Station de traitement des eaux usées

XDR : Extensively drug-resistant

LISTE DES FIGURES

Figure 1 — Nombre de prescriptions en ville de tous les antibiotiques à usage systémique en France	18
Figure 2 — Nombre de prescriptions en ville de tous les antibiotiques à usage systémique, classé par région en France	19
Figure 3 — Consommation d'antibiotiques à usage systémique par DDJ pour 1 000 habitants par jour dans les pays d'Europe	20
Figure 4 — Consommation globale de fluoroquinolones, par secteur (ville et établissements de santé), santé humaine, données de ventes d'antibiotiques 2013-2023	21
Figure 5 — Exposition aux antibiotiques par espèce animale en France entre 2013 et 2023	23
Figure 6 — Exposition des animaux aux fluoroquinolones en France entre 2011 et 2023	24
Figure 7 — Exposition animale aux antibiotiques entre 1999 et 2015	40

INTRODUCTION

La découverte des antibiotiques constitue l'une des révolutions majeures de la médecine et a eu un impact considérable sur la santé des patients, en médecine de ville comme à l'hôpital.

Les premiers antibiotiques ont été découverts dans les années 1920 par Alexandre Fleming ; le premier antibiotique découvert est la pénicilline. Cette découverte a permis une réduction importante des taux de mortalité, et notamment la diminution des complications post-chirurgicales (1).

Malheureusement, de nos jours, on constate que nous sommes dans une situation alarmante. En effet, la résistance aux antibiotiques s'est répandue dans toutes les régions du monde.

En 2019, 1,7 million de décès étaient liés à des infections bactériennes résistantes aux antibiotiques (2). Selon l'OMS, plus de 50 % des résistances ont été signalées pour des bactéries responsables d'infections sanguines en milieu hospitalier, comme *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter spp* (3).

Un autre rapport de l'OMS montre que plus de 60 % des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* sont résistants à la ciprofloxacine (4). Face à cette progression rapide, l'antibiorésistance pourrait devenir, dans les années à venir, l'une des principales causes de mortalité dans le monde.

PARTIE I : DE L'ANTIBIOTIQUE À L'ANTIBIORÉSISTANCE

1.1 Antibiotique

1.1.1 Définition

Les antibiotiques sont des molécules d'origine naturelle, semi-synthétique ou de synthèse. Ils sont efficaces uniquement contre les bactéries. Ils agissent d'une manière létale en tuant directement les bactéries, c'est ce qu'on appelle *effet bactéricide*, ou en empêchant leur multiplication et croissance, dit *effet bactériostatique*. On parle d'origine *naturelle* lorsque les antibiotiques sont produits par des micro-organismes, comme la pénicilline ; d'origine *semi-synthétique* lorsque les antibiotiques sont dérivés de composés naturels mais modifiés chimiquement, comme les céphalosporines ; et encore d'origine *synthétique*, lorsque les antibiotiques sont entièrement créés en laboratoire, comme les quinolones.

1.1.2 Principales classes

On distingue cinq grandes classes principales d'antibiotiques (5) : les bêta-lactamines, les macrolides, les quinolones et fluoroquinolones, les cyclines et les aminosides.

1.1.2.1 Les bêta-lactamines

Les antibiotiques de cette famille se divisent en plusieurs sous-familles, certaines étant elles-mêmes subdivisées en sous-groupes. Toutes ces molécules ont en commun un noyau bêta-lactame, qui constitue la partie active de la molécule (6).

1.1.2.1.1 La pénicilline

C'est le groupe principal et le plus ancien, comprenant plusieurs catégories : les pénicillines G et V, les formulations retard telles que la benzathine benzylpénicilline, les pénicillines de type A (amoxicilline), de type M (cloxacilline, oxacilline), ainsi que les carboxypénicillines (ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline), les aminidopénicillines (pivmécillinam), et la témocilline, un dérivé de la ticarcilline.

1.1.2.1.2 Les céphalosporines

Elles constituent un autre sous-groupe majeur. Les C1G, telles que la céfalexine, la céfalotine et la céfazoline, et en C2G comme le céfuroxime et la céfoxitine. Les C3G se divisent en formes orales (céfixime, cefpodoxime, céfotiam) et injectables (céfépime, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone). Ce

sous-groupe inclut également les céphalosporines anti-SARM de nouvelle génération, telles que la ceftaroline et le ceftobiprole.

1.1.2.1.3 Les carbapénèmes

Ils font partie des bêtalactamines, avec des exemples tels que l'ertapénem, l'imipénem et le méropénem, ainsi qu'un monobactame, l'aztréonam. Certains inhibiteurs de bêta-lactamases, comme l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam, possèdent également un noyau bêta-lactame et sont toujours associés à d'autres antibiotiques. L'avibactam, en revanche, bien qu'étant un inhibiteur des bêta-lactamases, se distingue par l'absence de ce noyau.

1.1.2.2 Les macrolides

Les macrolides se classent en plusieurs sous-groupes. On distingue les macrolides traditionnels, aussi appelés *macrolides à 14 chaînons* ou C14, comprenant la clarithromycine, l'érythromycine (qui est la molécule de référence), la roxithromycine et la dirithromycine. Il existe également des macrolides spécifiques, tels que les azalides à 15 chaînons (comme l'azithromycine). Les macrolides à 16 chaînons incluent la spiramycine ainsi que ses dérivés, comme la josamycine et la midécamycine. En ce qui concerne les composés apparentés, ils présentent des structures chimiques différentes mais offrent une activité antibactérienne similaire. Parmi eux, on trouve les lincosamides, tels que la clindamycine et la lincomycine, et les synergistines comme la dalbapristine et la quinupristine, avec la pristinamycine étant la seule actuellement disponible sur le marché.

1.1.2.3 Les quinolones et fluoroquinolones

Cette classe d'antibiotiques est divisée en plusieurs sous-groupes. Parmi eux, on trouve les quinolones à usage urinaire, comme l'énoxacine, la loméfloxacin et la norfloxacin. On identifie aussi les fluoroquinolones à usage systémique, telles que la ciprofloxacine, l'ofloxacine. Enfin, les fluoroquinolones dites *antipneumococciques*, comme la lévofloxacine et la moxifloxacine, sont principalement efficaces contre le pneumocoque.

Cette famille d'antibiotiques doit être utilisée avec précaution en raison de la fréquence élevée des résistances, et leur prescription en première intention est généralement déconseillée.

1.1.2.4 Les cyclines

Les cyclines sont une famille d'antibiotiques utilisés à large spectre, avec une bonne diffusion tissulaire et cellulaire ce qui leur permet d'agir dans les compartiments intracellulaires ; ils agissent au

niveau de la sous-unité 30s du ribosome, utilisé en médecine humaine et vétérinaire — en médecine humaine pour traiter des IST telles que la chlamydiose ou les gonococcies, et des infections respiratoires.

1.1.2.5 Les aminosides

Les sous-groupes au sein de cette famille d'antibiotiques se distinguent par les substitutions effectuées sur l'aminocyclitol (génine). Par exemple, l'amikacine et la tobramycine, qui sont des dérivés de la kanamycine, ainsi que la gentamicine et ses dérivés tels que la nétilmicine, appartiennent au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,6. À l'inverse, la néomycine est classée dans le sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,5, tandis que la streptomycine représente un dérivé de la streptamine sans substitution.

Ces antibiotiques ne sont généralement pas utilisés en monothérapie, mais sont plutôt associés à d'autres classes d'antibiotiques, comme les bêta-lactamines, à l'exception des cas d'infections urinaires. Le traitement par aminosides doit être limité à une durée de 5-7 jours maximum pour limiter les risques de survenue de toxicités rénale et auditive. Les aminosides sont administrés généralement en dose quotidienne unique, cela optimise les paramètres de pharmacocinétique-pharmacodynamie, présente une efficacité clinique au moins identique à celle obtenue après administration en plusieurs doses quotidiennes et responsable de toxicités rénale et auditive comparable voire inférieures à celle observées avec d'autres modalités d'administration.

1.1.3 Les antibiotiques critiques

Les antibiotiques critiques sont des médicaments essentiels pour le traitement d'infections graves, en particulier celles causées par des bactéries multirésistantes. On distingue généralement deux catégories :

- Antibiotiques générateurs de résistances : certains antibiotiques présentent un risque élevé de favoriser l'apparition de résistances bactériennes, en raison de leur mode d'action ou de leur élimination par l'organisme. Par exemple, les fluoroquinolones possèdent un large spectre d'action et une excellente diffusion dans l'organisme. Ces antibiotiques détruisent un grand nombre de bactéries, y compris les bactéries bénéfiques du microbiote, ce qui exerce une pression de sélection : seules les bactéries résistantes survivent et se multiplient. De plus, les fluoroquinolones sont faiblement métabolisées et éliminées dans les urines et les selles sous forme inchangée. Elles continuent donc à exercer une pression sur les bactéries présentes dans l'environnement (eaux, sols), contribuant ainsi à la propagation des résistances.

- Antibiotiques de dernier recours : utilisés principalement à l'hôpital, ces antibiotiques interviennent lorsque les traitements classiques sont inefficaces ou indisponibles. Ces antibiotiques sont utilisés principalement à l'hôpital, lorsque les traitements habituels n'agissent plus. Ils constituent la dernière option thérapeutique face à certaines infections graves dues à des bactéries multirésistantes. Leur usage est donc strictement contrôlé pour éviter de perdre leur efficacité, car s'ils deviennent inefficaces, il n'existe souvent aucune alternative disponible.

En France, une liste officielle des antibiotiques critiques a été établie pour encadrer leur usage et préserver leur efficacité. Cette liste est régulièrement mise à jour par les autorités sanitaires, en fonction des nouvelles molécules disponibles, de l'évolution des résistances et des données de consommation. En février 2022, la Société de pathologie infectieuse de langue française, à la demande de la Direction générale de la santé, a publié une actualisation de cette liste, en s'appuyant sur les données de l'ANSM et d'EPI-PHARE (annexe 1).

L'usage de ces antibiotiques est également cadré par la réglementation : le décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 fixe les règles relatives à la prescription et à la délivrance des médicaments vétérinaires contenant un ou plusieurs antibiotiques critiques, et l'arrêté du 18 mars 2016 précise la liste de ces antibiotiques. Ces mesures visent à limiter l'antibiorésistance et à garantir une utilisation responsable de ces traitements essentiels.

1.1.4 Mécanismes d'action

La toxicité d'un antibiotique par rapport à une bactérie s'explique par l'inhibition d'une étape bien précise et vitale dans les fonctions de la bactérie, sachant que cette fonction doit être présente chez la bactérie et absente chez l'homme.

Les différents mécanismes d'action ciblent des processus spécifiques dans les bactéries, ce qui détermine leur spectre d'activité et leur efficacité contre différentes souches bactériennes (7).

Il existe différents types de mécanismes d'action des antibiotiques :

- Inhibition de la synthèse des parois bactériennes comme les bêta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine : l'antibiotique agit en surface sans pénétration à l'intérieur de la bactérie.
- Inhibition de la synthèse de l'ADN et l'ARN comme les quinolones et les fluoroquinolones et rifamycines.
- Inhibition de la synthèse de protéine comme les aminosides et la tétracycline qui agissent au niveau de la sous-unité 30S du ribosome et les macrolides, lincosamides et l'acide fucidique agissant au niveau de la sous-unité 50S du ribosome bloquant ainsi la traduction des protéines,

ou les antimétabolites comme les sulfamides et le triméthoprim qui agit sur la voie d'acide folique bloquant la voie de synthèse des folates.

1.2 Antibiorésistance

1.2.1 Définition

L'antibiorésistance est la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique, ce qui constitue une cause de mortalité. L'antibiorésistance peut être diminuée grâce au bon usage des antibiotiques et à la prévention des infections qui repose sur des mesures d'hygiène et sur la vaccination (8).

L'antibiorésistance correspond à la capacité des bactéries à survivre et à se multiplier en présence d'un antibiotique qui devrait normalement les éliminer ou freiner leur développement. Ce phénomène représente une menace croissante pour la médecine moderne, car il réduit l'efficacité des traitements antibiotiques face à de nombreuses infections (9).

1.2.2 Les mécanismes d'antibiorésistance

1.2.2.1 Résistance naturelle

La résistance naturelle, aussi appelée *résistance intrinsèque*, est une propriété présente chez toutes les souches d'une même espèce bactérienne. Elle résulte de caractéristiques génétiques ou structurelles propres à cette espèce, qui la rendent insensible à certains antibiotiques, certaines bactéries n'ont pas la cible moléculaire où l'antibiotique est censé agir, d'autres possèdent une paroi cellulaire empêchant l'entrée de l'antibiotique.

Un exemple typique est *Klebsiella pneumoniae*, naturellement résistante aux pénicillines en raison de la production d'une bêta-lactamase de classe A. Nous pouvons également citer *Streptococcus pneumoniae* qui résiste naturellement aux quinolones de première génération, en raison de la structure particulière de ses enzymes (la DNA gyrase et la topoisomérase IV), qui réduit l'affinité pour ces molécules, cette résistance est renforcée par la faible perméabilité de la paroi de cette bactérie Gram positif, et par des systèmes d'efflux actifs qui réduisent la concentration intracellulaire en antibiotique ou encore les bactéries anaérobies qui sont résistantes aux aminosides en raison de l'absence du mécanisme de transport actif nécessaire pour l'entrée de ces antibiotiques.

Ce type de résistance est stable et transmissible uniquement à la descendance par transmission verticale, car elle est liée au chromosome bactérien ; en revanche, elle ne se transmet pas facilement entre différentes espèces par transfert horizontal.

1.2.2.2 *Résistance acquise*

La résistance acquise survient lorsque des bactéries, initialement sensibles à un antibiotique, développent une capacité à y résister. Ce phénomène se produit via des mutations génétiques ou l'acquisition de gènes de résistance provenant d'autres bactéries.

Les mutations peuvent affecter le chromosome bactérien, permettant à la bactérie de contourner l'effet de l'antibiotique, mais ce type de résistance ne concerne souvent qu'une classe d'antibiotiques.

En revanche l'acquisition de gènes résistants peut affecter simultanément plusieurs classes d'antibiotiques, si les bactéries échangent des plasmides ou d'autres éléments génétiques mobiles contenant ces gènes.

La résistance acquise est particulièrement préoccupante car elle peut toucher plusieurs familles d'antibiotiques, voire conduire à la multirésistance, c'est-à-dire qu'une même souche devient résistante à un large éventail d'antibiotiques. Ce phénomène est souvent observé dans les BMR comme le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Ces bactéries accumulent des mutations ou des gènes de résistance, rendant les infections qu'elles causent extrêmement difficiles à traiter (10).

1.2.3 Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques

1.2.3.1 *Modification de la cible*

1.2.3.1.1 *Modification qualitative*

La modification qualitative de la cible se produit souvent par une mutation de celle-ci, ce qui empêche l'antibiotique de se fixer correctement. En effet, les antibiotiques se lient à des structures spécifiques au sein de la cellule bactérienne, telles que la paroi ou les ribosomes. Une altération de ces structures à la suite d'une mutation ou par l'action de protéines bloquant l'accès au site de liaison de l'antibiotique peut suffire à empêcher cette fixation. Ce mécanisme est, par exemple, à l'origine de la résistance à la streptomycine, l'un des premiers antibiotiques utilisés contre la tuberculose.

Un autre exemple de modification qualitative est la sécrétion par les bactéries d'enzymes qui modifient chimiquement la cible de l'antibiotique. Par exemple, la méthylation de l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de certains antibiotiques inhibe leur action. Ce mécanisme est observé dans la résistance aux macrolides, où une enzyme appelée *méthylase* modifie la cible du médicament, empêchant son action.

Dans certains cas, la résistance innée peut aussi découler de l'absence d'une structure sur laquelle l'antibiotique agit. C'est le cas des bactéries du genre *Mycoplasma*, qui, dépourvues de paroi cellulaire, sont naturellement résistantes aux β -lactamines, ces antibiotiques ciblant habituellement les protéines de liaison aux pénicillines.

1.2.3.1.2 Modification quantitative

La modification quantitative se traduit par une surexpression de la cible de l'antibiotique. En produisant une quantité importante de la macromolécule ciblée, la bactérie parvient à maintenir son activité biologique normale, malgré la présence de l'antibiotique. Dans ce cas, l'augmentation des doses d'antibiotiques n'est souvent pas suffisante pour contrer le phénomène, car la bactérie submerge l'antibiotique par une production excessive de la cible.

1.2.3.2 Inactivation de l'antibiotique

De nombreuses bactéries résistantes produisent des enzymes capables de modifier ou de dégrader les molécules d'antibiotiques, les rendant ainsi inactives. Ce mécanisme est particulièrement répandu pour la résistance aux β -lactamines, comme les pénicillines et les céphalosporines, via des enzymes appelées *β -lactamases*. Pour contourner ce problème, des inhibiteurs de β -lactamases ont été synthétisés et associés à des antibiotiques comme l'amoxicilline, comme dans l'association amoxicilline-acide clavulanique. L'inactivation enzymatique des antibiotiques est l'un des mécanismes les plus fréquents de résistance.

1.2.3.3 Efflux des antibiotiques

Les bactéries peuvent expulser activement les antibiotiques en dehors de la cellule par l'intermédiaire de pompes à efflux. Ces systèmes permettent aux bactéries de se débarrasser des composés toxiques avant qu'ils n'atteignent leur cible. Un exemple typique de ce mécanisme est observé chez *Pseudomonas aeruginosa*, qui est un pathogène opportuniste impliqué dans de nombreuses infections nosocomiales.

1.2.3.4 Réduction de la perméabilité membranaire

Certaines bactéries résistent aux antibiotiques en empêchant ces derniers de pénétrer dans leur cellule. La pénétration de l'antibiotique se fait normalement à travers des canaux protéiques, appelés *porines*, situés dans la membrane externe de la bactérie. Les bactéries résistantes peuvent diminuer la

production de porines ou altérer leur structure, limitant ainsi l'entrée de l'antibiotique dans la cellule et, par conséquent, son efficacité.

1.2.3.5 Adaptation enzymatique

Les mutations peuvent aussi entraîner la production d'enzymes modifiant ou détruisant les antibiotiques, comme les β -lactamases qui dégradent les β -lactamines.

1.2.4 Les degrés de résistance

Multirésistance

Une bactérie est dite *multirésistante* ou MDR, lorsqu'elle résiste à au moins une molécule dans trois classes d'antibiotiques différentes (11).

La multirésistance désigne donc la capacité d'une bactérie à résister à plusieurs classes distinctes d'antibiotiques, souvent à travers divers mécanismes de résistance. Les bactéries multirésistantes posent un problème majeur, car elles peuvent rendre de nombreuses infections quasi impossibles à traiter, conduisant parfois à des impasses thérapeutiques, où aucun antibiotique efficace n'est disponible (12).

Nous pouvons prendre l'exemple de *Escherichia coli* produisant des β -lactamases à spectre étendu appelé aussi *BLSE*, et encore *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline appelée aussi *SARM*.

Résistance étendue

La résistance étendue ou XDR signifie qu'une souche bactérienne est résistante à toutes les classes d'antibiotiques sauf une ou deux classes. Les options pour traiter les personnes infectées par ces bactéries deviennent extrêmement limitées, obligeant les médecins à avoir recours à un seul antibiotique, voire à l'utilisation de molécules anciennes et plus toxiques (13).

Nous pouvons prendre l'exemple de *Pseudomonas aeruginosa*, ou de *Acinetobacter baumannii* (14).

Résistance pan-Drug

La résistance pan-Drug signifie qu'une souche bactérienne est résistante à toutes les classes d'antibiotiques disponibles, y compris les traitements de dernier recours, à savoir les carbapénèmes, colistine, etc.

C'est le type de résistance le plus problématique : non seulement elles sont non traitables mais constituent une réelle menace sanitaire. Il existe quelques cas, mais qui sont rares, notamment des souches *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter baumannii* (15).

PARTIE II : ÉTAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES À L'ÉCHELLE HUMAINE, ANIMALE ET ENVIRONNEMENTALE

2.1 Santé humaine

2.1.1 Consommation et exposition aux antibiotiques à l'échelle locale

Dans le graphique ci-dessous (figure 1), on peut voir l'évolution de la prescription d'antibiotiques en médecine de ville en France entre 2009 et 2023. Ces valeurs concernent l'ensemble des antibiotiques à usage systémique, toutes tranches d'âge confondues.

La prescription d'antibiotiques en médecine de ville suit une tendance générale à la baisse. Une chute marquée en 2019 peut également être observée, mais elle ne peut pas être pleinement analysée. En effet, cette période correspond à la crise sanitaire de la Covid-19, et cette diminution est probablement liée à la baisse des consultations médicales durant cette période. Malgré cette chute, la prescription d'antibiotiques en 2023 reste inférieure à celle observée avant 2019.

Toutefois, malgré cette baisse, la consommation reste élevée, avec une moyenne de 820,64 prescriptions pour 1 000 habitants par an, un chiffre toujours supérieur à l'objectif fixé par la Stratégie nationale, qui vise à descendre en dessous de 650 prescriptions pour 1 000 habitants par an.

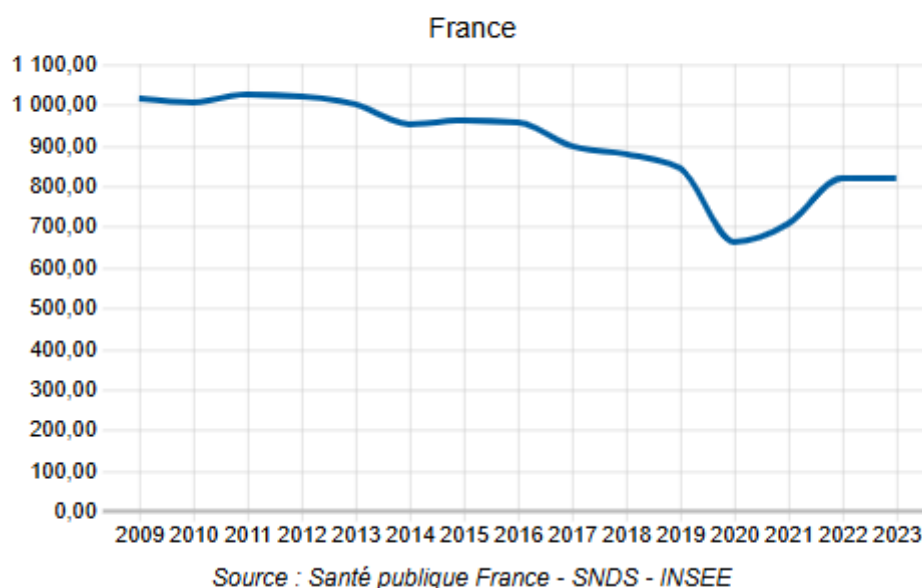


Figure 1 — Nombre de prescriptions en ville de tous les antibiotiques à usage systémique en France

Dans ce graphique suivant (figure 2), la consommation d'antibiotiques a été classée par région. Les dix premières régions françaises en termes de prescription d'antibiotiques y sont représentées. En première

position, on trouve la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, nous pouvons voir ainsi que la région Grand-Est se situe en 6^e position (16).

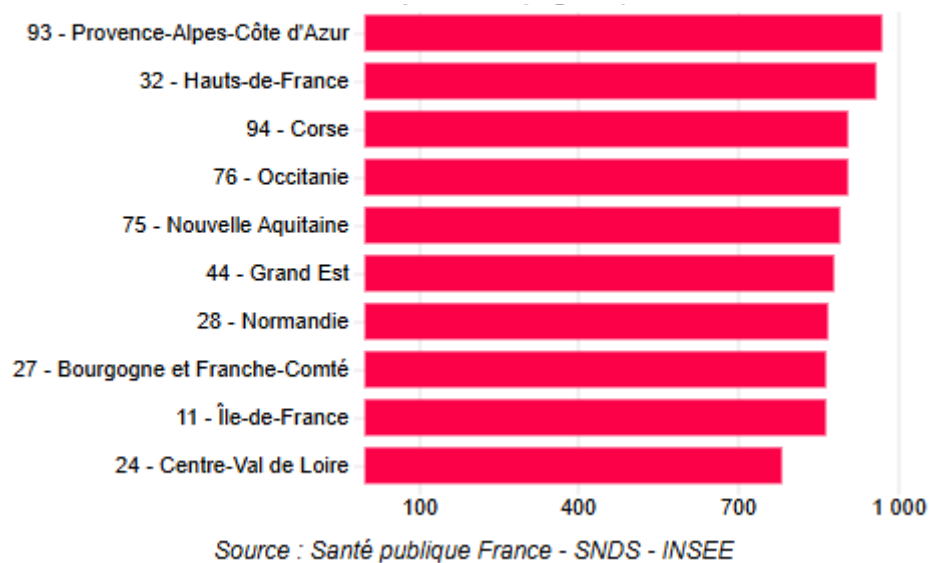


Figure 2 — Nombre de prescriptions en ville de tous les antibiotiques à usage systémique, classé par région en France

2.1.2 Consommation et exposition aux antibiotiques à l'échelle européenne

Dans le graphique suivant (figure 3), on peut observer la consommation d'antibiotiques en santé humaine entre 2019 et 2022 par pays. La France se situe en 5^e position parmi les pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques, avec une légère baisse de la consommation en 2022 par rapport à 2019. La France enregistre une consommation de 13 % au-dessus de la moyenne des pays européens (17).

Dans une étude intitulée *Global trends in antibiotic consumption during 2016-2023 and future projections through 2030*, Klein et al. (2024) analysent la consommation d'antibiotiques dans 67 pays, classés selon leur niveau de revenu — élevé, intermédiaire supérieur ou intermédiaire inférieur — sur la période de 2016 à 2023.

Les données proviennent de la base IQVIA MIDAS®. La consommation d'antibiotiques a été évaluée en doses définies journalières pour 1 000 habitants par jour.

Cette étude met en évidence une augmentation globale de la consommation d'antibiotiques entre 2016 et 2023. La consommation totale d'antibiotiques dans les pays étudiés est passée de 29,5 à

34,3 milliards de DDJ, soit une hausse de 16,3 %. Le taux de consommation est quant à lui passé de 13,7 à 15,2 DDJ pour 1 000 habitants par jour, soit une augmentation de 10,6 %.

En 2020, une diminution significative de la consommation a été observée, particulièrement dans les pays à revenu élevé, où elle a atteint 17,8 %. Cependant, une reprise rapide a été constatée dès 2021 dans les pays à revenu intermédiaire avec des hausses notables en Indonésie (22,8 %), en Argentine (18,6 %) et en Afrique de l'Ouest (15,3 %).

L'étude présente également des projections. En l'absence d'interventions spécifiques, la consommation mondiale d'antibiotiques pourrait atteindre 75,1 milliards de DDJ d'ici 2030, soit une augmentation de 52,3 % par rapport à 2023 (18).

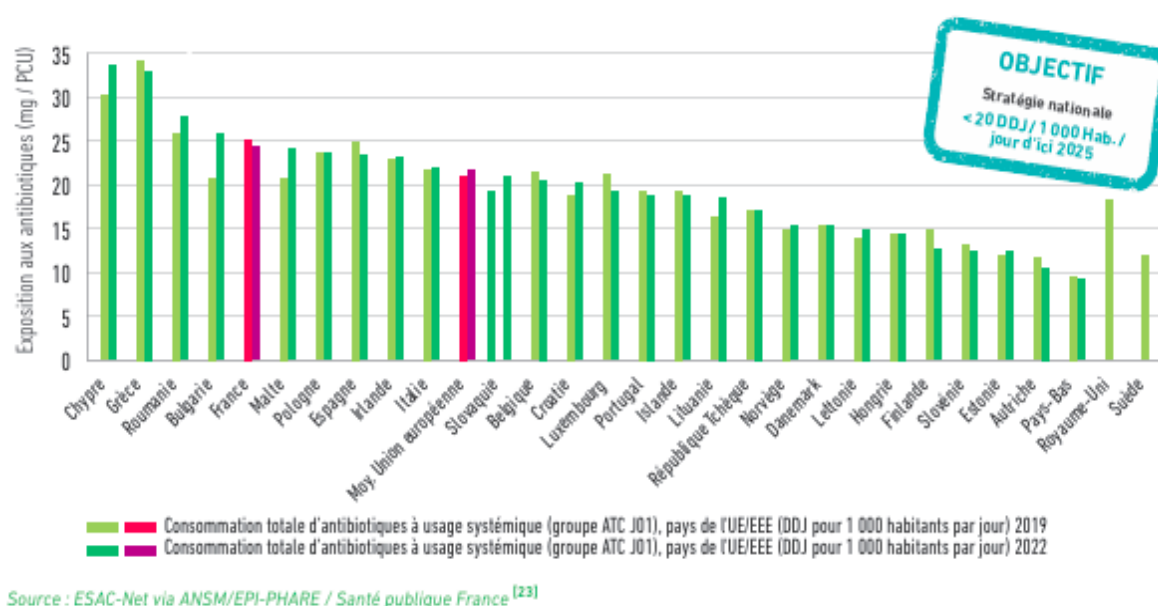


Figure 3 — Consommation d'antibiotiques à usage systémique par DDJ pour 1 000 habitants par jour dans les pays d'Europe

2.1.3 Exposition aux fluoroquinolones

Entre 2013 et 2023, la prescription des quinolones en médecine de ville a considérablement reculé, avec une baisse de 44 %, passant de 1,84 à 1,02 DDJ pour 1 000 habitants par jour. Leur part dans l'ensemble des antibiotiques prescrits en ville est également passée de 7 % à 5 % sur cette période.

En milieu hospitalier, une tendance similaire est observée : ces antibiotiques représentaient 14 % des consommations en 2013, contre 9 % en 2023, soit une diminution de 38 %, avec une consommation chutant de 0,25 à 0,16 DDJ pour 1 000 habitants par jour. Depuis 2019, les fluoroquinolones sont les seules molécules encore disponibles de la famille des quinolones, et leur usage est désormais restreint,

compte tenu de leurs effets indésirables graves, durables et parfois irréversibles. Leur utilisation est donc réservée à des cas bien définis où aucune alternative thérapeutique n'est envisageable.

Afin de renforcer le bon usage de ces molécules, l'ANSM (en collaboration avec EPI-PHARE et d'autres instances sanitaires, comme la Direction générale de la santé, la HAS, Santé publique France, et l'Assurance maladie) a mis en place dès 2022 des campagnes d'information ciblant les professionnels de santé ainsi que le grand public.

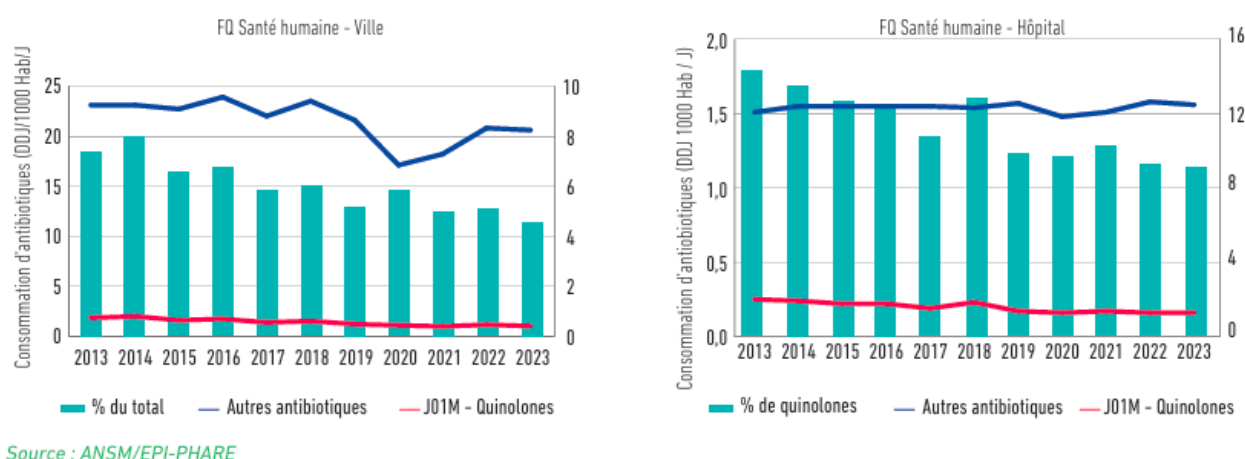


Figure 4 — Consommation globale de fluoroquinolones, par secteur (ville et établissements de santé), santé humaine, données de ventes d'antibiotiques 2013-2023

2.1.4 Facteurs favorisant le mésusage des antibiotiques chez l'homme

2.1.4.1 Surprescription

La surprescription d'antibiotiques chez l'humain concerne les prescriptions inappropriées ou excessives, en particulier dans les cas où les affections ne sont pas d'origine bactérienne. Ces pratiques peuvent résulter d'un manque de diagnostic précis, de la pression des patients qui réclament des antibiotiques auprès de leurs médecins, ou encore d'habitudes médicales anciennes non fondées sur les recommandations actuelles.

Une étude prospective menée en France dans un service de soins de suite et de réadaptation gériatrique (Afekouh et al., 2015) a porté sur une période de quatre mois, durant laquelle 142 prescriptions d'antibiotiques ont été évaluées selon les directives locales. Les prescriptions concernaient principalement des infections respiratoires et urinaires. Ils ont jugé que 19 % des prescriptions étaient injustifiées, principalement en raison de diagnostics erronés d'infections urinaires. De plus, 50 % des prescriptions étaient jugées inappropriées en raison du spectre d'activité inadapté de l'antibiotique choisi ou d'une durée du traitement prescrit incorrecte (19).

2.1.4.2 La durée du traitement

La durée optimale des traitements antibiotiques fait l'objet d'une réévaluation constante afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique et de lutter contre l'antibiorésistance. Des études récentes suggèrent que, pour de nombreuses infections bactériennes courantes, des traitements plus courts sont aussi efficaces que les schémas prolongés, tout en réduisant les effets indésirables et les coûts de santé.

Par exemple, une méta-analyse de 2022 portant sur des enfants âgés de 2 à 59 mois atteints de pneumonie communautaire non sévère a démontré que des traitements de 3 à 5 jours sont équivalents en termes d'efficacité clinique aux traitements de 10 jours, tout en présentant moins d'effets secondaires tels que les troubles gastro-intestinaux (21).

La HAS recommande en effet des durées de traitement réduites pour les infections bactériennes courantes. Elle met à disposition des fiches synthétiques permettant de choisir l'antibiotique le plus adapté, avec la durée de traitement la plus courte ; ces fiches ont été réalisées en partenariat avec des sociétés telles que la SPILF et le GPIP (22).

2.2 Santé animale

2.2.1 Exposition aux antibiotiques

Comme tous les êtres vivants, les animaux peuvent être touchés par des infections bactériennes qui nécessitent un traitement par antibiotiques. Le problème dans le monde animal, c'est que lorsqu'un seul animal est infecté, il est souvent nécessaire de traiter l'ensemble de l'élevage. Cela s'explique par la proximité entre les animaux et le risque élevé de transmission de la bactérie à l'ensemble du troupeau.

L'administration des antibiotiques se fait toujours sous la supervision d'un vétérinaire.

En élevage, les propriétaires d'animaux de production ont l'obligation par la loi, par le décret n° 2016-1262 relatif à la traçabilité et à l'usage des médicaments vétérinaires, de tenir un registre de traçabilité pour chaque espèce ou lot d'animaux. Pour chaque traitement, l'éleveur doit consigner les informations comme le nom de la substance active, le dosage, la durée l'indication et le vétérinaire prescripteur. Le registre sera demandé par les vétérinaires sanitaires officiels en cas de contrôle sanitaire ou par des autorités comme les ANSES ou les DDCSPP en cas de contrôle alimentaire.

Ces registres doivent être conservés pendant une durée minimale de 5 ans (23).

Les pharmaciens d'officines sont également dans l'obligation, depuis juillet 2022, de déclarer toute délivrance d'antimicrobien pour un usage vétérinaire ; l'enregistrement se fait via la plateforme Calypso.

L'obligation s'inscrit dans le cadre du règlement européen (UE) 2019/6 du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, les déclarations doivent être effectuées au moins une fois par mois (24).

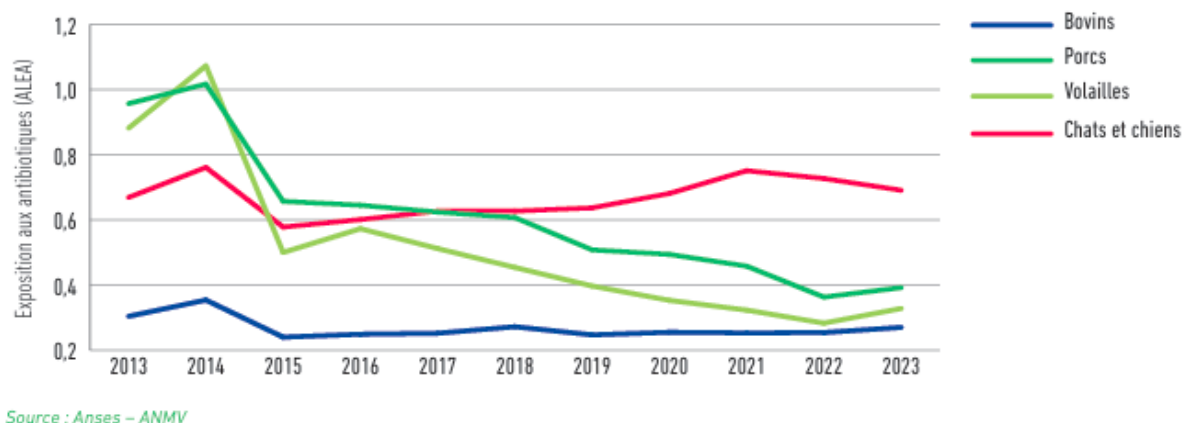


Figure 5 — Exposition aux antibiotiques par espèce animale en France entre 2013 et 2023

La figure 5 montre l'évolution de l'exposition aux antibiotiques selon les espèces animales en France, entre 2013 et 2023.

Nous pouvons observer que la consommation globale des antibiotiques est en baisse entre les années 2013 à 2023 en ce qui concerne les espèces porcs et volailles ; la baisse de l'exposition aux antibiotiques est continue. Pour les bovins, la consommation est globalement constante, et concernant les animaux de compagnie, à savoir chat et chien, on constate une baisse à partir des années 2021 après une période d'augmentation entre 2015 et 2021 (25).

2.2.2 Exposition aux antibiotiques critiques

Depuis 2011, l'utilisation des fluoroquinolones chez les animaux a connu une nette baisse en France, comme le montre la figure 6.

Cette diminution significative s'explique notamment par le renforcement du cadre réglementaire, avec la mise en place du décret du 16 mars 2016 encadrant la prescription des antibiotiques dits critiques, ainsi que par l'arrêté du 18 mars 2016 définissant précisément cette catégorie. Ces mesures ont été prises dans le but de limiter l'usage des antibiotiques présentant un fort enjeu en santé humaine.

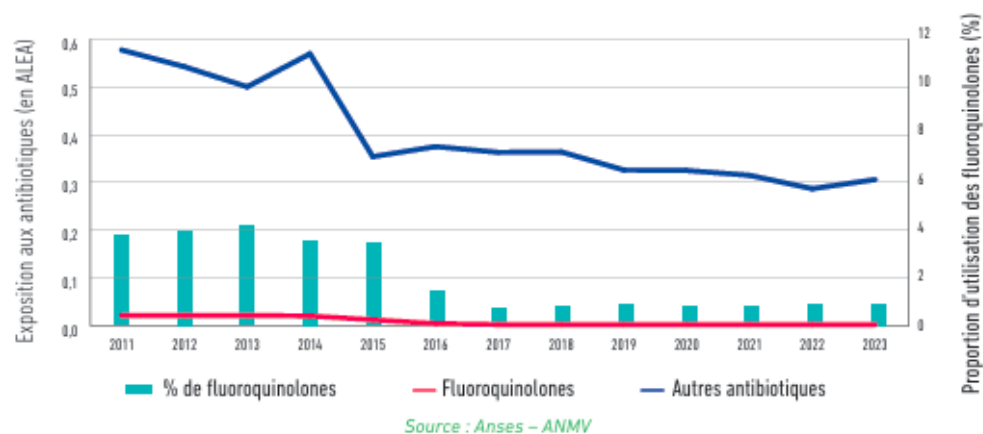


Figure 6 — Exposition des animaux aux fluoroquinolones en France entre 2011 et 2023

Par ailleurs, la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (2014) avait fixé un objectif ambitieux : réduire de 25 % en trois ans l'utilisation des C3G et C4G ainsi que les fluoroquinolones. Cet objectif a été non seulement atteint, mais largement dépassé, témoignant d'une prise de conscience croissante et d'un engagement concret des professionnels de l'élevage et des vétérinaires en faveur d'un usage plus raisonné des antibiotiques.

2.2.3 Facteurs favorisant la consommation des antibiotiques

Dans les systèmes d'élevage intensif, les animaux d'élevage ont des conditions de vie inappropriées. En effet, les systèmes intensifs cherchent à maximiser la production et la croissance des animaux rapidement, ces animaux sont souvent enfermés dans des cages surpeuplées, favorisant le contact entre les animaux et accélérant la transmission de pathogène via l'air et les surfaces (26). Dans ces conditions, un stress immunitaire et un micro-environnement favorable aux bactéries augmenteront la pression des pathogènes.

Ils subissent également une alimentation hypercalorique, souvent déséquilibrée, stimulant la croissance et la prise de poids, ajoutant de cette manière une charge supplémentaire à tolérer par l'organisme animale et contribuant à un stress physiologique.

Pour maintenir un rendement optimal et limiter les pertes, les éleveurs ont souvent recours à des traitements d'antibiotiques utilisés soit à titre prophylactique, soit à titre thérapeutique. Ce qui augmente la consommation d'antibiotiques et favorise l'émergence de résistance.

2.2.3.1 Usage prophylactique des antibiotiques dans l'élevage

L'usage prophylactique individuel ou collectif des antibiotiques consiste à administrer des antibiotiques à des animaux en bonne santé dans le but de prévenir l'apparition de maladies. Il s'agit de pratiques très répandues dans les milieux d'élevage, consistant en l'ajout des antibiotiques via l'alimentation ou dans l'eau, l'objectif de ces pratiques étant de réduire le risque de maladies et donc de limiter les pertes économiques aux éleveurs. Ces pratiques exposent constamment les bactéries aux antibiotiques, augmentant ainsi le risque de développement de souches résistantes.

Depuis le 28 janvier 2022, la réglementation européenne interdit l'utilisation prophylactique des antibiotiques en élevage ; seuls des cas exceptionnels et justifiés par des circonstances particulières permettent encore l'administration préventive d'antibiotiques à des animaux en bonne santé (27).

Les porcs et les volailles étaient historiquement les plus consommateurs d'antibiotiques en usage prophylactique, et la majorité des traitements étaient donnés sous forme d'aliments médicamenteux, mais cette pratique est maintenant interdite.

2.2.3.2 Usage thérapeutique des antibiotiques dans l'élevage

Cela consiste à administrer des antibiotiques aux animaux d'élevage qui présentent des symptômes et donc, après qu'un diagnostic a été posé par un vétérinaire et qu'une maladie a été déclarée. Le traitement peut être administré de manière individuelle ou en collectif, mais uniquement aux animaux présentant des symptômes. Les antibiotiques sont donc utilisés pour traiter les animaux malades.

En France, la consommation d'antibiotiques en traitement curatif ou thérapeutique est la plus importante chez les veaux de moins de 1 an ; cela est lié aux maladies le plus souvent respiratoires, comme des pneumonies et aux diarrhées néonatales. Un veau reçoit en moyenne 8,6 traitements d'antibiotiques pendant les 5 à 6 mois d'engraissement et les deux classes d'antibiotiques les plus utilisées sont les tétracyclines et les polypeptides (colistine) (28).

2.3 Transmission et dissémination environnementale des résistances

La résistance aux antibiotiques ne se limite pas aux milieux humains et animaux. L'environnement joue un rôle central dans l'antibiorésistance : il est à la fois réservoir et vecteur des gènes de résistance

aux antibiotiques. La présence d'antibiotiques dans l'environnement constitue une pression sélective constante qui favorise la survie et la multiplication des bactéries résistantes.

La dissémination des bactéries résistantes dans l'environnement résulte principalement des déjections humaines et animales, difficilement éliminées par les stations d'épuration, ce qui entraîne leur présence dans les eaux de surface et souterraines. De plus, les résidus d'antibiotiques issus de l'usage médical et vétérinaire persistent dans les milieux aquatiques et, même à faibles concentrations, exercent une pression sélective, ce qui peut provoquer à la fois la disparition de certaines populations bactériennes et la prolifération de certaines souches résistantes (29).

Plusieurs compartiments de l'environnement sont considérés comme des réservoirs et sources de développement de résistances bactériennes. Parmi eux figurent les milieux naturels, tels que l'eau, le sol ou la faune sauvage, qui jouent un rôle important dans la dissémination des résistances, ainsi que les stations d'épuration urbaines, qui rejettent régulièrement des bactéries résistantes dans les milieux aquatiques (30).

À titre d'exemple, les fluoroquinolones sont éliminées à 70 % sous forme inchangée dans l'environnement via les déjections humaines. Leur structure chimique rend leur dégradation difficile, ce qui entraîne leur persistance en quantités importantes dans les écosystèmes terrestres et aquatiques.

2.3.1 La chaîne alimentaire

La chaîne alimentaire constitue un vecteur majeur de la transmission des bactéries résistantes et des gènes d'antibiorésistance. Les animaux d'élevage sont exposés la majorité du temps aux antibiotiques pour les traiter ou améliorer leur croissance, ce qui favorise la sélection des bactéries résistantes dans leur microbiote intestinal. Ces bactéries, via les déjections, peuvent contaminer les produits d'origine animale, tels que la viande, le lait ou les œufs, ou d'origine végétale, et être transmises à l'homme par la consommation alimentaire.

Les déjections humaines et animales sont souvent insuffisamment traitées, leur dispersion contamine alors les eaux souterraines et de surface ; et l'utilisation de ces dernières par l'agriculture entraîne une contamination des aliments et une transmission à l'homme.

Une étude observationnelle, menée en Allemagne, aux Pays-Bas et en Roumanie (Karkman et al., 2021), a démontré que les stations d'épuration des eaux usées ne permettent pas toujours l'élimination complète des bactéries résistantes aux antibiotiques et des gènes de résistance. Les résultats ont révélé la présence significative de bactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu et de carbapénemases, et que la charge bactérienne dans certains effluents atteignait jusqu'à 10^5 bactéries/ml, confirmant une dispersion environnementale et une transmission potentielle vers la population humaine (31). Une analyse bibliographique publiée en juillet 2024 (Berendonk et al.,

2015), qui fournit une synthèse d'analyse de 21 études, a mis en évidence la présence de gènes de résistance dans le lait, la viande et les légumes, notamment contre les β -lactamines, les tétracyclines et les macrolides (32).

2.3.2 Le milieu aquatique

Les résidus d'antibiotiques dans les eaux usées représentent une autre source importante de dissémination de la résistance.

Une étude multicentrique (Haenni et al., 2022), basée sur un large ensemble de données, a évalué la présence de résidus d'antibiotiques, notamment les antibiotiques critiques dans des échantillons prélevés dans plusieurs stations d'épuration françaises. Ces stations ont été identifiées comme les principales sources de contamination des eaux en France.

Le résultat a révélé la présence de résidus d'antibiotiques dans les eaux traitées et les rivières. Les molécules les plus retrouvées sont la ciprofloxacine, le sulfaméthoxazole et l'érythromycine.

Dans certains cas, les concentrations mesurées dépassaient les seuils à partir desquels la sélection des bactéries résistantes est favorisée. Ces concentrations en résidu d'antibiotiques sont plus élevées dans les zones à proximité des établissements de santé (33).

Un rapport de l'ANSES intitulé « Antibiorésistance et environnement : état et causes possibles », publié en novembre 2020, confirme que les stations de traitement des eaux usées constituent une source majeure de contamination des milieux aquatiques par les résidus d'antibiotiques.

Les eaux issues des établissements de santé présentent une concentration moyenne de résidus d'antibiotiques d'environ 300 ng/l, les molécules les plus fréquemment retrouvées sont la ciprofloxacine, le sulfaméthoxazole et l'érythromycine. Le rapport indique également que plus on s'éloigne des établissements de santé, plus la concentration en résidus diminue (34).

Une étude de Li et al. (2021), utilisant des approches métagénomiques dans une région arctique de pergélisol, a mis en évidence le rôle de cette couche gelée comme réservoir potentiel de gènes de résistance et de virulence. Les chercheurs ont identifié près de 70 gènes de résistance aux antimicrobiens, couvrant 18 classes d'antibiotiques, ainsi que 599 gènes de facteurs de virulence. De plus, la présence de bactéries combinant résistance et virulence a été révélée, soulignant le danger de leur éventuelle dissémination dans l'environnement actuel. Ces résultats montrent que le pergélisol, longtemps perçu uniquement comme un stock de carbone et de gaz à effet de serre, constitue également un réservoir naturel de gènes anciens de résistance. Dans le contexte du réchauffement climatique et de fonte progressive de ces sols, il existe un risque réel de libération et de transfert de ces gènes vers des bactéries actuelles, favorisant ainsi l'émergence de nouvelles résistances. Cette étude

souligne l'importance d'élargir la lutte contre l'antibiorésistance à des compartiments jusqu'à présent négligés, tels que les milieux gelés (35).

Une étude de Ren et al. (2024), intitulée « *Thermokarst lakes are hotspots of antibiotic resistance genes in permafrost regions on the Qinghai-Tibet Plateau* », utilise une approche métagénomique pour comparer la présence et la diversité des gènes de résistance aux antibiotiques dans le sol pergélisol, les sédiments de lacs thermokarst et l'eau dans cette région. L'étude a identifié un total de 1 239 gènes de résistance aux antibiotiques (ARGs), parmi lesquels 683 étaient présents de façon commune dans le sol, les sédiments et l'eau. Les lacs thermokarst présentaient une abondance significativement supérieure d'ARGs comparativement aux sols de pergélisol. Cette étude met en lumière que les lacs thermokarst, qui se forment suite au dégel des pergélisols sous l'effet du réchauffement climatique, sont des points chauds de diffusion potentielle des ARGs, ce qui augmente le risque de transfert des résistances vers les écosystèmes environnants et, potentiellement, vers les communautés humaines (36).

2.3.3 Le milieu terrestre

L'usage du fumier animal comme source d'engrais peut notamment contaminer les fruits et légumes, et donc finir par contaminer l'homme.

On peut prendre l'exemple des bovins : ceux-là constituent un réservoir important de bactéries pathogènes comme *Escherichia coli* entérohémorragiques, qui peuvent être excrétées dans les déjections et persister dans l'environnement. Lors de l'épandage de fumier sur les cultures, ces bactéries peuvent se déposer sur les fruits et légumes ou contaminer les eaux d'irrigation, constituant ainsi une source directe d'exposition pour l'homme (37).

Dans une étude expérimentale et observationnelle de Xu et al. (2020), intitulée « *Antibiotic resistance genes in different animal manures and their derived organic fertilizer* », les chercheurs ont utilisé des techniques de métagénomique et de qPCR pour identifier et quantifier les ARGs. Les chercheurs ont montré que le fumier brut contenait entre $2,1 \times 10^5$ et $7,8 \times 10^5$ copies de gènes de résistance par gramme, tandis que les engrais organiques issus du compostage en présentaient encore $1,6 \times 10^5$ à $7,3 \times 10^5$ copies/g. Si le compostage permettait de réduire certains gènes, comme *sul2* ou *tetM*, de 12 % à 96 %, d'autres, tels que *tetK*, voyaient au contraire leur abondance augmenter jusqu'à plus de 200 fois. Ces résultats indiquent que le compostage ne supprime pas totalement les gènes de résistance et peut même, dans certains cas, favoriser la persistance ou l'amplification de certains d'entre eux. L'étude souligne ainsi que l'usage de ces fertilisants agricoles représente un risque réel de dissémination des résistances dans les sols, avec une possibilité de transfert ultérieur vers des bactéries pathogènes, contaminant ainsi les cultures, les fruits et les légumes consommés par l'homme (38).

Les principales sources de résidus d'antibiotiques en milieu terrestre proviennent des rejets agricoles, des stations de traitement des eaux usées (STEU) et des effluents d'élevage. Les quinolones et fluoroquinolones y sont particulièrement présentes, avec des concentrations élevées dans les stations d'épuration jusqu'à 3 000 ng.gMS⁻¹, et supérieures à 1 000 ng.gMS⁻¹ dans les effluents d'élevage. D'autres familles, comme les tétracyclines et sulfamides, sont également détectées mais à des niveaux variables selon les traitements et les conditions d'échantillonnage (ANSES, 2020) (34).

Une étude expérimentale menée en Belgique (Van den Meersche et al., 2019) sur des sols agricoles a montré que l'épandage de fumier de porc entraîne une augmentation temporaire des gènes de résistance aux antibiotiques, déjà présents naturellement, ainsi que la présence temporaire de bactéries zoonotiques (39).

Ces résultats confirment que les sols sont des milieux actifs où les antibiotiques favorisent la sélection et la propagation de gènes de résistance, soulignant l'importance de surveiller et de gérer ces résidus pour limiter la dissémination de l'antibiorésistance.

2.4 Conséquences d'un mauvais usage des antibiotiques

Actuellement, nous ne devons plus parler de l'antibiorésistance uniquement chez les humains mais plutôt dans l'ensemble des secteurs de santé : humaine, animale et environnementale. Cela reste le seul moyen efficace pour lutter contre cette pandémie silencieuse.

Quel que soit le mauvais usage chez l'homme, l'animal ou dans l'environnement, l'absence de prise en compte simultanée de ces trois systèmes aggrave la résistance.

L'antibiorésistance ne se limite pas à la santé humaine, elle concerne également la santé animale et environnementale. Une approche isolée, centrée uniquement sur l'un de ces domaines, s'avère insuffisante pour freiner cette menace. Le concept *One Health* souligne l'interconnexion entre ces trois milieux, affirmant que la santé humaine est liée à celle des animaux et de l'environnement.

Des études ont démontré que l'utilisation excessive d'antibiotiques en médecine vétérinaire et en agriculture contribue à la propagation de bactéries résistantes, qui peuvent ensuite affecter les humains. De plus, les résidus d'antibiotiques dans l'environnement favorisent la sélection de bactéries résistantes, créant ainsi un cycle difficile à briser.

2.4.1 Contamination de l'environnement par l'homme

2.4.1.1 Rejet des eaux usées traitées

Les eaux usées sont aujourd'hui reconnues comme l'un des principaux vecteurs de diffusion des résidus d'antibiotiques et des bactéries résistantes dans l'environnement. Leur niveau de contamination

varie selon leurs origines. Les eaux domestiques peuvent contenir des résidus issus des traitements médicaux, ainsi que des bactéries résistantes présentes chez les individus. Quant aux eaux provenant des hôpitaux ou EHPAD, elles sont souvent bien plus chargées, en raison de l'usage intensif d'antibiotiques.

En France, les STEU traitent ces eaux avant leur rejet, mais elles ne parviennent pas à tout éliminer. En moyenne, entre 48 et 77 % des résidus d'antibiotiques sont supprimés, tandis qu'une partie des bactéries résistantes persiste, faute de traitements ciblés.

Ces éléments montrent que même un usage ponctuel d'antibiotiques peut entraîner des conséquences à l'échelle environnementale. Cela rappelle à quel point la lutte contre l'antibiorésistance doit s'inscrire dans une approche globale, dépassant les frontières entre santé humaine, animale et environnementale (40).

2.4.1.2 Rejet d'usines productrices d'antibiotiques

En France, la quasi-totalité des antibiotiques utilisés est importée, principalement de pays asiatiques. Cette dépendance limite les études nationales sur l'impact environnemental des sites de production. Cependant, des recherches menées en Chine mettent en évidence les risques associés à ces installations. Par exemple, une étude a révélé un niveau plus élevé du gène *int1*, un indicateur de résistance aux antibiotiques, dans les effluents situés en aval d'une usine de production, par rapport aux effluents en amont. Cette observation démontre que les rejets industriels peuvent favoriser la propagation de bactéries résistantes dans l'environnement. Ainsi, l'industrie pharmaceutique joue un rôle non négligeable dans la contamination environnementale et la sélection de résistances bactériennes (40).

Les usines de production d'antibiotiques, notamment situées en Chine et en Inde, sont aujourd'hui identifiées comme des sources majeures de pollution environnementale. Ils relâchent dans leur environnement des quantités impressionnantes de résidus médicamenteux, souvent bien plus élevées que celles provenant d'autres activités humaines, comme l'agriculture ou les soins de santé.

2.4.2 Contamination de l'homme par l'environnement

L'utilisation d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire ne se limite pas à traiter des malades : elle finit aussi par laisser des traces dans notre environnement, sous forme de résidus médicamenteux et de bactéries résistantes. Une fois dans la nature, ces bactéries peuvent persister et se multiplier, transformant les sols, l'eau et la faune en réservoirs de résistance.

Cette contamination peut ensuite nous revenir sous différentes formes. Par exemple, manger des légumes cultivés sur des sols ou irrigués avec de l'eau contaminée peut nous exposer à ces bactéries résistantes. De même, se baigner dans des plans d'eau proches de stations d'épuration ou en contact avec la faune sauvage, comme certains oiseaux qui vivent près des villes peut également être une source de contamination (41).

Ces interactions montrent que la circulation des bactéries résistantes entre l'homme et l'environnement est un aller-retour permanent. Ce n'est pas seulement l'usage des antibiotiques qui crée le problème, mais aussi l'environnement qui, une fois contaminé, peut nous recontaminer. Cela souligne l'importance de limiter l'usage des antibiotiques uniquement dans les cas nécessaires pour éviter l'effet cumulé de résidus dans l'environnement.

2.4.3 Contamination de l'environnement par l'animal

2.4.3.1 Déjections animales et effluents d'élevage

Une étude réalisée dans la province du Jiangsu, en Chine (Zhou et al., 2020), s'est penchée sur la contamination de l'environnement par les déjections animales, en particulier à travers l'analyse de 32 antibiotiques vétérinaires couramment utilisés. Des échantillons de fumier brut et d'engrais organiques à base de fumier ont révélé la présence de concentrations particulièrement élevées de certaines substances actives, notamment la sulfaméthazine jusqu'à 5 650 µg/kg et la tétracycline jusqu'à 1 920 µg/kg.

L'évaluation des risques écologiques menée dans cette étude a mis en évidence que plusieurs de ces antibiotiques, dont la ciprofloxacine, l'enrofloxacin, la sulfaméthazine et la sulfachlorpyridazine, présentent un risque élevé pour les organismes du sol et les cultures, en raison de leur persistance et de leur potentiel toxique. Ces résultats soulignent clairement que les effluents issus de l'élevage, lorsqu'ils sont utilisés comme engrais sans traitement préalable, peuvent constituer une voie majeure de dissémination des résidus antibiotiques dans l'environnement (42).

2.4.3.2 Eaux usées d'abattoir

Les eaux usées des abattoirs constituent une source importante de contamination de l'environnement. Une étude expérimentale et observationnelle de Homeier-Bachmann et al. (2021), intitulée « *Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Wastewater of Abattoirs* », a été menée en Allemagne. Dans cette étude, les eaux usées de sept abattoirs de porcs et de volailles ont été analysées. Les chercheurs y ont recherché des entérobactéries résistantes, notamment les ESBL. Les résultats ont montré que l'ensemble des eaux usées rejetées par les abattoirs examinés présentaient des souches

multirésistantes. Chez les porcs, 64 % des échantillons analysés contenaient des *Enterobacteriaceae* résistantes, tandis que chez les volailles, ce chiffre atteignait 54 %. L'identification des espèces a montré que, dans les abattoirs porcins, 57 % des souches étaient des *Escherichia coli* et toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* étaient détectées. Pour les abattoirs avicoles, 76 % des souches étaient des *E. coli* et 24 % des *K. pneumoniae*.

Concernant la multirésistance, toutes les souches productrices d'ESBL provenant des volailles, 19 *E. coli* et 6 *K. pneumoniae* étaient multirésistantes. Chez les porcs, 64 % des souches d'*E. coli* et toutes les souches de *K. pneumoniae* présentaient également une résistance multiple. Par ailleurs, la résistance à la colistine a été détectée dans 54 % des échantillons avicoles et dans 21 % des échantillons porcins. Ces résultats mettent en évidence la circulation importante de bactéries multirésistantes dans les eaux usées des abattoirs et leur potentiel rôle dans la dissémination des résistances dans l'environnement (43).

Une étude de Foyle et al. (2023), intitulée « *Prevalence and distribution of antimicrobial resistance in effluent wastewater from animal slaughter facilities: A systematic review* », a analysé de données d'études provenant de plusieurs pays : Allemagne, Espagne, Chine, Iran, Nigeria. L'étude a ciblé principalement *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.* et *Staphylococcus aureus*, chez les isolats Gram-négatifs, et a mis en évidence la présence de bactéries résistantes dans les eaux usées d'abattoirs. Ces rejets contiennent fréquemment des bactéries résistantes aux antibiotiques ; la résistance médiane détectée variait selon l'antibiotique et les données étaient exprimées en pourcentage de résistance à un antibiotique, parmi les isolats testés : ceftazidime 11 %, pipéracilline 62 %, gentamicine 8 %, ciprofloxacine 14 % et chloramphénicol 12 %.

L'étude conclut que les effluents d'abattoirs représentent une source majeure de dissémination des bactéries résistantes dans l'environnement, contribuant ainsi au risque de propagation de l'antibiorésistance, avec des conséquences importantes sur les écosystèmes et la santé publique (44).

2.4.3.3 Transmission de résistance par contact

Les transmissions de résistance par contact désignent le processus par lequel des bactéries résistantes aux antibiotiques sont transférées d'un organisme ou de l'environnement à un autre organisme par contact direct ou indirect, sans qu'il y ait forcément consommation d'antibiotiques.

Les déjections humaines peuvent contenir des bactéries résistantes, et, lorsque ces déjections ne sont pas correctement traitées, elles sont considérées comme une source potentielle de contamination de milieux aquatiques et des sols. Elles peuvent également contaminer les eaux usées utilisées en agriculture, participant ainsi à la contamination de la chaîne alimentaire.

De la même manière, les animaux peuvent transmettre ces bactéries via leurs déjections qui polluent et contaminent les sols et les eaux souterraines. Il y aura donc une boucle permettant aux bactéries de se transmettre facilement entre les organismes et l'environnement.

Puisque nous vivons dans un monde de rapidité de transport et dans le contexte de mondialisation, ces bactéries résistantes peuvent franchir les frontières et se propager à travers le monde en seulement quelques heures. Pour surveiller l'usage des antibiotiques et limiter le développement de la résistance, plusieurs programmes de surveillance ont été mis en place, comme EARS-Net pour la santé humaine et Resapath pour la santé animale. Par ailleurs, un programme global basé sur le concept *One Health* a été lancé en 2022 et se poursuivra jusqu'en 2026, afin de coordonner les actions entre les secteurs de la santé humaine, animale et environnementale.

2.4.4 Impact sur la santé publique et individuelle

La résistance aux antibiotiques représente aujourd'hui une des menaces les plus sérieuses pour la santé humaine. Elle réduit fortement l'efficacité des traitements standards, rendant certaines infections difficiles, voire impossibles, à traiter. Selon l'OMS, la résistance antimicrobienne a été responsable de 1,27 million de décès directs et a contribué à près de 4,95 millions de décès dans le monde en 2019 (45).

De plus, une étude mondiale récente, publiée en 2023, estime que la résistance antimicrobienne a été impliquée dans 4,71 millions de décès en 2021, dont 1,14 million directement causés par des infections résistantes (46).

L'utilisation d'antibiotiques a également un impact important sur le microbiote intestinal, ce réservoir essentiel au bon fonctionnement de notre système immunitaire et de notre métabolisme. Une revue systématique a montré que même des traitements de courte durée peuvent réduire de manière significative la diversité des bactéries intestinales. Ces déséquilibres peuvent persister pendant 2 à 6 mois après l'arrêt du traitement (47).

Cette perturbation du microbiote peut entraîner des conséquences à long terme : elle augmente le risque et la durée des infections, ce qui implique des traitements plus longs, souvent avec des médicaments de dernière ligne plus coûteux et aux effets indésirables plus marqués. Elle est aussi à l'origine de complications graves : septicémies, abcès ou défaillances d'organes en sont des exemples fréquents (48).

Les effets secondaires des antibiotiques eux-mêmes ne sont pas à négliger : les réactions allergiques et les troubles digestifs ou cutanés sont fréquents, et certaines réactions graves comme l'anaphylaxie peuvent survenir.

Les populations vulnérables, notamment les personnes âgées, les enfants et les immunodéprimés, sont particulièrement à risque, car leur organisme lutte plus difficilement contre les infections (47). Enfin, les milieux hospitaliers et communautaires sont des foyers majeurs de propagation de bactéries résistantes, en raison du contact rapproché entre individus et des pratiques médicales invasives (49).

2.4.5 Conséquences économiques et environnementales

2.4.5.1 Impact sur le système de santé

La résistance antimicrobienne représente également un impact économique important pour les systèmes de santé. Par exemple, aux États-Unis, le coût annuel lié à la RAM dépasse les 4,6 milliards de dollars, selon les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (31).

En plus de ces dépenses, cela entraîne le besoin urgent de développer de nouveaux antibiotiques et d'alternatives thérapeutiques. Mais ces innovations nécessitent des investissements considérables, aussi bien en recherche qu'en développement clinique, ce qui alourdit encore la charge sur les systèmes de santé.

2.4.5.2 Coûts pour les économies nationales et mondiales

Les conséquences économiques de la RAM ne se limitent pas aux coûts médicaux. Elles se traduisent également par une perte de productivité à grande échelle. Des millions de journées de travail sont perdues chaque année à cause d'infections prolongées, ce qui affecte directement la main-d'œuvre et ralentit la croissance économique (50).

La pression financière exercée sur les systèmes de santé est donc double : augmentation des dépenses liées aux traitements et diminution des ressources disponibles du fait des pertes économiques.

2.4.5.3 Effets environnementaux

L'environnement est touché également par cette crise. Les antibiotiques utilisés en médecine humaine ou vétérinaire sont souvent éliminés par l'organisme sous une forme encore active. Ils se retrouvent alors dans les eaux usées, les rivières, les nappes phréatiques ou les sols agricoles. L'étude expérimentale intitulée « *Comparative analysis of Trichuris muris surface using conventional, low vacuum, environmental and field emission scanning electron microscopy* » (Lopes Torres et al., 2013) a montré que ces rejets d'eaux usées peuvent contaminer les milieux aquatiques et créer une forte pression de sélection, favorisant le développement de bactéries résistantes (51).

Ces résidus perturbent les écosystèmes microbiens naturels, réduisent la biodiversité et encouragent l'émergence de bactéries résistantes dans l'environnement. Ce phénomène est inquiétant sur le long terme, car ces résistances peuvent ensuite atteindre l'être humain par l'eau, les sols ou l'alimentation.

3.1 Campagnes de sensibilisation

Depuis la découverte des antibiotiques en 1928, des résistances bactériennes sont progressivement apparues. C'est pourquoi il aurait toujours fallu être vigilant quant à leur usage.

Dès le début des années 2000, des actions de sensibilisation ont été mises en place. En 2002, par exemple, la campagne bien connue « Les antibiotiques, ce n'est pas automatique » a vu le jour afin d'encourager un usage plus raisonné de ces médicaments

3.1.1 « Les antibiotiques, ce n'est pas automatique », 2002

Cette campagne de sensibilisation a été lancée en 2002 et reste sans doute la plus marquante de l'histoire de la lutte contre l'antibiorésistance, notamment grâce à la phrase la plus répandue à cette époque : « Les antibiotiques, ce n'est pas automatique ».

Cette campagne de lutte a été portée par le ministre de la Santé, l'Assurance maladie et l'ANSM, avec pour principal objectif d'alerter le public sur le danger que représente le mésusage des antibiotiques.

Une étude intitulée « *Antibiotics are not automatic anymore, the French national campaign to cut antibiotic overuse* » (Huttner et Harbarth, 2009), analysant la consommation d'antibiotiques en médecine de ville entre 2002 et 2007, a montré les importants progrès apportés par cette campagne. En effet, le nombre total de prescriptions d'antibiotiques avait baissé de 26,5 % en cinq ans. Il y a eu notamment une forte diminution de l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants âgés de 6 à 15 ans, avec une réduction de 35,8 %.

La baisse des prescriptions a concerné toutes les régions de France et quasiment toutes les classes d'antibiotiques, à l'exception des quinolones.

Malheureusement, ces effets n'ont pas duré longtemps et les prescriptions ont recommencé à augmenter dès l'année 2005, revenant à un niveau similaire à celui d'avant la campagne (52).

3.1.2 « Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviennent moins forts », 2010

En 2009, près de 40 % des prescriptions d'antibiotiques étaient jugées inappropriées.

Dans cette campagne lancée par la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés, on visait à sensibiliser le public aux dangers de l'usage incorrect des antibiotiques, notamment pour lutter contre les prescriptions injustifiées observées depuis 2007. Deux maladies ont été ciblées principalement : les bronchites aiguës et les angines, deux infections pour lesquelles les antibiotiques sont souvent prescrits de manière incorrecte, notamment dans les cas d'origine virale.

Cette campagne visait surtout les parents de jeunes enfants, étant donné que ces deux maladies sont les plus répandues durant l'enfance. Il y a eu, entre autres, la distribution de kits de dépistage de diagnostic rapide.

Cette campagne s'est traduite par une baisse de 15 % de la consommation d'antibiotiques en France, entre 2009 et 2018 (54). Mais la France restait néanmoins un des plus grands consommateurs d'antibiotiques dans les années 2010 (53).

3.1.3 « Antibiotiques sont précieux, utilisons les mieux », 2018

Le gouvernement a lancé cette campagne de sensibilisation pour lutter contre l'antibiorésistance. En effet, malgré des progrès réalisés auparavant, la France restait parmi les pays les plus gros consommateurs d'antibiotiques, avec une consommation 30 % supérieure à la moyenne européenne. La poursuite des efforts en faveur du bon usage des antibiotiques restait donc nécessaire.

Selon Santé publique France, 728 tonnes d'antibiotiques destinées à la santé humaine et 471 tonnes destinées à la santé animale ont été vendues en France. En santé humaine, en 2017, 93 % des antibiotiques étaient délivrés en médecine de ville (55).

3.1.4 Concept de *One Health*, 2018-2021

Le concept *One Health* est né de l'idée que les santés humaine, animale et environnementale sont étroitement liées. Des scientifiques comme Rudolf Virchow et Calvin Schwabe ont été parmi les premiers à mettre en avant cette vision commune de la santé. Par la suite, le concept a été repris et structuré dans les années 2000 par des organisations internationales, telles que l'OMS, la FAO et l'OIE (aujourd'hui WOA), puis élargi en 2017 avec la participation du PNUE. Aujourd'hui, *One Health* encourage une collaboration entre médecins, vétérinaires et spécialistes de l'environnement pour mieux prévenir les zoonoses et lutter contre l'antibiorésistance.

Le concept de *One Health* correspond donc à un programme reliant la santé humaine, la santé animale et l'environnement, programme essentiel pour lutter contre l'antibiorésistance. Ce concept vise à promouvoir une approche globale afin de mieux comprendre et combattre les résistances aux antimicrobiens (56). Ces éléments, et notamment la communication entre les différents types de santé, permettent de limiter la diffusion au sein de l'environnement (57).

Pourquoi parlons-nous d'une seule santé ? Tout commence par la prescription d'antibiotiques, que ce soit en santé humaine par les médecins ou en santé animale par les vétérinaires. Les bactéries peuvent circuler et passer d'un homme à un autre, mais aussi d'un animal à un homme, et inversement.

L'approche « Une seule santé » ou *One Health* prend tout son sens face à l'enjeu de l'antibiorésistance. Elle repose sur une idée simple mais essentielle : la santé humaine, la santé animale et la santé de notre environnement sont profondément liées (58).

Pour faire face à ce défi mondial, il est indispensable de sortir d'une vision cloisonnée des responsabilités. La réponse doit être globale, coordonnée et construite à l'échelle de tous les acteurs concernés — médecins, vétérinaires, agriculteurs, chercheurs et décideurs publics — afin de préserver l'efficacité des antibiotiques pour les générations futures.

3.1.5 Concept de *One Health*, 2022–2026

Un plan d'action conjoint a été lancé en octobre 2022, par la FAO, l'OMS et l'OIE pour la période 2022–2026. On parle désormais de *One Health 2.0*. Ce plan va au-delà de la simple version classique limitée aux seules interactions entre humains, animaux et environnement. L'approche actuelle renforce la coopération entre les trois secteurs de santé mais elle prend aussi en considération un grand nombre d'éléments :

- le système de production alimentaire, à savoir la sécurité sanitaire des aliments, les pratiques agricoles, l'usage des antimicrobiens en élevage,
- les enjeux économiques comme les coûts de la RAM pour les systèmes de santé ou les pertes pour les filières agricoles,
- les aspects sociaux et comportementaux comme les pratiques d'automédication, la sensibilisation des populations, les inégalités d'accès aux soins,
- les politiques et la gouvernance mondiale comme les coopérations internationales,
- les régulations sur l'usage des antibiotiques, et la surveillance coordonnée.

C'est pour cela que plusieurs axes d'action ont été définis (59) :

1. Renforcer les capacités « Une seule santé » pour consolider les systèmes de santé,
2. Réduire les risques liés aux épidémies et pandémies zoonotiques émergentes et réémergentes,
3. Contrôler et éliminer les zoonoses endémiques, les maladies tropicales négligées et les maladies à transmission vectorielle,
4. Renforcer l'évaluation, la gestion et la communication des risques liés à la sécurité des aliments,
5. Freiner la pandémie silencieuse de la résistance aux antimicrobiens,
6. Intégrer l'environnement dans l'approche « Une seule santé » (60).

Ce cadre est utilisé dans plusieurs domaines clés : gestion des zoonoses, surveillance des maladies vectorielles, et lutte contre la résistance aux antimicrobiens, qui constitue un enjeu sanitaire mondial. (61).

Un écosystème sain est un système fonctionnel, caractérisé par sa diversité (62). Cependant, cet équilibre peut être menacé. Le changement climatique, certaines pratiques agricoles intensives, la pollution d'origine humaine et la mondialisation perturbent les écosystèmes. Ces perturbations augmentent les risques de circulation des agents pathogènes entre les milieux humain, animal et environnemental (63).

Malgré les avancées apportées par l'approche *One Health* 2.0, plusieurs obstacles demeurent. Le manque de financement et de ressources humaines dédiées constitue un frein majeur à la mise en œuvre effective des programmes intégrés. La coordination entre les différents secteurs et niveaux de gouvernance reste insuffisante, ce qui limite l'efficacité des actions conjointes. Par ailleurs, des résistances culturelles et politiques peuvent ralentir l'adoption de cette approche, tandis que les inégalités d'accès aux soins et aux ressources, notamment dans les pays en développement, accentuent les défis liés à la santé globale (64).

Pour surmonter ces défis, il est essentiel de renforcer les mécanismes de financement spécifiquement dédiés à *One Health* et de promouvoir la formation interdisciplinaire ainsi que la sensibilisation des parties prenantes. Le développement de politiques inclusives et adaptées aux contextes locaux est également indispensable, tout comme l'encouragement de la recherche collaborative afin de mieux comprendre les interactions entre les différents domaines de la santé. Ces actions permettront de consolider une approche intégrée et durable, renforçant la santé humaine, animale et environnementale à l'échelle mondiale (65).

3.1.6 ÉcoAntibio, 2012–2016

Ce plan est conduit par le ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. C'est le premier plan de la campagne ÉcoAntibio et qui s'étale de 2012 à 2016 dans le cadre de la réduction de la consommation d'antibiotiques chez les animaux.

L'objectif principal du plan ÉcoAntibio 1 était de réduire de 25 % la consommation d'antibiotiques en milieu vétérinaire sur 5 ans, avec un focus particulier sur les antibiotiques critiques tels que les céphalosporines de 3^e et 4^e génération ainsi que les fluoroquinolones.

Le bilan de ce plan, publié en 2017, a montré une diminution de 20,1 % de l'exposition des animaux aux antibiotiques en général, une baisse de 22,3 % de l'exposition aux fluoroquinolones et une réduction de 21,3 % concernant les céphalosporines de 3^e et 4^e génération (66, 67).

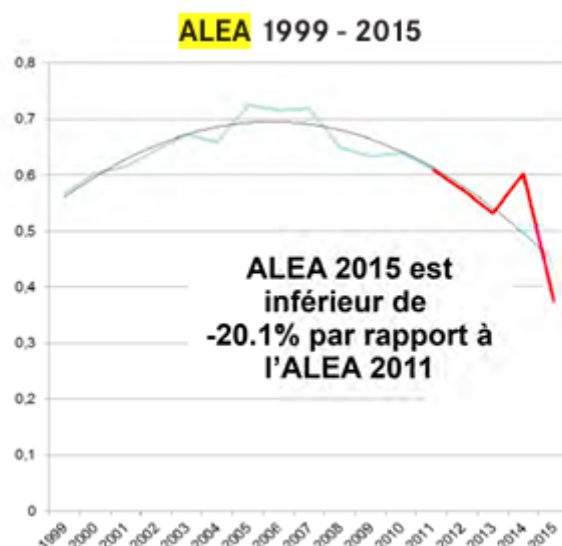


Figure 7 — Exposition animale aux antibiotiques entre 1999 et 2015

La figure 7 permet de suivre la baisse de l'exposition aux antibiotiques en santé animale. Ces données sont mesurées par l'indicateur de suivi de l'exposition des animaux aux antibiotiques, ALEA pour *Animal Level of Exposure to Antimicrobials* (68).

3.1.7 ÉcoAntibio 2, 2017–2021, « Les antibiotiques comme il faut quand il faut », 2019

Le premier plan ÉcoAntibio a été poursuivi avec un deuxième appelé ÉcoAntibio 2. C'est une campagne de sensibilisation, en particulier à destination des éleveurs d'animaux ainsi que des propriétaires d'animaux de compagnie. Elle a été lancée en 2019 par le ministre de l'Agriculture et de l'Alimentation dans le cadre du plan ÉcoAntibio 2, avec un message clé : « les antibiotiques, comme il faut, quand il faut ».

Ce plan vise à encourager un usage raisonné des antibiotiques en santé animale. L'objectif est de réduire l'exposition des animaux aux antibiotiques ainsi que de promouvoir la vaccination et le bien-être animal afin de prévenir autant que possible l'utilisation des antibiotiques (69). Ce plan vise à poursuivre les efforts et à atteindre un objectif de baisse de l'exposition aux antibiotiques de l'ordre de 50 % sur 5 ans, ainsi qu'une baisse de 90 % concernant les antibiotiques critiques, comme les céphalosporines de 3^e et 4^e génération (70, 71).

Les actions ne devraient pas s'arrêter là. Un plan ÉcoAntibio 3 s'inscrit dans la continuité des deux premiers, et s'étale de 2023 à 2028, avec comme objectif de maintenir la réduction de l'usage des antibiotiques, surtout les plus critiques. Ce troisième plan ÉcoAntibio ciblera cinq axes fondamentaux, notamment :

- prévenir l'apparition et la diffusion de résistances,
- sensibiliser et engager contre l'antibiorésistance sous la dynamique d'Une Seule Santé,
- développer la recherche et la surveillance de la résistance aux antimicrobiens,
- maintenir et améliorer un arsenal thérapeutique favorable au bon usage des antimicrobiens,
- lutter contre la résistance aux antibiotiques à l'échelle nationale et internationale (72, 73).

3.2 Approches complémentaires dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques

3.2.1 Couverture vaccinale

La vaccination occupe une place essentielle, car elle permet de réduire le nombre d'infections, qu'elles soient bactériennes ou virales, ainsi que les surinfections. Moins de cas signifie également une réduction du recours aux antibiotiques (74).

Concernant la grippe, plusieurs études ont démontré que la vaccination permet non seulement de limiter les syndromes grippaux, mais aussi de réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques. Par exemple, une étude intitulée « *Effectiveness of influenza vaccination in reducing influenza-like illness and related antibiotic prescriptions in adults from a primary care-based case-control study* » (He et al., 2022) publiée en décembre 2022 dans *Journal of Infection* montre que le fait d'être vacciné contre la grippe réduit le nombre de personnes développant des symptômes sévères. Par conséquent, elle réduit les consultations médicales et des prescriptions inutiles d'antibiotiques (75).

La vaccination contre *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), quant à elle, a permis de faire reculer significativement l'incidence de maladies telles que les pneumonies communautaires, les otites, les méningites et les bactériémies, qui nécessitent souvent un traitement antibiotique. Cette stratégie vaccinale a également contribué à une baisse notable des souches de pneumocoques résistantes aux antibiotiques (76, 77).

3.2.2 Hygiène des mains

Se laver les mains est probablement l'un des gestes les plus simples à réaliser mais aussi l'un des plus efficaces pour prévenir la diffusion des infections en milieu de soin. Dans le cadre de la stratégie nationale 2022–2025, plusieurs outils ont été mis en œuvre pour mieux apprécier et suivre cette pratique au sein des hôpitaux et des établissements médico-sociaux. L'un de ces outils est le score ICSHA, proposé par la HAS, qui permet de mesurer la consommation de solutions hydroalcooliques en la comparant avec un objectif qui sera fixé par chaque établissement. En 2023, les établissements ont atteint en moyenne 83 % de leur objectif, soit une baisse importante par rapport à l'année

précédente. Et ce mouvement à la baisse reflète un certain relâchement des pratiques après le fort impact de la crise de la Covid-19 (78).

Dans les Ephads, une autre tendance se confirme : le nombre de gestes d'hygiène des mains par résident et par jour semble baisser. Ces constats suggèrent que les efforts fournis pendant la crise de la Covid-19 ont du mal à se stabiliser. Pour mieux saisir les pratiques et les attentes des malades sur l'hygiène des mains, d'autres leviers ont été actionnés, notamment des audits ou des enquêtes. Mais des différences persistent : moins de 8 soignants sur 10 se laveraient les mains avant un soin, et seuls 42 % des patients déclarent avoir été informés à ce sujet. Autant de chiffres qui démontrent que, malgré les campagnes de communication, il y a encore du chemin à parcourir pour que ces gestes deviennent une routine. Pour progresser, il semble donc nécessaire de consolider les actions en milieu de soins, notamment via la formation continue et l'implication des patients.

3.3 Avancées grâce à l'IA

3.3.1 Définition et concepts

L'intelligence artificielle désigne l'ensemble des méthodes et technologies qui permettent à un système informatique d'accomplir des tâches qui nécessiteraient normalement une intervention humaine. Parmi ces tâches, on retrouve l'apprentissage, le raisonnement et certaines formes de créativité. Concrètement, elle regroupe plusieurs approches, allant de l'apprentissage automatique, où un programme améliore ses performances grâce aux données, au *deep learning*, qui utilise des réseaux de neurones artificiels capables de traiter des informations complexes comme des images, des textes ou des séquences génétiques.

Le Parlement européen définit l'intelligence artificielle comme : « tout outil utilisé par une machine capable de reproduire des comportements liés aux humains, tels que le raisonnement, la planification et la créativité ».

Dans la vie courante comme dans la recherche, elle trouve des applications dans de nombreux domaines très divers : en santé (diagnostic, découverte de médicaments, médecine personnalisée) comme en transport (véhicules autonomes), etc. (79)

3.3.2 La France et l'intelligence artificielle : vision et investissements

En 2025, la France lance une nouvelle étape de sa stratégie nationale sur l'intelligence artificielle. L'objectif est double : attirer des talents et des investissements, tout en soutenant la recherche et les technologies. L'IA doit aussi servir à moderniser l'administration et améliorer l'action publique. Cette troisième étape, annoncée le 6 février 2025 à l'issue d'un comité interministériel, s'inscrit dans la

continuité des initiatives engagées depuis 2017. Elle s'accompagne de grands événements, comme le Sommet pour l'action sur l'IA organisé à Paris les 10 et 11 février 2025, qui a réuni experts et décideurs du monde entier.

Un engagement financier majeur a été annoncé par le président de la République Emmanuel Macron de 109 milliards d'euros d'investissements privés dans les prochaines années, dont un projet de centre de données sur un campus dédié à l'IA et financé par les Émirats arabes unis.

Le gouvernement met aussi en avant trente projets financés par France 2030, qui utilisent l'IA dans des domaines essentiels, comme la santé, l'agriculture ou l'éducation. Tous ont un but commun : rendre le quotidien meilleur, qu'il s'agisse de mieux vivre, de mieux produire ou de mieux comprendre le monde. La France affirme ainsi sa volonté de promouvoir une IA éthique, responsable et tournée vers le bien commun. Pour le pays, cette technologie n'est pas une finalité, mais un outil au service de la société et de ses valeurs (80). L'objectif est de donner un sens à l'intelligence artificielle et de faire de la France un champion mondial de l'IA.

Pour soutenir le développement de l'intelligence artificielle, la France a prévu 2,5 milliards d'euros dans le cadre de France 2030. Ce budget doit aider l'écosystème national à se renforcer, à se positionner sur des marchés d'avenir et à diffuser l'usage de l'IA dans l'économie. À cela s'ajoutent de grands investissements privés en France, ainsi que des financements européens.

Au total, on retrouve 2,5 milliards d'euros dédiés apportés par France 2030, 109 milliards d'euros investis par des entreprises privées en France dans les prochaines années, et 200 milliards d'euros engagés par la Commission européenne grâce au programme « InvestAI ». L'ambition est de combiner formation, recherche et innovation pour faire émerger en France et en Europe des pôles d'excellence capables de s'imposer au niveau mondial. Ces initiatives doivent avoir un fort impact sur l'économie et renforcer la compétitivité du territoire.

En 2023, lors du salon Viva Technology à Paris, le président Emmanuel Macron a annoncé un plan de soutien supplémentaire pour les acteurs de l'IA, financé par France 2030. Parmi les mesures, le programme « IA-cluster », doté de 500 millions d'euros, vise à consolider des centres de formation et de recherche de haut niveau et à en faire de véritables champions européens et internationaux.

3.3.3 Dans le domaine de la santé

3.3.3.1 *Détection et prévention d'infections*

L'IA permet d'améliorer la détection précoce des infections en exploitant des algorithmes capables d'analyser les symptômes et l'historique médical des patients. Cela offre aux professionnels de santé

un soutien pour choisir des traitements antibiotiques plus adaptés, réduisant ainsi les prescriptions inutiles.

L'étude « *Artificial intelligence in hospital infection prevention: an integrative review* » menée par El Arab et al. (2025) synthétise les résultats de 42 recherches sur l'utilisation de l'IA pour prévenir, détecter et gérer les infections associées aux soins. Les auteurs montrent que les modèles d'apprentissage automatique et d'apprentissage profond permettent une détection plus précise des infections nosocomiales, avec des scores élevés de sensibilité et de spécificité, notamment pour les infections du site opératoire et urinaires.

L'intégration de ces modèles aux dossiers médicaux électroniques favorise la surveillance en temps réel et des interventions rapides. L'IA contribue également à la gestion optimale des antimicrobiens en anticipant l'émergence de bactéries multirésistantes et en limitant l'usage inutile d'antibiotiques. Les auteurs soulignent cependant que l'adoption généralisée reste freinée par des coûts élevés, le besoin de formation et l'adaptation aux flux de travail hospitaliers. Ils recommandent la validation multicentrique des modèles, l'utilisation de cadres d'IA évolutifs et des collaborations interdisciplinaires pour garantir une mise en œuvre efficace et sûre. L'étude conclut que l'IA constitue un outil prometteur pour améliorer la sécurité des patients et la qualité des soins en prévention des infections nosocomiales (81).

3.3.3.2 Optimisation de la prescription d'antibiotiques

L'étude intitulée « *Retrospective validation study of a machine learning-based software for empirical and organism-targeted antibiotic therapy selection* », menée par Maria Isabel Tejada et al (2024), a évalué l'efficacité d'un logiciel basé sur l'apprentissage automatique, nommé iAST, pour optimiser la prescription d'antibiotiques. Cette étude rétrospective a été réalisée dans un hôpital espagnol regroupant 12 établissements et a inclus 325 patients hospitalisés présentant des infections aiguës. Le modèle iAST a été entraîné à partir de 27 531 antibiogrammes historiques afin de proposer des recommandations pratiques et ciblées aux données microbiologiques des patients.

Les résultats ont montré que les trois premières recommandations du logiciel étaient non inférieures aux prescriptions des médecins. Les taux de succès respectifs étaient de 91,06 %, 90,63 % et 91,06 %, contre 68,93 % pour les prescriptions des médecins. Pour les traitements ciblés, les taux de succès étaient de 97,83 %, 94,09 % et 91,30 %, contre 84,16 % pour les prescriptions traditionnelles.

De plus, le logiciel a montré une tendance à recommander davantage d'antibiotiques du groupe première ligne et moins du groupe qui sont à risque, contribuant ainsi à une meilleure gestion des antibiotiques et à la réduction des prescriptions inappropriées.

Cette étude démontre que l'IA peut constituer un outil précieux pour guider et sélectionner efficacement les antibiotiques, améliorer l'adéquation thérapeutique et soutenir la lutte contre la résistance antimicrobienne (82).

3.3.4 Les techniques d'apprentissage automatique pour concevoir de nouveaux antibiotiques

3.3.4.1 *Machine Learning et Deep Learning dans le développement des antibiotiques*

L'intelligence artificielle, et plus particulièrement le *Machine Learning* et le *Deep Learning*, joue aujourd'hui un rôle important dans la recherche de nouveaux antibiotiques. Le *Machine Learning* permet aux ordinateurs d'apprendre à partir d'un grand nombre de données médicales, biologiques ou chimiques. Grâce à cela, il devient possible d'identifier rapidement quelles molécules peuvent tuer une bactérie, de prévoir leur efficacité et d'éviter des combinaisons d'antibiotiques susceptibles d'entraîner une résistance.

Le *Deep Learning* va encore plus loin. Il utilise des réseaux neuronaux, un peu comme un cerveau artificiel, capables d'analyser des données très complexes. Cela permet, par exemple, de prédire la forme en trois dimensions des protéines bactériennes et de comprendre comment un antibiotique peut s'y fixer. Le DL permet également de tester virtuellement des millions de molécules en très peu de temps, ce qui réduit considérablement les délais et les coûts de la recherche.

Le ML et le DL sont les deux principales techniques d'intelligence artificielle utilisées aujourd'hui, mais la distinction entre IA, ML et DL peut parfois prêter à confusion. L'intelligence artificielle est un ensemble d'algorithmes et de méthodes visant à imiter certaines fonctions de l'intelligence humaine. Le ML est une catégorie de l'IA qui consiste à alimenter un ordinateur en données et à lui permettre d'apprendre à réaliser une tâche sans programmation explicite.

Et le DL est une sous-catégorie du ML inspirée du fonctionnement des neurones du cerveau humain. Un réseau neuronal artificiel est composé de plusieurs couches, à travers lesquelles les données sont traitées. Cette structure permet à la machine d'approfondir son apprentissage, en identifiant des relations complexes et en ajustant les données d'entrée pour obtenir les meilleurs résultats.

3.3.4.2 *Réseaux neuronaux et composés antimicrobiens*

Les réseaux neuronaux sont une technique d'intelligence artificielle qui imite, d'une certaine façon, le fonctionnement du cerveau humain. Ils apprennent à repérer des liens et des schémas dans de grandes quantités de données. Dans le domaine de la santé, et plus particulièrement dans la lutte contre les bactéries résistantes, ils sont utilisés pour trouver de nouveaux médicaments capables de tuer ou de bloquer ces microbes.

Concrètement, les chercheurs donnent au réseau neuronal des milliers d'exemples de molécules connues : certaines qui fonctionnent bien contre des bactéries, d'autres qui n'ont aucun effet. Avec ce savoir, le réseau devient capable de prédire si une nouvelle molécule, encore jamais testée, a des chances d'être efficace. Cette méthode permet de gagner énormément de temps, car au lieu de tester chaque molécule une par une dans un laboratoire, l'ordinateur fait une première sélection et élimine celles qui n'ont que très peu de chances de marcher.

L'intérêt de ces réseaux est donc énorme : ils aident à découvrir plus vite de nouvelles molécules, ils permettent de réduire les coûts de recherche, ils améliorent les chances de trouver des traitements efficaces contre les bactéries multirésistantes. Cependant, il faut rappeler que l'ordinateur ne remplace pas les chercheurs : les prédictions doivent toujours être confirmées en laboratoire puis dans des essais cliniques. Les réseaux neuronaux sont donc un outil d'aide qui complète le travail scientifique, mais ne le remplace pas (83).

3.3.5 Découverte de nouveaux antibiotiques

3.3.5.1 Découverte d'un antibiotique puissant grâce à l'intelligence artificielle

Avec l'appauvrissement des médicaments pour lutter contre les infections bactériennes, l'IA est vue comme une technologie d'avenir pour identifier et concevoir de nouveaux antibiotiques. En 2022, des scientifiques du MIT et de l'université McMaster ont employé un modèle d'apprentissage automatique ML pour repérer l'halicine, médicament efficace contre l'*Acinetobacter baumannii*, une bactérie nosocomiale résistante à de nombreux traitements des infections (86).

Les chercheurs ont nourri l'algorithme avec les données de près de 7 500 composés chimiques dont on savait s'ils étaient capables de faire obstacle à la croissance de *A.baumannii*. Il a ensuite scanné une immense base de données de plus de 6 600 molécules inconnues avant de sélectionner en moins de deux heures plusieurs centaines de composés prometteurs. Neuf d'entre eux se sont révélés dotés d'une activité d'antibiotique, à commencer par l'abaucine, un composé à spectre étroit actif uniquement contre *A.baumannii* (87).

Cette spécificité représente un avantage important, car elle limite les risques d'émergence rapide de résistances et protège la flore bactérienne bénéfique du microbiote intestinal, réduisant ainsi le risque d'infections secondaires. Des tests sur modèles murins ont confirmé l'efficacité de l'abaucine pour traiter des infections cutanées à *A.baumannii*. Le mécanisme d'action de ce composé semble cibler la protéine LolE, impliquée dans le trafic de lipoprotéines, un processus clé pour la survie des bactéries Gram négatif.

La sélectivité de l'abaucine pourrait s'expliquer par des différences subtiles dans le trafic de lipoprotéines chez *A.baumannii* par rapport à d'autres bactéries Gram négatif, ce qui justifie son activité ciblée (88, 83).

Cette découverte démontre que l'IA peut aider à identifier plus rapidement des molécules capables de tuer des bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques. Des recherches sont en cours pour améliorer cet agent actif contre des espèces résistantes comme *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonase aeruginosa*.

3.3.5.2 Génération de peptide antimicrobien grâce à l'IA

Les peptides antimicrobiens sont de petites protéines naturellement produites par les humains, les animaux, les plantes ou même certaines bactéries. Leur rôle est de défendre l'organisme contre les microbes en détruisant leur membrane ou en bloquant leur croissance. Ils sont considérés comme une piste prometteuse pour remplacer ou compléter les antibiotiques classiques, surtout face au problème grandissant de la résistance bactérienne.

Le grand défi avec les peptides antimicrobiens est que leur découverte et leur mise au point sont longues et coûteuses. Il existe une infinité de combinaisons possibles d'acides aminés, et tester chacune d'elles en laboratoire est presque impossible. C'est ici que l'IA devient un outil très précieux.

En juillet 2024, des scientifiques ont annoncé AMP-Designer, une intelligence artificielle permettant de créer de nouveaux peptides antimicrobiens en un temps record. En seulement 11 jours, 18 peptides thérapeutiques ont été imaginés par la machine, dont certains se sont révélés efficaces contre des bactéries Gram-négatives résistantes.

De la génération des candidats à leur validation in vivo, il n'aura fallu que 48 jours. Le modèle ouvre une voie pour concevoir des thérapies sélectives, rapides et flexibles, même en l'absence de grandes bases des données (89, 90, 91).

Des études récentes ont montré que l'IA pouvait concevoir des peptides entièrement nouveaux, avec une activité élevée contre des bactéries résistantes comme *E. coli* ou *Staphylococcus aureus*. Par exemple, des modèles d'apprentissage profond ont permis de sélectionner quelques dizaines de candidats parmi des millions de possibilités, ce qui a considérablement réduit le temps de recherche. Certains de ces peptides générés par IA se sont montrés efficaces en laboratoire, confirmant que cette approche est prometteuse (84).

3.4 Rôle du pharmacien à l'officine

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans la lutte contre l'antibiorésistance, notamment en menant des actions de prévention, d'information et de sensibilisation sur l'utilisation responsable des antibiotiques. À ce titre, il peut aider à réduire la transmission des infections en proposant par exemple des conseils d'hygiène de vie.

Il est également acteur de santé auprès du grand public, en expliquant par exemple que les antibiotiques ne sont pas efficaces sur les virus. Il oriente le patient sur la nécessité de prendre un traitement symptomatique dans ce cas, ce qui permet d'éviter des demandes ou des prescriptions non justifiées.

Par ailleurs, il s'assure que les antibiotiques prescrits sont adaptés à chaque patient et rappelle les consignes de bonne utilisation, comme le fait de prendre son traitement jusqu'au bout. Équipé d'outils tels qu'Antibioclic, le pharmacien peut consulter des recommandations actualisées lui permettant de bien prendre en charge ses patients tout en préservant l'efficacité des antibiotiques. En France, l'essentiel des antibiotiques délivrés sur prescription est remis au patient en pharmacie, ce qui fait des officines un acteur de premier plan dans la lutte contre l'antibiorésistance. Les pharmaciens ont un rôle clé à jouer dans l'utilisation responsable de ces médicaments. Il ne suffit pas de renforcer ce qui est déjà fait, cela nécessite aussi de développer de nouvelles compétences.

3.4.1 Sécurisation de la délivrance

Le rôle du pharmacien est de sécuriser la dispensation des antibiotiques. Étant donné que ces médicaments sont à prescription obligatoire, il est nécessaire de contrôler l'ordonnance avant de les délivrer. Ce contrôle porte non seulement sur la conformité réglementaire (informations sur le prescripteur, durée de traitement, etc.) mais aussi sur le bien-fondé de la prescription (posologie, contre-indications, interactions, etc.). En cas d'erreur ou de doute, le pharmacien doit contacter le médecin et apporter des modifications au traitement, le cas échéant (92).

3.4.2 Éducation et sensibilisation du patient

Le pharmacien a également un rôle important à jouer en sensibilisant le patient à la bonne utilisation des antibiotiques : il ne faut pas se limiter à la délivrance des médicaments, mais s'assurer que le patient comprend l'importance d'une utilisation correcte des antibiotiques. Il faut insister sur le fait qu'il est très important de respecter la durée du traitement jusqu'aux dernières prises prescrites, même si les symptômes s'améliorent rapidement, afin d'éviter la sélection de bactéries résistantes et la propagation des résistances.

Le pharmacien participe à des actions de sensibilisation plus larges, telles que des campagnes d'information dans les pharmacies ou dans la communauté, contribuant à améliorer les connaissances générales sur la résistance aux antibiotiques. Ces interventions éducatives permettent non seulement de responsabiliser le patient, mais aussi de prévenir l'automédication et le recours abusif aux antibiotiques, facteurs majeurs de développement de résistances (93).

3.4.3 Recyclage des médicaments non consommés

Autre implication du pharmacien : tenter de freiner l'automédication en incitant les patients à ramener les antibiotiques non utilisés à leur pharmacie, et en les recueillant en vue de les acheminer ensuite vers des structures telles que Cyclamed, afin de les faire recycler et ainsi limiter l'impact sur l'environnement des résidus médicamenteux, ce qui est devenu l'un des enjeux majeurs dans la lutte contre l'antibiorésistance (94, 95).

3.4.4 Utilisation des TROD et Dispensations Particulières

Pour faire bon usage des antibiotiques, il est important de s'assurer que l'on prescrit ces médicaments à bon usage. En conséquence, des examens de biologie médicale peuvent orienter précisément vers le pathogène responsable. Néanmoins, ces examens sont parfois longs et peuvent ne pas être compatibles avec l'urgence de la prise en charge du patient. Dès lors, des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) ont vu le jour pour certaines infections, permettant une prescription appropriée des antibiotiques, notamment en différenciant les infections bactériennes des infections virales.

3.4.5 Dispensation sous protocole

La dispensation sous protocole, ouverte par la loi Santé de 2019 et définie par l'arrêté du 5 mai 2021, permet au pharmacien de délivrer certains médicaments sans ordonnance, pour le traitement de pathologies bénignes. Il existe aujourd'hui deux pathologies concernées : la pollakiurie et les brûlures mictionnelles non fébriles chez la femme, et également l'odynophagie (mal de gorge) pour peu qu'un TROD soit réalisé (96).

CONCLUSION

L'antibiorésistance constitue aujourd'hui l'un des défis majeurs de santé publique à l'échelle mondiale. La surconsommation et la généralisation de l'usage des antibiotiques, que ce soit en médecine humaine ou dans les systèmes d'élevage intensif, ont contribué à l'émergence et à la diffusion rapide de bactéries multirésistantes, réduisant considérablement l'efficacité des traitements. Les conséquences de ce phénomène sont multiples : augmentation de la mortalité, allongement de la durée des hospitalisations, hausse des coûts économiques et déstabilisation des écosystèmes. L'environnement joue également un rôle central dans cette dynamique, servant de réservoir et de vecteur aux gènes de résistance.

Face à cette menace croissante, des actions coordonnées s'imposent. La prévention, l'optimisation des prescriptions, la surveillance épidémiologique et l'amélioration des pratiques en élevage sont essentielles pour ralentir la progression de la résistance. Dans ce contexte, l'approche *One Health* s'impose comme une stratégie incontournable, en intégrant de manière globale la santé humaine, animale et environnementale. Par ailleurs, les avancées récentes en intelligence artificielle ouvrent de nouvelles perspectives : identification de molécules prometteuses, optimisation de la prescription et détection précoce des résistances. Ces innovations doivent être encouragées et intégrées aux stratégies de lutte. Ainsi, la lutte contre l'antibiorésistance ne pourra être efficace que si elle repose sur une mobilisation collective, un usage raisonné des antibiotiques et un investissement continu dans la recherche. Préserver l'efficacité de ces médicaments essentiels constitue une responsabilité partagée, afin de garantir aux générations futures des outils thérapeutiques encore efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics : past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* oct 2019;51:72-80.
2. L'antibiorésistance tue : 1,27 million de morts dans le monde en 2019 - AlloDocteurs [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.allodocteurs.fr/lantibioresistance-tue-127-million-de-morts-dans-le-monde-en-2019-32342.html>
3. Un rapport met en avant une progression de la résistance aux antibiotiques dans les infections bactériennes chez l'être humain et la nécessité de disposer de données plus solides [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/09-12-2022-report-signals-increasing-resistance-to-antibiotics-in-bacterial-infections-in-humans-and-need-for-better-data>
4. L'OMS publie un rapport sur les avancées dans la mise au point de médicaments antibactériens [Internet]. [cité 4 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/14-06-2024-who-releases-report-on-state-of-development-of-antibacterials>
5. VIDAL [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Les antibiotiques. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques.html>
6. fiches_familles_ATB.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur : https://extradoc-maj.univ-nantes.fr/pluginfile.php/112061/mod_resource/content/12/res/fiches_familles_ATB.pdf
7. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Revue générale des médicaments antibactériens - Maladies infectieuses. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bactéries-et-médicaments-antibactériens/revue-générale-des-médicaments-antibactériens>
8. Consommation d'antibiotiques et lutte contre l'antibiorésistance : l'état des lieux 2024 [Internet]. 2024 [cité 19 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haut-rhin/pharmacien/actualites/consommation-d-antibiotiques-et-lutte-contre-l-antibioresistance-l-etat-des-lieux-2024>
9. Résistance aux antibiotiques : symptômes, traitement, prévention - Institut Pasteur [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
10. ChapElAin L. L'antibiorésistance, une menace de premier plan. *Actual Pharm.* 1 juin 2023 ; 62(627) : 23-6.
11. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international

- expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 1 mars 2012 ; 18(3) : 268-81.
12. SPF. Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Numéro thématique. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/bacteries-multiresistantes-dans-les-hopitaux-francais-des-premiers-indicateurs-au-reseau-d-alerte-d-investigation-et-de-surveillance...>
 13. CDC. Tuberculosis (TB). 2025 [cité 10 juin 2025]. About Drug-Resistant Tuberculosis Disease. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/tb/about/drug-resistant.html>
 14. Rex J. Categories of resistance: MDR, XDR, PDR, UDR, and (new!) DTR [Internet]. AMR.Solutions. 2019 [cité 10 juin 2025]. Disponible sur : <https://amr.solutions/2019/01/13/categories-of-resistance-mdr-xdr-pdr-udr-and-new-dtr/>
 15. Chen L. Notes from the Field: Pan-Resistant New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* — Washoe County, Nevada, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2017 [cité 10 juin 2025];66. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6601a7.htm>
 16. Géodes - Santé publique France [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur : <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=home>
 17. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022 [Internet]. 2023 [cité 19 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022>
 18. Klein EY, Impalli I, Poleon S, Denoel P, Cipriano M, Van Boeckel TP, et al. Global trends in antibiotic consumption during 2016-2023 and future projections through 2030. Proc Natl Acad Sci U S A. 3 déc 2024;121(49):e2411919121.
 19. Afekouh H, Baune P, Abbas R, De Falvelly D, Guermah F, Haber N. Antibiotic prescription evaluation in the rehabilitation ward of a geriatric hospital. Med Mal Infect. 2015 ; 45(11-12) : 427-35.
 20. Al Kady C, Moussally K, Chreif W, Farra A, Caluwaerts S, Wertheim H, et al. Overuse of antibiotics for urinary tract infections in pregnant refugees, Lebanon. Bull World Health Organ. 1 juin 2024 ; 102(6) : 389-99.
 21. Li Q, Zhou Q, Florez ID, Mathew JL, Shang L, Zhang G, et al. Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 1 déc 2022;176(12):1199-207.
 22. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Choix et durées d'antibiothérapies préconisées dans les infections bactériennes courantes. Disponible sur :

- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapies-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes
23. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 7 sept 2025]. Plans de surveillance et de contrôle. Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-contrôle>
 24. CNOP [Internet]. [cité 7 sept 2025]. Déclaration des dispensations d'antimicrobiens à usage vétérinaire dans Calypso : une obligation du pharmacien d'officine. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/declaration-des-dispensations-d-antimicrobiens-a-usage-veterinaire-dans-calypso-une-obligation-du-pharmacien-d-officine> .
 25. Surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens vétérinaires (ESVAC) : 2009 - 2023 | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2010 [cité 19 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/antimicrobial-resistance-veterinary-medicine/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-2009-2023>
 26. Redman-White CJ, Moran D, Peters AR, Muwonge A. A review of the predictors of antimicrobial use and resistance in European food animal production. *Front Antibiot.* 4 août 2023 ; 2:1209552.
 27. Alliance pour sauver nos antibiotiques | Publication des dernières données sur les ventes d'antibiotiques à la ferme en Europe [Internet]. [cité 9 sept 2025]. Disponible sur : <https://www.saveourantibiotics.org/news/news/latest-european-farm-antibiotic-sales-data-published/> .
 28. Exposition des veaux de boucherie aux antibiotiques | Bulletin épidémiologique [Internet]. [cité 10 sept 2025]. Disponible sur : <https://mag.anses.fr/fr/node/1580> .
 29. Le rôle de l'environnement (eau, air, sol) dans l'émergence et la dissémination de l'antibiorésistance : une perspective « Une seule santé » [Internet]. [cité 10 sept 2025]. Disponible sur : <https://www.mdpi.com/2079-6382/14/8/764> .
 30. Comment l'antibiorésistance se propage-t-elle ? [Internet]. [cité 10 sept 2025]. Disponible sur : <https://www.bag.admin.ch/fr/comment-lantibioresistance-se-propage-t-elle>
 31. Résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 12 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
 32. Verraes C, Van Boxtael S, Van Meervenne E, Van Coillie E, Butaye P, Catry B, et al. Antimicrobial Resistance in the Food Chain: A Review. *Int J Environ Res Public Health.* juill 2013 ; 10(7) : 2643-69.
 33. Haenni M, Dagot C, Chesneau O, Bibbal D, Labanowski J, Vialette M, et al. Environmental contamination in a high-income country (France) by antibiotics, antibiotic-resistant bacteria, and antibiotic resistance genes: Status and possible causes. *Environ Int.* 15 janv 2022;159:107047.

34. EAUX2016SA0252Ra.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0252Ra.pdf>
35. Kim H, Kim M, Kim S, Lee YM, Shin SC. Characterization of antimicrobial resistance genes and virulence factor genes in an Arctic permafrost region revealed by metagenomics. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 1 févr 2022;294:118634.
36. Ren Z, Zhang C, Li X, Luo W. Thermokarst lakes are hotspots of antibiotic resistance genes in permafrost regions on the Qinghai-Tibet Plateau. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 1 mars 2024 ; 344:123334.
37. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 11 sept 2025]. *Escherichia coli entérohémorragiques (ECEH)*. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/escherichia-coli>
38. Xu Y, Li H, Shi R, Lv J, Li B, Yang F, et al. Antibiotic resistance genes in different animal manures and their derived organic fertilizer. *Environ Sci Eur*. 22 juill 2020;32(1):102.
39. Van den Meersche T, Rasschaert G, Haesebrouck F, Van Coillie E, Herman L, Van Weyenberg S, et al. Presence and fate of antibiotic residues, antibiotic resistance genes and zoonotic bacteria during biological swine manure treatment. *Ecotoxicol Environ Saf*. 15 juill 2019;175:29-38.
40. news-36530-contamination-environnement-antibioresistance-bacterie-anses.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-36530-contamination-environnement-antibioresistance-bacterie-anses.pdf> .
41. O'Flaherty E, Solimini A, Pantanella F, Cummins E. The potential human exposure to antibiotic resistant-*Escherichia coli* through recreational water. *Sci Total Environ*. 10 févr 2019;650(Pt 1):786-95.
42. Zhou X, Wang J, Lu C, Liao Q, Gudda FO, Ling W. Antibiotics in animal manure and manure-based fertilizers: Occurrence and ecological risk assessment. *Chemosphere*. sept 2020 ; 255:127006.
43. Homeier-Bachmann T, Heiden SE, Lübcke PK, Bachmann L, Bohnert JA, Zimmermann D, et al. Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Wastewater of Abattoirs. *Antibiot Basel Switz*. 12 mai 2021 ; 10(5) : 568.
44. Foyle L, Burnett M, Creaser A, Hens R, Keough J, Madin L, et al. Prevalence and distribution of antimicrobial resistance in effluent wastewater from animal slaughter facilities: A systematic review. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 1 févr 2023;318:120848.
45. Antimicrobial resistance [Internet]. [cité 3 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
46. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 févr 2022;399(10325):629-55.

47. Horigian VE, Anderson AR, Szapocznik J. Family-Based Treatments for Adolescent Substance Use. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* oct 2016;25(4):603-28.
48. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019 nov [cité 12 juin 2025]. Disponible sur : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>
49. Monto AS, Petrie JG. Improving Influenza Vaccine Effectiveness: Ways to Begin Solving the Problem. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 30 oct 2019;69(10):1824-6.
50. Drug-resistant infections : a threat to our economic future (Vol. 2 of 2) : final report [Internet]. [cité 12 juin 2025]. Disponible sur : <https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail/323311493396993758/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>
51. Lopes Torres EJ, de Souza W, Miranda K. Comparative analysis of *Trichuris muris* surface using conventional, low vacuum, environmental and field emission scanning electron microscopy. *Vet Parasitol.* 23 sept 2013 ; 196(3-4) : 409-16.
52. Huttner B, Harbarth S. « Antibiotics are not automatic anymore »--the French national campaign to cut antibiotic overuse. *PLoS Med.* 2 juin 2009 ; 6(6) : e1000080.
53. Antibiotiques : utilisés à tort ils deviendront moins forts | Le Guide Santé [Internet]. 2010 [cité 25 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.le-guide-sante.org/actualites/medicaments/antibiotiques-recommandations-effets-secondaire> .
54. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2018 [Internet]. [cité 25 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2019/consommation-d-antibiotiques-et-antibiorésistance-en-france-en-2018>
55. europe1.fr [Internet]. 2018 [cité 25 mai 2025]. « Ils sont précieux, utilisons-les mieux » : le gouvernement lance une nouvelle campagne sur les antibiotiques. Disponible sur : <https://www.europe1.fr/sante/ils-sont-precieux-utilisons-les-mieux-le-gouvernement-lance-une-nouvelle-campagne-sur-les-antibiotiques-3800156>
56. Sinclair JR. Importance of a One Health approach in advancing global health security and the Sustainable Development Goals. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* mai 2019 ; 38(1) : 145-54.
57. Aslam B, Khurshid M, Arshad MI, Muzammil S, Rasool M, Yasmeen N, et al. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 ; 11:771510.
58. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance : a One Health Perspective. *Microbiol Spectr.* mars 2018;6(2).
59. OneHealth [Internet]. [cité 12 sept 2025]. One Health Joint Plan of Action. Disponible sur : <https://www.fao.org/one-health/resources/publications/joint-plan-of-action/en/> .

60. One Health Joint Plan of Action, 2022–2026 [Internet]. FAO ; UNEP; WHO; World Organisation for Animal Health (WOAH) (founded as OIE); 2022 [cité 12 sept 2025]. Disponible sur : <http://www.fao.org/documents/card/en/c/cc2289en>
61. Giraudoux P. La santé des écosystèmes : quelle définition ? Bull Académie Vét Fr. 2022 ; 175:120-39.
62. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP) [Internet]. [cité 12 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/groups/one-health-high-level-expert-panel>
63. Vroh JBB, Seck I. La mise en œuvre du concept One Health est-elle une réalité en Afrique ? Santé Publique. 12 août 2016 ; 28(3) : 283-5.
64. Vroh JBB, Seck I. La mise en œuvre du concept One Health est-elle une réalité en Afrique ? Santé Publique. 12 août 2016 ; 28(3) : 283-5.
65. One health [Internet]. [cité 12 sept 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/health-topics/one-health>
66. ANMV-Ra-Antibiotiques2019.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2019.pdf> .
67. synthese-ecoantibio.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/synthese-ecoantibio.pdf> .
68. synthese-ecoantibio.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/synthese-ecoantibio.pdf> .
69. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 25 mai 2025]. « Les antibiotiques, comme il faut, quand il faut » : une campagne de sensibilisation pour réduire l'usage des antibiotiques. Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/les-antibios-comme-il-faut-quand-il-faut-une-campagne-de-sensibilisation-pour-reduire-lusage-des>
70. Les antibiotiques, une pratique bien moins automatique [Internet]. 2024 [cité 25 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.avenir-agricole-ardeche.fr/articles/16/05/2024/Les-antibiotiques-une-pratique-bien-moins-automatique-93736/> .
71. Laugier C. Inspectrice générale de santé publique vétérinaire.
72. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 25 mai 2025]. Le plan Écoantibio 3 (2023-2028). Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-3-2023-2028>
73. file : ///C : /Users/Admin/Downloads/2311_PlanEcoantibio3_BRO_V8_0%20(1).pdf. In.
74. Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y, Datta S, Nissen M, Tambyah PA, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. janv 2020;90:188-96.

75. He WQ, Gianacas C, Muscatello DJ, Newall AT, McIntyre P, Cheng AC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in reducing influenza-like illness and related antibiotic prescriptions in adults from a primary care-based case-control study. *J Infect.* déc 2022;85(6):660-5.
76. Fritzell B. Rôle de la vaccination sur les infections invasives à pneumocoque. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 févr 2005 ; 18(1) : 20-7.
77. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 8 juin 2025]. Le vaccin contre les infections à pneumocoques. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/vaccins/vaccin-pneumocoques.html>
78. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 juin 2025]. IQSS 2024 - Consommation des solutions hydroalcooliques (ICSHA) : campagne de recueil de l'indicateur de qualité et de sécurité des soins. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2022303/fr/iqss-2024-consommation-des-solutions-hydroalcooliques-icsha-campagne-de-recueil-de-l-indicateur-de-qualite-et-de-securite-des-soins
79. enseignementsup-recherche.gouv.fr [Internet]. [cité 14 sept 2025]. Intelligence artificielle (IA) : de quoi parle-t-on ? Disponible sur : <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/intelligence-artificielle-de-quoi-parle-t-91190>
80. info.gouv.fr [Internet]. [cité 14 sept 2025]. IA : 30 projets concrets au service du quotidien. Disponible sur : <https://www.info.gouv.fr/actualite/ia-30-projets-concrets-au-service-du-quotidien>
81. El Arab RA, Almoosa Z, Alkhunaizi M, Abuadas FH, Somerville J. Artificial intelligence in hospital infection prevention: an integrative review. *Front Public Health.* 2 avr 2025;13:1547450.
82. Tejeda MI, Fernández J, Valledor P, Almirall C, Barberán J, Romero-Brufau S. Retrospective validation study of a machine learning-based software for empirical and organism-targeted antibiotic therapy selection. *Antimicrob Agents Chemother.* 68(10):e00777-24.
83. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell.* 20 févr 2020;180(4):688-702.e13.
84. Porto WF, Irazazabal L, Alves ESF, Ribeiro SM, Matos CO, Pires ÁS, et al. In silico optimization of a guava antimicrobial peptide enables combinatorial exploration for peptide design. *Nat Commun.* 16 avr 2018;9(1):1490.
85. Shelke YP, Badge AK, Bankar NJ. Applications of Artificial Intelligence in Microbial Diagnosis. *Cureus.* 15(11):e49366.
86. MIT News | Massachusetts Institute of Technology [Internet]. 2023 [cité 8 juin 2025]. Using AI, MIT researchers identify a new class of antibiotic candidates. Disponible sur : <https://news.mit.edu/2023/using-ai-mit-researchers-identify-antibiotic-candidates-1220>

87. Liu G, Catacutan DB, Rathod K, Swanson K, Jin W, Mohammed JC, et al. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nat Chem Biol*. nov 2023;19(11):1342-50.
88. Mirzadegan T, Diehl F, Ebi B, Bhakta S, Polsky I, McCarley D, et al. Identification of the Binding Site for a Novel Class of CCR2b Chemokine Receptor Antagonists: BINDING TO A COMMON CHEMOKINE RECEPTOR MOTIF WITHIN THE HELICAL BUNDLE *. *J Biol Chem*. 18 août 2000 ; 275(33) : 25562-71.
89. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 févr 2022;399(10325):629-55.
90. Lyu Z, Yang P, Lei J, Zhao J. Biological Function of Antimicrobial Peptides on Suppressing Pathogens and Improving Host Immunity. *Antibiot Basel Switz*. 10 juin 2023 ; 12(6) : 1037.
91. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis - The Lancet [Internet]. [cité 8 juin 2025]. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext?uid=7a06dafa-b036-b649-db43-73fd5692a143](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext?uid=7a06dafa-b036-b649-db43-73fd5692a143)
92. calameo.com [Internet]. [cité 6 juin 2025]. Code de déontologie. Disponible sur : <https://www.calameo.com/read/0024493953009f087bf17>
93. Actualité - Recommandations pour le bon usage des antibiotiques - ANSM [Internet]. [cité 12 sept 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/recommandations-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>
94. L'implication des pharmaciens dans la sensibilisation du grand public aux MNU - Cyclamed [Internet]. 2022 [cité 6 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/limplication-des-pharmaciens-dans-la-sensibilisation-du-grand-public-aux-mnu/>
95. Tout savoir sur comment bien trier son armoire à pharmacie [Internet]. 2024 [cité 6 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.cyclamed.org/comment-trier/>
96. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 6 juin 2025]. Textes de référence. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/professionnels-de-sante/article/textes-de-reference>

ANNEXES

1) Liste des antibiotiques critiques disponible en France



Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral ET en établissements de santé
- Comité des référentiels de la SPILF –
Janvier 2022

Réponse à la saisine DGS D. 21-006497 (Annexe 1)

I. Introduction :

Le bon usage des antibiotiques (ATB) repose entre-autre sur une utilisation rationnelle des ATB disponibles. Cette utilisation doit tenir compte des capacités de sélection de résistances bactériennes.

Dans cet objectif l'OMS a publié une liste des ATB essentiels assortie d'une évaluation tenant compte de leur impact écologique (catégorisation AWaRe de l'OMS) (1, 2).

Cette liste a été adaptée au contexte local au Royaume-Uni, par Public Health England (3).

En France une liste des « antibiotiques critiques » avait été élaborée en 2013, puis mise à jour en 2015 (4) par l'ANSM.

L'objet de la saisine de la DGS est une actualisation de cette liste par la SPILF.

II. Méthode :

Ce travail a été réalisé par le groupe des recommandations de la SPILF. Ce groupe est organisé de façon multidisciplinaire : infectiologues, microbiologistes, réanimateurs et pédiatres (cf Annexe 2)

Nous avons utilisé la liste de l'OMS (1) croisée avec la liste des antibiotiques disponibles en France, d'après le répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM (5).

Nous avons défini une liste des ATB autorisés à la prescription en médecine libérale hors établissement de santé et une liste des ATB prescrits en établissement de santé.

A l'intérieur de chacune de ces listes nous avons défini plusieurs groupes en tenant compte du spectre utile et de l'impact sur l'antibiorésistance des différentes molécules disponibles en France.

Afin d'argumenter la mise de tel ou tel antibiotique dans un groupe ou l'autre, nous avons auditionné le 13/10/2021 le Pr. Etienne Ruppé, pour avoir un avis d'expert sur l'impact des antibiotiques sur le microbiote. Quand cela était possible le groupe a également utilisé les données publiées dans la littérature. Néanmoins la majorité des décisions a reposé sur des avis d'experts, l'impact des différents antibiotiques sur le microbiote n'étant ni mesurable, ni évaluable, de façon fiable en l'état actuel des connaissances.

Le groupe des recommandations de la SPILF s'est réuni 4 fois pour une discussion en présentiel et des prises de décisions. De plus le travail a donné lieu à de fréquents échanges de mails et réunions virtuelles.

Toutes les décisions ont été prises par consensus, sauf en ce qui concerne les glycopeptides pour lesquels le consensus n'a pas été possible. Il y a eu recours au vote pour cette famille spécifique.

Au total, deux groupes d'antibiotiques ont été définis pour la pratique de ville et un groupe supplémentaire pour la pratique hospitalière :

*** Antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé :**

- Groupe I : molécules à usage courant ou préférentiel
- Groupe II : molécules à usage restreint (impact plus important sur la résistance bactérienne)

*** Antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels exerçant dans un établissement de santé :**

- Groupe I : molécules à usage courant et à utilisation préférentielle
- Groupe II : molécules à usage restreint (impact plus important sur la résistance bactérienne)
- Groupe III : molécules à usage réservé pour préserver leur efficacité

Ce document n'a pas à vocation à préciser les indications respectives de chaque molécule dans le traitement des infections. Pour toute prescription, il convient de tenir compte des recommandations concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Par ailleurs cette classification doit permettre aux programmes de bon usage de cibler préférentiellement les antibiotiques des groupes II et III.

Cette classification concerne exclusivement l'antibiothérapie systémique à visée curative, à l'exclusion de l'antibioprophylaxie ou de l'antibiothérapie locale, chez l'adulte et l'enfant.

III. Classification (Tableau 1 et 2)

1. Antibiotiques pouvant être prescrit par des professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé

Groupe I. Molécules à utilisation préférentielle

- Pénicillines
 - Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline
 - Amoxicilline, Pivmécillinam
 - Cloxacilline, Oxacilline

- Macrolides et apparentés
 - Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine, Spiramycine
 - Spiramycine/métronidazole
 - Clindamycine
 - Pristinamycine
- Cyclines
 - Doxycycline, Tétracycline, Minocycline
- Aminoglycosides
 - Gentamicine, Tobramycine
- Anti-anaérobies
 - Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole
- Divers
 - Fosfomycine-trométamol
 - Nitrofurantoïne
 - Sulfadiazine
 - Cotrimoxazole, Triméthoprim

Groupe II. Molécules à indication restreintes, ayant un impact plus important sur la résistance bactérienne

- Pénicillines
 - Amoxicilline/ac. clavulanique
- Céphalosporines
 - Cefadroxil, céfalexine
 - Céfaclor, céfuroxime-axétil
 - Cefixime, cefpodoxime-proxétil
 - Ceftriaxone
- Fluoroquinolones
 - Ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine
- Macrolides et apparentés
 - Azithromycine
- Divers
 - Acide fusidique
 - Thiamphénicol
 - Rifabutine, Rifampicine

2. Antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels exerçant dans un établissement de santé

Groupe 1. Molécules à utilisation préférentielle

- Pénicillines
 - Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procalne-benzylpénicilline
 - Amoxicilline, Pivmécillinam
 - Amoxicilline/acide clavulanique,
 - Témocilline,
 - Pipéracilline
 - Cloxacilline, Oxacilline

- Céphalosporines
 - Cefadroxil, Céfalexine, Céfalcone, Céfazoline
 - Céfator, Céfuroxime, Cefuroxime-axétil
- Monobactam
 - Aztréonam
- Macrolides et apparentés
 - Azithromycine, Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine, Spiramycine
 - Spiramycine/métronidazole
 - Clindamycine
 - Pristinamycine
- Cyclines
 - Doxycycline, Tétracycline, Minocycline
- Aminoglycosides
 - Amikacine, Gentamicine, Tobramycine
- Glycopeptides et dérivés
 - Teicoplanine, Vancomycine
- Anti-anaérobies
 - Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole
- Divers
 - Fosfomycine-trométamol
 - Nitrofurantoïne
 - Sulfadiazine
 - Cotrimoxazole, Triméthoprime
 - Fidaxomicine

Groupe 2. Molécules à indications restreintes, ayant un impact plus important sur la résistance bactérienne

- Pénicillines
 - Pipéracilline/tazobactam, Ticarcilline/ac clavulanique
- Céphalosprines
 - Céfoxitine
 - Cefixime, Cefpodoxime-proxétil
 - Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime
 - Céfépime
 - Cefaroline-fosamil, Cefbiprol-médocaril
- Fluoroquinolones
 - Ciprofloxacine, Levofloxacine, Lomefloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine
- Glycopeptides et dérivés
 - Daptomycine
- Oxazolidinones
 - Linézolide, Tédizolide
- Divers
 - Acide fusidique
 - Thiamphénicol
 - Rifabutine, Rifampicine

Groupe 3. Molécules réservées pour préserver leur efficacité

- Céphalosporines
 - Ceftazidime/avibactam
 - Ceftolozane/tazobactam
 - Céfiderocol
- Carbapénèmes
 - Ertapénème, Imipénème/cilastatine, Méropénème
 - Imipénème/cilastatine/rélébactam
 - Méropénème/vaborbactam
- Fluoroquinolones
 - Delafloxacin
- Glycopeptides et dérivés
 - Dalbavancine*
- Cyclines
 - Tygécycline
- Divers
 - Colistine
 - Fosfomycine
 - Streptomycine

* La dalbavancine est classée en 3 en raison d'un manque de donnée sur son impact écologique. En fonction des données publiées, elle pourrait être reclassée en catégorie 2

1. https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1.
2. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S et al. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use—the AWARe. Lancet Infect Dis 2018 ; 18 : 18 – 20.
3. <https://academic.oup.com/jac/article/74/11/3384/5540739>
4. <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-08/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>
5. <https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments>