



**L'ANTIBIOTHÉRAPIE EN MÉDECINE  
VÉTÉRINAIRE : PRATIQUES ACTUELLES ET  
PERSPECTIVES ALTERNATIVES  
ÉTAT DES LIEUX EN 2018**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 22 janvier 2019

**par**

**Lucie, Annick, Chantal BEDU**

Née le 10 mars 1992 à Auxerre (Yonne)

JURY

**Président : Pr. MEKONTSO-DESSAP**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL**

**Membres**

**Directeur : Pr ENRIQUEZ Brigitte**

**Professeur émérite de pharmacologie à l'ENVA**

**Assesseur : Pr BOULOUIS Henri-Jean**

**Professeur de bactériologie à l'ENVA**



# Liste des membres du corps enseignant



Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

## Département d'Elevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée</li> <li>- Dr Verwaerde Patrick, Maître de conférences (convention EnvT)</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de clinique équine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Audigé Fabrice</li> <li>- Dr Bertoni Léila, Maître de conférences</li> <li>- Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle</li> <li>- Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier</li> <li>- Pr Denoix Jean-Marie</li> <li>- Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Herout Valentin, Chargé d'enseignement contractuel</li> <li>- Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier*</li> <li>- Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Bencheikroun Ghita, Maître de conférences</li> <li>- Pr Blot Stéphane*</li> <li>- Dr Canonne-Guibert Morgane, Chargée d'enseignement contractuelle</li> <li>- Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences</li> </ul> | <p><b>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Cléro Delphine, Maître de conférences</li> <li>- Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences</li> <li>- Pr Grandjean Dominique*</li> <li>- Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Nudelman Nicolas, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Fayolle Pascal</li> <li>- Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences</li> <li>- Pr Viateau-Duval Véronique*</li> </ul> <p><b>Discipline : cardiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Chetboul Valérie</li> </ul> <p><b>Discipline : ophtalmologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Chahory Sabine, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Augustin Jean-Christophe*</li> <li>- Dr Bolnot François, Maître de conférences</li> <li>- Pr Cartier Vincent</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel</li> <li>- Pr Dufour Barbara*</li> <li>- Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia</li> <li>- Dr Rivière Julie, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Adjou Karim</li> <li>- Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences*</li> <li>- Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé</li> <li>- Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle</li> <li>- Pr Millemann Yves</li> <li>- Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences</li> </ul> | <p><b>Unité pédagogique de reproduction animale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Constant Fabienne, Maître de conférences*</li> <li>- Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)</li> <li>- Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Arné Pascal, Maître de conférences</li> <li>- Pr Bossé Philippe*</li> <li>- Dr De Paula Reis Aline, Maître de conférences</li> <li>- Pr Grimard-Ballif Bénédicte</li> <li>- Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences</li> <li>- Pr Ponter Andrew</li> <li>- Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle</li> <li>- Pr Chateau Henry</li> <li>- Pr Crevier-Denoix Nathalie</li> <li>- Pr Robert Céline*</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Boulouis Henri-Jean</li> <li>- Pr Eloit Marc</li> <li>- Dr Lagree Anne-Claire, Maître de conférences</li> <li>- Pr Le Poder Sophie</li> <li>- Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences *</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Bellier Sylvain*</li> <li>- Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences</li> <li>- Pr Fontaine Jean-Jacques</li> <li>- Dr Laloy Eve, Maître de conférences</li> <li>- Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences*</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais)</li> <li>- Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Épidémiologie)</li> <li>- Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences</li> </ul> | <p><b>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP)</li> <li>- Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC)</li> <li>- Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattaché au DEPEC)</li> <li>- Pr Guillot Jacques*</li> <li>- Dr Polack Bruno, Maître de conférences</li> <li>- Dr Risco-Castillo Verónica, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences</li> <li>- Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences*</li> <li>- Pr Tissier Renaud</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique)</li> <li>- Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie)</li> <li>- Pr Gilbert Caroline (Ethologie)</li> <li>- Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie)</li> <li>- Pr Turet Laurent (Physiologie, Pharmacologie)*</li> </ul> <p><b>Discipline : éducation physique et sportive</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. Philips Pascal, Professeur certifié</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites :

Mmes et MM. : Bénét Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Enriquez Brigitte, Niebauer Gert, Panthier Jean-Jacques, Paragon Bernard.



# REMERCIEMENTS

Au professeur de la faculté de Médecine de Créteil,  
Qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse, hommage respectueux.

Au Professeur émérite Brigitte Enriquez,  
Enseignante à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.  
Pour l'honneur que vous m'avez fait de diriger cette thèse et vos précieux conseils.  
Sincères remerciements.

À Professeur Henri-Jean Boulouis,  
Enseignant à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
Qui a accepté d'être l'assesseur de cette thèse.  
Remerciements respectueux.

A mes parents,

Pour votre soutien sans faille depuis toujours. Je suis consciente de tous les sacrifices réalisés pour me permettre de réaliser mon rêve, qui enfin se concrétise. Merci me m'avoir transmis les valeurs de travail, courage et détermination qui me permettent aujourd'hui de devenir docteur. Merci d'avoir contribué à faire de moi celle que je suis aujourd'hui. Ma reconnaissance ne sera jamais assez grande.

A Eva ma sœur,

A tous les moments passés depuis notre enfance. J'espère que la vie t'apportera ce que tu souhaites, autant professionnellement que personnellement. Tu le mérites.

A Pierre-Emmanuel,

Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien. Je suis heureuse que tu aies trouvé ta voie et j'ai hâte de construire l'avenir avec toi car où que nous allions, je sais qu'à tes côtés il sera radieux. Je t'aime.

A Valine, Neige, Nazca (mais aussi Jungle),

Mes fidèles compagnons qui m'apportent tant de joie au quotidien et me rappellent chaque jour que j'exerce le plus beau métier.

# TABLE DES MATIERES

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Liste des abréviations utilisées .....</i>                           | <i>5</i>  |
| <i>Table des illustrations .....</i>                                    | <i>6</i>  |
| <i>Table des tableaux .....</i>                                         | <i>7</i>  |
| <i>Table des annexes.....</i>                                           | <i>8</i>  |
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                               | <b>9</b>  |
| <b>I) L'évolution des pratiques en antibiothérapie .....</b>            | <b>11</b> |
| <b>A) Rappels fondamentaux .....</b>                                    | <b>11</b> |
| 1) Un peu d'histoire .....                                              | 11        |
| a) Découverte du microbisme .....                                       | 11        |
| b) Découverte des antibiotiques .....                                   | 11        |
| 2) Généralités sur les antibiotiques .....                              | 13        |
| a) Définition.....                                                      | 13        |
| b) Classification des antibiotiques .....                               | 13        |
| 3) Les résistances bactériennes.....                                    | 14        |
| a) Définition.....                                                      | 14        |
| b) La mesure de la résistance des bactéries aux antibiotiques .....     | 14        |
| c) Les différents types d'antibiorésistance .....                       | 18        |
| d) Mécanismes biochimiques de la résistance .....                       | 18        |
| i) Modifications de la perméabilité de la membrane bactérienne.....     | 19        |
| ii) Modification de la cible des antibiotiques .....                    | 19        |
| iii) Inactivation enzymatique des antibiotiques.....                    | 19        |
| iv) Protection de la cible des antibiotiques.....                       | 20        |
| e) Mécanismes génétiques des résistances bactériennes .....             | 20        |
| i) Supports génétiques des gènes bactériens.....                        | 20        |
| ii) Acquisition par mutation .....                                      | 21        |
| iii) Acquisition par transfert de gènes .....                           | 21        |
| f) Sélection des bactéries résistantes .....                            | 22        |
| <b>B) L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire .....</b> | <b>23</b> |
| 1) Généralités sur les antibiotiques vétérinaires .....                 | 23        |
| a) Utilisation des antibiotiques.....                                   | 23        |
| b) Prescription des antibiotiques .....                                 | 24        |
| c) Délivrance des antibiotiques .....                                   | 24        |

|                                                                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2) Les molécules.....                                                                                                              | 24        |
| 3) Evaluation de la consommation des antibiotiques et surveillance de la résistance aux antibiotiques en médecine vétérinaire..... | 27        |
| a) Evolution de la consommation des antibiotiques dans le milieu vétérinaire .....                                                 | 27        |
| i) Suivi des tonnages d'antibiotiques vendus .....                                                                                 | 27        |
| ii) Suivi de l'exposition des populations animales aux antibiotiques.....                                                          | 28        |
| b) Les 3 réseaux français principaux étudiant la résistance aux antibiotiques .....                                                | 29        |
| 4) Impact de l'utilisation d'antibiotiques en milieu vétérinaire .....                                                             | 30        |
| a) Toxicité et résidus dans les denrées alimentaires, risque pour le consommateur .....                                            | 30        |
| b) L'émergence de résistances bactériennes .....                                                                                   | 31        |
| i) Etude des bactéries commensales .....                                                                                           | 31        |
| ii) Etude des bactéries zoonotiques .....                                                                                          | 31        |
| 5) Mesures pour réduire l'utilisation d'antibiotiques en milieu vétérinaire .....                                                  | 33        |
| a) Plans Ecoantibio .....                                                                                                          | 33        |
| b) Loi d'avenir .....                                                                                                              | 34        |
| c) Les résultats des mesures instaurées .....                                                                                      | 36        |
| i) Réduction de l'exposition aux antibiotiques.....                                                                                | 36        |
| ii) Diminution du nombre de souches résistantes : exemple d'E.Coli.....                                                            | 36        |
| <b>II) Les alternatives à l'antibiothérapie .....</b>                                                                              | <b>39</b> |
| <b>A) Le contexte en 2018.....</b>                                                                                                 | <b>39</b> |
| 1) La pression du public .....                                                                                                     | 39        |
| 2) La demande des éleveurs.....                                                                                                    | 39        |
| <b>B) Les différentes alternatives.....</b>                                                                                        | <b>40</b> |
| 1) La phagothérapie .....                                                                                                          | 41        |
| a) Définition et caractérisation d'un bactériophage .....                                                                          | 41        |
| i) Constitution .....                                                                                                              | 41        |
| ii) Classification .....                                                                                                           | 42        |
| iii) Les différents types de bactériophages .....                                                                                  | 43        |
| iiii) Cycle lytique .....                                                                                                          | 44        |
| iv) Cycle lysogénique.....                                                                                                         | 45        |
| v) Milieu de vie naturel .....                                                                                                     | 46        |
| b) Découverte.....                                                                                                                 | 47        |
| c) Principe de la phagothérapie .....                                                                                              | 48        |
| i) Généralités .....                                                                                                               | 48        |
| ii) Pharmacocinétique .....                                                                                                        | 49        |
| iii) Pharmacodynamique et toxicité.....                                                                                            | 50        |
| d) Intérêt en médecine humaine et vétérinaire .....                                                                                | 51        |
| i) Bactéries multirésistantes et biofilms .....                                                                                    | 51        |
| ii) Développement en médecine humaine et vétérinaire .....                                                                         | 52        |



|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| iii) Limites.....                                              | 53 |
| 2) Les peptides antimicrobiens .....                           | 55 |
| a) Découverte.....                                             | 55 |
| b) Définition et généralités sur peptides antimicrobiens ..... | 56 |
| i) Définition.....                                             | 56 |
| ii) Classification .....                                       | 57 |
| iii) Rôle dans l'immunité .....                                | 58 |
| c) Mécanisme d'action et spectre d'activité.....               | 59 |
| i) Spectre d'activité .....                                    | 59 |
| ii) Mécanisme d'action.....                                    | 59 |
| iii) Pharmacocinétique .....                                   | 61 |
| iv) Innocuité.....                                             | 61 |
| d) Intérêt en médecine humaine et vétérinaire .....            | 62 |
| i) Biofilms et bactéries multirésistantes .....                | 62 |
| ii) Développement de spécialités en médecine humaine .....     | 63 |
| iii) Développement en médecine vétérinaire.....                | 63 |
| iv) Limites.....                                               | 64 |
| e) Cas particulier des bactériocines.....                      | 65 |
| 3) La phytothérapie.....                                       | 65 |
| a) Définition et réglementation .....                          | 66 |
| i) Définition.....                                             | 66 |
| ii) Cadre réglementaire.....                                   | 66 |
| b) Principes de base de la phytothérapie .....                 | 67 |
| i) Notion de « TOTUM » et « quenching ».....                   | 67 |
| ii) Notion de drainage .....                                   | 68 |
| iii) Notion de tropisme .....                                  | 68 |
| iv) Principes actifs des plantes médicinales .....             | 68 |
| c) Action antibactérienne des plantes.....                     | 69 |
| i) Evaluation de l'activité antibactérienne.....               | 69 |
| ii) Mécanisme d'action.....                                    | 70 |
| iii) Innocuité.....                                            | 72 |
| d) Intérêt en médecine humaine et vétérinaire .....            | 72 |
| i) Biofilms et bactéries multi résistantes .....               | 72 |
| ii) Intérêt et utilisation en médecine humaine .....           | 73 |
| iii) Intérêt et utilisation en médecine vétérinaire.....       | 73 |
| iv) Limites.....                                               | 74 |
| 4) Les autovaccins .....                                       | 75 |
| a) Définition.....                                             | 75 |
| b) Réglementation.....                                         | 75 |
| c) Elaboration et choix de la souche bactérienne .....         | 76 |

|                                                         |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| d) Utilisation en médecine vétérinaire .....            | 77        |
| 5) Autres pistes alternatives.....                      | 78        |
| a) Métaux et nanoparticules .....                       | 78        |
| b) Acides gras .....                                    | 79        |
| c) Miel.....                                            | 80        |
| d) Probiotiques.....                                    | 80        |
| e) Homéopathie.....                                     | 81        |
| 6) Bilan des recherches actuelles et perspectives ..... | 82        |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                 | <b>85</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                              | <b>87</b> |
| <b>ANNEXES</b> .....                                    | <b>97</b> |

# Liste des abréviations utilisées

**ADD** : *Animal Daily Dose* = Doses journalières par animal  
**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique  
**AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (désormais inclus dans l'ANSES)  
**ALEA** : *Animal Level of Exposure to Antimicrobials* = Niveau d'exposition aux antibiotiques  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ANMV** : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire  
**ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du Travail  
**ARN** : Acide RiboNucléique  
**CCI** : Concentration Critique Inférieure  
**CCS** : Concentration Critique Supérieure  
**CMB** : Concentration Minimale Bactéricide  
**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice  
**CPM** : Concentration prévenant l'apparition de mutant  
**C3G/C4G** : Céphalosporines de 3ème et 4ème génération  
**DGAL** : Direction Générale de l'ALimentation  
**EFSA** : *European Food Safety Authority* = Autorité Européenne pour la Sécurité Sanitaire des Aliments  
**EMA** : *European Medicines Agency* = Agence Européenne du Médicament  
**ERV** : Entérocoques Résistants à la Vancomycine  
**ERG** : Entérocoques Résistants aux Glycopeptides  
**ESVAC** : *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption* = Programme européen de surveillance de la consommation d'antibiotiques vétérinaires  
**FAO** : *Food and Agriculture Organization* = Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture  
**FDA** : *Food and Drug Administration* - Agence américaine des produits alimentaires et des médicaments  
**GLASS** : *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* = Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens  
**HE** : Huile essentielle  
**ICTV** : *International Committee on Taxonomy of Viruses* = Comité international sur la taxonomie des virus  
**IVS** : Institut de Veille Sanitaire (désormais inclus dans Santé Publique France)  
**OIE** : Organisation Mondiale de la Santé Animale (ex Office Internationale des Epizooties)  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**ONERBA** : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance aux Antibiotiques  
**PCR** : *Polymerase Chain Reaction* = réaction en chaîne par la polymérase  
**S/I/R** : Sensible/Intermédiaire/Résistant  
**SARM** : *Staphylococcus aureus* Résistants à la Mécicilline  
**TIAC** : Toxi-Infection Alimentaire Collective  
**UE** : Union Européenne

# Table des illustrations

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Exemple d'antibiogramme (Mainardi, 2015) .....                                                                                                                 | 16 |
| Figure 2 : Droite de concordance entre le diamètre d'inhibition et la CMI (ENS Lyon, 2012) .....                                                                          | 17 |
| Figure 3 : Mécanismes de transfert de gènes de résistance aux antibiotiques (Maurin, 2013) .....                                                                          | 22 |
| Figure 4 : Evolution de la quantité pondérale de matière active vendue par forme pharmaceutique (en tonnes) (ANSES, 2017) .....                                           | 28 |
| Figure 5 : Evolution de l'ALEA global depuis 1999 (ANSES, 2017) .....                                                                                                     | 29 |
| Figure 6 : Evolution des proportions de souches d'E.coli multirésistantes au sein des différentes filières d'animaux de production entre 2011 et 2016 (ANSES, 2017) ..... | 37 |
| Figure 7 : Evolution des proportions des souches d'E.Coli résistantes à l'enrofloxacin ou à la marbofloxacin (Couriera, 2017) .....                                       | 38 |
| Figure 8 : Schéma d'un bactériophage (exemple du bactériophage T4) (RAVAT <i>et al.</i> , 2015) .....                                                                     | 42 |
| Figure 9 : Morphologies des 3 familles de Caudoviridae (ELBREKI <i>et al.</i> , 2014) .....                                                                               | 43 |
| Figure 10 : Cycles lytique et lysogénique des bactériophages (Jaspard, 2002) .....                                                                                        | 46 |
| Figure 11 : Evolution du nombre de résultats lors d'une recherche sur Pub Med avec les mots clés « bacteriophage therapy » .....                                          | 48 |
| Figure 12 : Evolution du nombre de résultats de recherche sur PubMed avec les mots clés "antimicrobial peptides" .....                                                    | 56 |
| Figure 13 : Différentes structures de peptides antimicrobiens (Powers et Hancock, 2003) ....                                                                              | 57 |
| Figure 14 : Structure chimique de la bacténécine (Romeo <i>et al.</i> , 1988) .....                                                                                       | 58 |
| Figure 15 : Les différents modes d'action intracellulaire des peptides antimicrobiens (Brogden, 2005) .....                                                               | 60 |
| Figure 16 : Comparaison des structures chimiques de la ranalexine et de la polymyxine .....                                                                               | 61 |
| Figure 17 : Structure du cinnamaldéhyde .....                                                                                                                             | 70 |
| Figure 18 : Structure de l'acide arachidonique .....                                                                                                                      | 79 |

# Table des tableaux

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Quelques molécules utilisées en médecine vétérinaire (Brugère et Chardon, 2014) (Enriquez, 2007).....                       | 26 |
| Tableau 2 : Quelques exemples de principes actifs des plantes médicinales et leurs propriétés thérapeutiques (Chevalley, 2016).....     | 68 |
| Tableau 3 : Principales molécules issues de plantes ayant une action antibactérienne (Chevalley, 2016).....                             | 71 |
| Tableau 4 : Comparaison des modes d'administration des huiles essentielles entre l'Homme et les chiens et chats (Chevalley, 2016) ..... | 74 |

# Table des annexes

|                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Annexe 1 : Tableau exhaustif des antibiotiques.....                                                                         | 97  |
| Annexe 2: Plan EcoAntibio 2.....                                                                                            | 99  |
| Annexe 3 : Liste exhaustive des antibiotiques interdits d'utilisation en médecine vétérinaire<br>(Source : Légifrance)..... | 110 |
| Annexe 4 : Monographie des principales huiles essentielles utilisées en médecine vétérinaire<br>(Chevalley, 2016).....      | 113 |

# INTRODUCTION

La découverte de l'antibiothérapie au début du XXème siècle a constitué une avancée majeure dans la lutte des maladies infectieuses, à l'origine d'une augmentation de l'espérance de vie des populations. L'émergence des résistances bactériennes aux antibiotiques pose un problème de santé publique mondial, et engendre un nombre de morts croissant. Actuellement, plus de 700000 personnes décèdent chaque année de maladies infectieuses résistantes aux antibiotiques. L'Organisation Mondiale de la Santé prévoit qu'en 2050, la résistance bactérienne fera plus de 10 millions de victimes par an et constituera la première cause de mortalité par maladie.

Les vétérinaires et les médecins partagent un arsenal thérapeutique limité à une dizaine de familles d'antibiotiques, dont l'extension vers de nouvelles familles sera vraisemblablement limitée dans les prochaines années. Limiter l'apparition d'antibiorésistance nécessite donc une coopération mondiale et intersectorielle dans le but de mieux coordonner les politiques de santé humaine, de santé animale mais également d'environnement. Ce concept appelé « One Health » promeut une approche intégrée, systémique et unifiée de la santé publique, animale et environnementale aux échelles locales, nationales et planétaire.

La préservation de l'efficacité des antibiotiques passe par une diminution de leur utilisation ainsi qu'une utilisation appropriée. Les campagnes de sensibilisation et les limitations d'utilisation de certains antibiotiques critiques ont permis une meilleure utilisation de ceux-ci. Parallèlement à ces mesures, la recherche de molécules alternatives est en plein essor, en raison des enjeux sanitaires mais aussi économiques que la multi résistance bactérienne représente.

Ce travail s'intéressera aux différentes alternatives à l'antibiothérapie existant en médecine vétérinaire. La première partie sera constituée de rappels sur l'antibiothérapie, l'émergence des résistances et l'évolution des bonnes pratiques. La seconde partie traitera de différentes alternatives étudiées, mêlant technologie et utilisations ancestrales. La phagothérapie, les peptides antimicrobiens et la phytothérapie seront les alternatives les plus développées dans ce travail, mais d'autres pistes seront également présentées.





## I) L'évolution des pratiques en antibiothérapie

### A) Rappels fondamentaux

#### 1) Un peu d'histoire

##### a) Découverte du microbisme

De nombreux écrits pharmacologiques à travers les âges ont montré l'usage de champignons et levures dans certains traitements. L'utilisation empirique de ces organismes constitue les prémices de l'antibiothérapie, même si à cette époque, les connaissances et moyens techniques étaient insuffisamment développés pour mettre en évidence ne serait-ce que la notion de microorganisme.

C'est à partir du milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle que les découvertes s'accélérent, avec la mise en évidence du microbisme. En 1850, Camille Davaine et Georges Rayer mettent en évidence des « petits bâtonnets » dans le sang de moutons atteints de la fièvre charbonneuse. Ils ont alors l'idée d'inoculer du sang charbonneux à des animaux sains et constatent leur mort : la pathologie bactérienne est née. En 1857, Pasteur démontre le rôle des bactéries dans la fermentation lactique. En 1874, lors de ses études sur la fièvre charbonneuse, Koch découvre la phase sporulée de *Bacillus anthracis* et en réussit la culture. Cette découverte complète les découvertes de Davaine et permet d'expliquer les différents modes de transmission de la bactérie. C'est également lui qui mettra en évidence *Mycobacterium tuberculosis*, bactérie responsable de la tuberculose, quelques années plus tard (Philippon, 2010).

##### b) Découverte des antibiotiques

Les prémices de la découverte des antibiotiques débutent en 1877, année au cours de laquelle Pasteur constate une inhibition de cultures du bacille du charbon contaminées par des moisissures. En 1897, Ernest Duchesne, médecin français, démontre dans le cadre de sa thèse intitulée « Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes : antagonisme entre les moisissures et les microbes. » que la croissance d'*E.coli* est inhibée par la présence de *Penicillium glaucum* dans le milieu de culture. Il poursuit ses recherches en administrant ce champignon à un organisme auquel il a en premier lieu inoculé des bactéries pathogènes en constatant que ces moisissures sont « capables d'atténuer dans de très notables proportions la virulence de ces cultures bactériennes ». Il conclut sa thèse par la phrase « On peut donc espérer qu'en poursuivant l'étude des faits de concurrence biologique entre moisissures et microbes, étude seulement ébauchée par nous et à laquelle nous n'avons d'autre prétention que d'avoir apporté ici une très modeste contribution, on

arrivera, peut-être, à la découverte d'autres faits directement utiles et applicables à l'hygiène prophylactique et à la thérapeutique. ». Malheureusement, ses premières découvertes ne seront pas poursuivies et sa mort prématurée en 1912 enterre sa théorie (Duschesne, 1897).

Ce n'est que 30 ans plus tard, en 1928 qu'Alexander Flemming, médecin biochimiste anglais, découvre par hasard la pénicilline. Un champignon microscopique (*Penicillium notatum*) utilisé dans un laboratoire voisin du sien contamine ses cultures de staphylocoques. Il constate que la croissance des bactéries est inhibée à proximité des champignons au sein de la culture : il émet alors l'hypothèse de la synthèse d'une molécule par le champignon qui stopperait la croissance bactérienne. Son isolement et sa purification étant difficiles compte tenu de l'instabilité de la molécule, l'utilisation en médecine de cette découverte ne débutera que dans les années 1940 (ENS, 2006).

La recherche de molécules anti-infectieuses prend son essor durant la première guerre mondiale, les infections de blessures étant alors la première cause de mortalité des combattants. Ainsi, en 1932, Gerhard Domagk, médecin et bactériologiste allemand, met en évidence les propriétés bactéricides du prontosil rubrum (jusqu'alors utilisé comme colorant) sur certains streptocoques.

Mais c'est une équipe française de l'institut Pasteur qui démontre que le prontosil est un précurseur du sulfanilamide (de la famille des sulfamides), et que cette dernière est le principe actif antibactérien (ENS, 2006).

En 1940, Howard Florey et Ernst Chain, chercheurs anglais respectivement en pharmacologie et biochimie reprennent les recherches de Fleming. Dans leur laboratoire de l'université d'Oxford, ils parviennent à isoler la pénicilline sous une forme hydrosoluble : les sels de pénicilline. Voulant démontrer l'efficacité de la pénicilline sur un organisme vivant, des expériences *in vivo* sont réalisées sur des souris auxquelles ont été inoculés des streptocoques. Les résultats sont concluants : seules les souris traitées à la pénicilline survivent. Il fallait alors prouver son efficacité chez l'Homme. Mais un problème persiste : l'obtention de la molécule en grande quantité est extrêmement compliquée compte tenu de sa très faible production *par Penicillium notatum* et de sa purification très difficile. Le contexte de la Seconde Guerre Mondial aidant, les deux scientifiques réussissent à convaincre des industries pharmaceutiques américaines de développer la production de pénicilline à grande échelle (ENS, 2006).

En 1945, Fleming, Florey et Chain reçoivent le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur la pénicilline. Les chercheurs mettent en évidence le spectre de cet antibiotique, réduit aux bactéries de type Gram+ uniquement. C'est en 1943 qu'une équipe de chercheurs américains menés par Selman Waksman découvre la streptomycine, antibiotique actif sur les bacilles Gram négatif, certains coques Gram positif et certaines mycobactéries, dont *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose. Pour parvenir à cette découverte, Waksman choisit de cultiver à l'aveugle d'innombrables espèces de champignons avec des bactéries Gram – (*Escherichia coli*) dans des milieux de paramètres différents. Il parvient à trouver une espèce de champignons permettant d'inhiber la croissance des *E.coli* : *Streptomyces griseus*. Pour cette découverte, Waksman obtient le prix Nobel de médecine en 1952.

Depuis ces découvertes et la mise en place d'une méthodologie de recherche de nouvelles molécules antibiotiques par Waksman, de nombreuses molécules anti-bactériennes ont été produites par extraction, par semi synthèse ou synthèse totale, et contribué en grande partie à l'augmentation de l'espérance de vie, qui entre 1750 et 1950, a gagné presque 40 années supplémentaires (Bourgoin et Nizard, 1994).

## 2) Généralités sur les antibiotiques

### a) Définition

Les antibiotiques sont des substances produites par un micro-organisme qui ont le pouvoir d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes et même de les détruire. Ils peuvent être obtenus par des micro-organismes, mais également par synthèse chimique.

### b) Classification des antibiotiques

On classe ces molécules en fonction de :

- Leur famille chimique ;
- Leur mode d'action : les antibiotiques sont subdivisés en 2 catégories, les antibiotiques bactériostatiques, qui stabilisent la population bactérienne en tuant autant de bactéries qu'il y en a de nouvelles au sein de la colonie. L'autre catégorie est constituée des antibiotiques bactéricides qui entraînent une diminution de la population bactérienne. Au niveau moléculaire, les antibiotiques peuvent agir par inhibition de la synthèse de paroi bactérienne, modifications de la membrane cytoplasmique, inhibition de la synthèse protéique, ou inhibition de la synthèse d'ADN (Mainardi, 2015) ;

- Leur spectre d'activité : il correspond à l'ensemble des espèces bactériennes qui y sont sensibles. Certains antibiotiques ont un spectre dit « étroit » lorsqu'il se limite à un petit nombre d'espèces sensibles. D'autres ont, au contraire, un spectre dit « large », lorsqu'un grand nombre d'espèces bactériennes y sont sensibles.

A noter que d'autres classifications se basant sur l'âge et l'usage (humain ou vétérinaire) des molécules sont parfois utilisées. Non basées sur la pharmacologie, ces dernières sont plutôt empiriques.

### 3) Les résistances bactériennes

#### a) Définition

La définition générale et simplifiée de l'antibiorésistance correspond à un phénomène naturel de défense des bactéries vis-à-vis de l'action d'un antibiotique. Certaines bactéries n'étant plus sensibles à l'antibiotique, elles ne sont plus détruites ou leur multiplication n'est plus arrêtée. Cette définition peut cependant varier en fonction des professionnels et de leur point de vue différent :

- Pour le clinicien, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace ;
- Pour le pharmacologue, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action, sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;
- Pour le microbiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la CMI ;
- Pour l'épidémiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une CMI significativement différente de celles de la population normale.

Le classement des germes dans les catégories « sensible, intermédiaire et résistant » à un antibiotique correspond à la synthèse des données cliniques, pharmacologiques, microbiologiques et épidémiologiques (AFSSA, 2006).

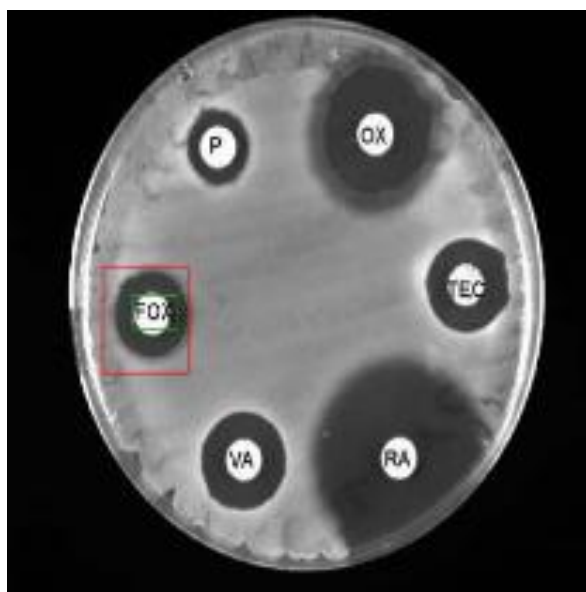
#### b) La mesure de la résistance des bactéries aux antibiotiques

Des techniques *in vitro* permettent de mesurer l'action d'un antibiotique sur une colonie bactérienne. La réponse d'une souche bactérienne à l'exposition à un antibiotique est évaluée grâce plusieurs paramètres pharmacodynamiques :

- La CMI (Concentration minimale inhibitrice), correspondant à la concentration d'antibiotique la plus faible pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. Ce paramètre est utilisé pour évaluer la résistance d'une bactérie à un antibiotique ;
- La CMB (Concentration minimale bactéricide), étant la concentration de l'antibiotique la plus faible permettant de détruire 99.99% des bactéries présentes au départ (soit une réduction de la population bactérienne d'un facteur 1000) ;
- La CPM (Concentration prévenant l'apparition de mutant) ou première concentration en antibiotique sans apparition de mutants résistants au sein de la colonie.

Un antibiogramme permet de tester sur milieu de culture, l'action de différentes molécules antibiotiques sur une souche bactérienne. Il permet donc de mesurer l'efficacité *in vitro* des antibiotiques sur une colonie bactérienne définie. Le type d'antibiogramme le plus réalisé est celui sur milieu gélosé, par la méthode dite « des disques ». Le principe est d'ensemencer la colonie bactérienne d'intérêt à la surface d'une gélose standardisée enrichie en nutriments bactériens. Des disques imprégnés d'antibiotiques différents (à une dose connue) sont disposés à la surface de la gélose. L'antibiotique diffuse alors dans la gélose selon un gradient de concentration. Après une mise en culture, la mesure du diamètre d'inhibition permet une estimation de la concentration minimale inhibitrice (figure 1).

Figure 1 : Exemple d'antibiogramme (Mainardi, 2015)

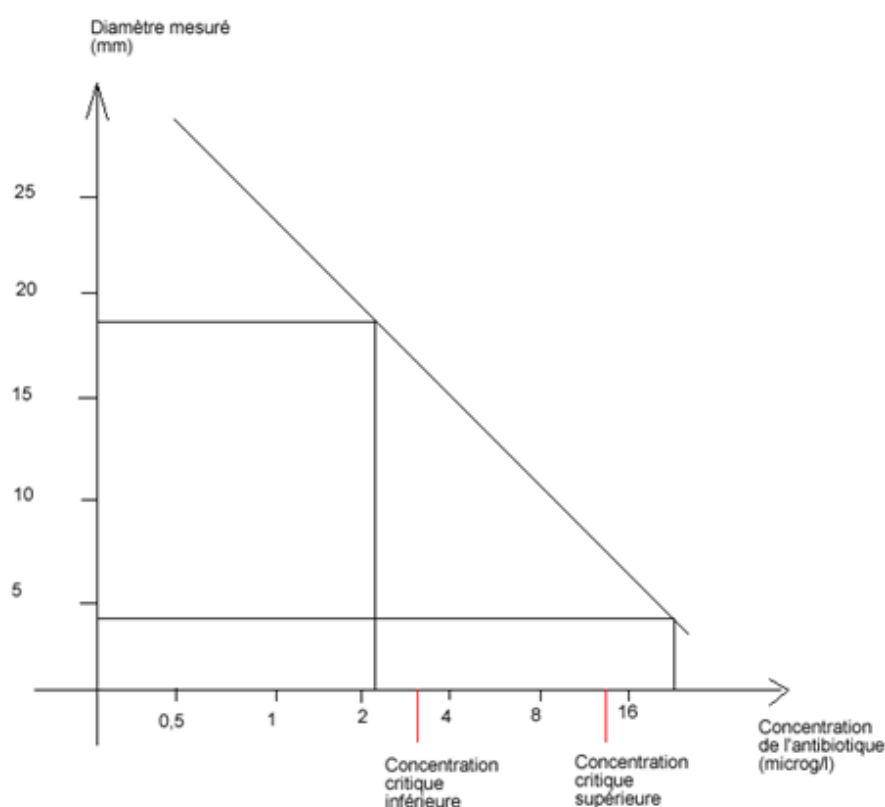


Le diamètre d'inhibition est corrélé de manière linéaire à la concentration en antibiotique. On obtient donc la CMI en reportant la valeur du diamètre d'inhibition mesuré sur le graphique.

On la compare ensuite aux concentrations critiques inférieure et supérieure de l'antibiotique en question (figure 2).

La concentration critique inférieure (CCI) est la dose minimale efficace d'antibiotique qu'un malade peut recevoir sans danger et qui fait effet sur la souche bactérienne. La concentration critique supérieure (CCS) est la dose maximale d'antibiotique qu'un malade peut recevoir sans danger et qui fait effet sur la souche bactérienne.

Figure 2 : Droite de concordance entre le diamètre d'inhibition et la CMI (ENS Lyon, 2012)



3 cas de figure sont possibles : (ENS Lyon, 2012)

- Si la CMI obtenue est supérieure à la concentration critique supérieure de l'antibiotique, la souche est alors résistante à cet antibiotique. Dans ce cas, la CMI ne peut être atteinte par un traitement réalisé à l'aide de cet antibiotique sans mettre le patient en danger. Il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée ;
- Si la CMI est inférieure à la concentration critique inférieure de l'antibiotique, la souche est alors sensible à cet antibiotique. La CMI peut être atteinte par un traitement avec cet antibiotique. La probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- Si la CMI se situe entre les deux valeurs de concentration critique, la souche est intermédiaire. La CMI ne peut être atteinte qu'en augmentant les doses de cet antibiotique, sans pour autant se révéler toxique pour le patient. Dans cette catégorie, le succès thérapeutique n'est pas prévisible.

Sur recommandation de l’OMS, la Société Française de Microbiologie a mis en place un Comité de l’Antibiogramme, qui fixe les valeurs de concentrations critiques des antibiotiques. Ces valeurs sont établies pour les concentrations et diamètres de zone d’inhibition. Ce comité publie tous les ans des recommandations de valeurs spécifiques à certaines espèces bactériennes et certains groupes d’antibiotiques (Cavallo, 2009).

#### c) Les différents types d’antibiorésistance

On distingue 2 catégories de résistance aux antibiotiques (AFSSA, 2006) :

- La résistance naturelle ou intrinsèque correspond à l’impossibilité pour un antibiotique d’accéder à sa cible, ou une absence de cible chez une bactérie. La résistance des bactéries anaérobies aux aminosides illustre cette notion : les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes à cette catégorie d’antibiotiques car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies ;
- La résistance acquise, définie par le développement d’une résistance à un antibiotique par une souche de bactéries auparavant sensible à celui-ci. Cette résistance lui permet de tolérer une concentration d’antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce. Des mutations génétiques au sein du génome bactérien peuvent être à l’origine de cette résistance, entraînant une modification ou une suppression de la cible des molécules antibiotiques. Ces mutations peuvent apparaître de manière fortuite sur le chromosome bactérien suite à une erreur de réplication lors des divisions cellulaires ou lors d’exposition à des facteurs mutagène (chimiques, physiques), puis transmises de manière verticales aux cellules filles. Ces mutations génétiques ne sont pas provoquées par la présence de l’antibiotique mais c’est l’antibiotique qui révèle les mutations de résistance en sélectionnant ces bactéries mutantes. Des échanges horizontaux de matériel génétique (plasmide, transposons) entre bactéries peuvent également avoir lieu, par différents mécanismes : la transduction, transformation et conjugaison.

#### d) Mécanismes biochimiques de la résistance

Les mécanismes biochimiques développés par les bactéries afin de réduire leur sensibilité aux antibiotiques sont divers (Lozniewski et Rabaud, 2010) :



#### i) Modifications de la perméabilité de la membrane bactérienne

Certaines bactéries développent des capacités de modification de la perméabilité de la membrane bactérienne grâce à 2 mécanismes :

- Par diminution du nombre ou suppression des porines situées dans la membrane bactérienne par lesquelles pénètre l'antibiotique. Ce système empêche la pénétration de l'antibiotique au sein des bactéries, et donc l'accès à leur cible ;
- Par des phénomènes d'efflux actifs des antibiotiques ayant pénétré dans les bactéries. Ce système permet la sortie de l'antibiotique des bactéries et une diminution de la concentration intracellulaire. Certains de ces transporteurs sont spécifiques à certains antibiotiques : on les qualifie de pompes SDR (Specific Drug Resistance). A contrario, d'autres agissent sur un grand nombre d'antibiotiques : on les nomme pompes MDR (Multiple Drug Resistance). Les pompes SDR sont généralement à l'origine de hauts niveaux de résistance. Ce système de résistance est utilisé par les bactéries Gram – pour s'opposer à l'action des tétracyclines.

#### ii) Modification de la cible des antibiotiques

Ces modifications peuvent passer par la diminution de l'affinité des récepteurs de la bactérie pour l'antibiotique, l'hyper-expression de récepteurs possédant naturellement une faible affinité pour l'antibiotique, la synthèse d'une ou de plusieurs nouveaux récepteurs ne possédant aucune affinité pour l'antibiotique.

C'est le cas des PLP (Protéines Liant les Pénicillines) qui catalysent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (paroi bactérienne) et qui sont la cible des bêta-lactamines. La mutation du gène codant pour cette enzyme entraîne une diminution voire disparition de l'affinité des bêta-lactamines pour cette protéine, et donc une résistance de bactéries étant porteuse de cette protéine aux bêta lactamines.

#### iii) Inactivation enzymatique des antibiotiques

Certaines bactéries produisent des enzymes ayant une activité inactivatrice vis-à-vis des antibiotiques. En modifiant le noyau actif de la molécule antibiotique par addition d'un groupement chimique ou par clivage, l'enzyme empêche la fixation de l'antibiotique sur sa cible. Un exemple illustrant ce mécanisme est la synthèse de bêta-lactamases codées par des plasmides ou autres éléments génétiques transposables, transmissibles de manière horizontale ou verticale

#### iv) Protection de la cible des antibiotiques

La synthèse de protéines encombrant les sites de fixation des antibiotiques est un mécanisme utilisé par les bactéries, décrit chez certaines bactéries pour contrer l'action des tétracyclines, quinolones et fluoroquinolones. Les résistances sont notamment dues à la présence de gènes plasmidiques.

#### e) Mécanismes génétiques des résistances bactériennes

##### i) Supports génétiques des gènes bactériens

Les bactéries possèdent en plus de leur chromosome bactérien, d'autres structures génétiques qui constituent également un support des gènes de résistance.

Le chromosome bactérien est constitué d'ADN bicaténaire codant pour 500 à 10000 gènes. Il est transcrit en ARN messager, qui est lui-même traduit en protéines grâce aux ribosomes. Lors de la division cellulaire, la réplication de l'ADN s'effectue de manière semi-quantitative : une coupure s'opère entre les 2 brins, puis la réplication s'effectue à partir de chaque brin, qui sert de matrice. Une bactérie mère donne donc 2 bactéries filles identiques génétiquement. Le chromosome est le support de la résistance naturelle, qui se transmet verticalement. (Hornstein, 2007)

Les éléments génétiques mobiles :

Les plasmides sont de l'ADN extra-chromosomique bicaténaire et souvent circulaire. Ils ne sont pas vitaux pour la bactérie mais peuvent être porteurs de caractères lui conférant un avantage sélectif. Ils sont présents en un ou plusieurs exemplaires au sein d'une bactérie. Ils se répliquent de manière indépendante car sont porteurs de gènes permettant leur propre réplication. Ils sont également le support de nombreux gènes de résistances, souvent multiples. Leur transfert s'effectue surtout de manière horizontale, via un phénomène appelé conjugaison. Ils sont également transmis de manière verticale lors de la division cellulaire en se répartissant de manière aléatoire dans les bactéries filles. Ils constituent le principal support des résistances bactériennes, du fait de leur fort potentiel de dissémination. (Hornstein, 2007)

Les transposons sont des gènes dits « sauteurs » au sein d'une même bactérie, passant de plasmide à plasmide, de plasmide à chromosome ou de chromosome à plasmide. Le transfert a lieu aléatoirement sur le support génétique receveur, pouvant s'insérer au sein même d'un gène. Lorsqu'ils passent d'un plasmide au chromosome, ils sont ensuite transmissibles verticalement aux cellules filles : on a donc un maintien des caractères additionnés, et augmentation de la résistance lorsqu'ils portent des gènes de résistance aux antibiotiques.

Les intégrons sont des éléments génétiques sous forme de « cassette » s'insérant par recombinaison homologue au niveau de sites spécifiques, à la différence des transposons. Ces sites sont constitués de séquences d'ADN fréquemment retrouvées dans les gènes de résistance aux antibiotiques.

L'acquisition de l'antibiorésistance par les bactéries est permise par 2 phénomènes : par mutations au sein de leur chromosome, ou par des transferts d'ADN provenant d'autres bactéries. Ces gènes de résistances et les mécanismes de transfert de ces gènes entre bactéries existent depuis bien avant la découverte de l'antibiothérapie. La sélection de bactéries résistantes a été permise par l'existence de microorganismes producteurs de substances antibactérienne dans le même milieu que ces bactéries (Muylaert et Mainil, 2012).

#### ii) Acquisition par mutation

Des mutations au niveau du génome bactérien peuvent avoir lieu. Elles sont rares, brusques et peuvent être spontanées ou provoquées par un agent mutagène chimique ou physique. Les modifications de la séquence d'ADN peuvent entraîner des modifications des protéines codées par cet ADN, qui sont parfois à l'origine de l'apparition d'une antibiorésistance par la bactérie. La transmission de ces gènes s'effectue uniquement de manière verticale : la cellule mère mutée transmet son gène muté aux cellules filles (Scott, 2009).

Il est important de noter que la résistance par mutation ne représente que 20% des résistances acquises (Maurin, 2013).

#### iii) Acquisition par transfert de gènes

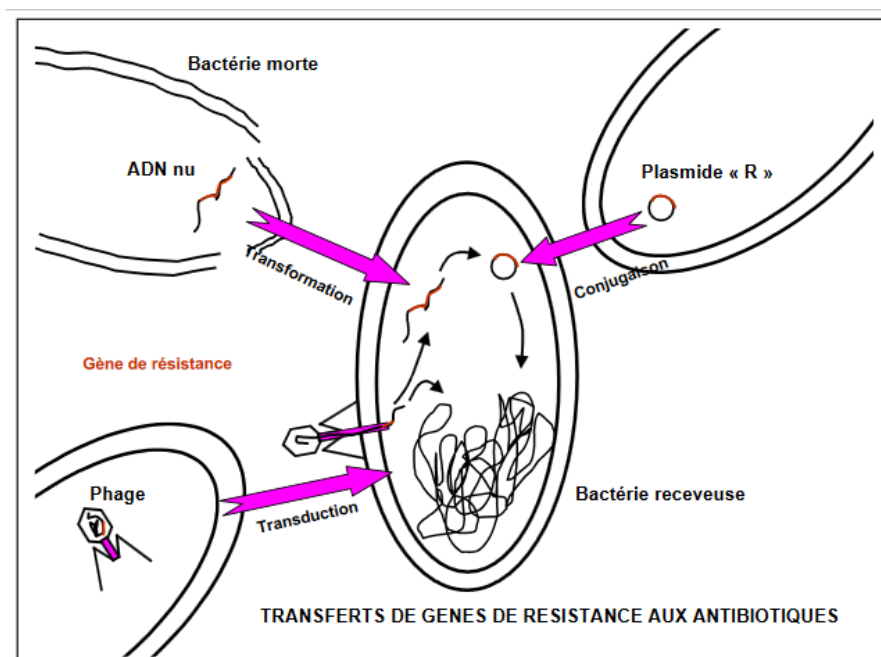
La résistance d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques peut s'acquérir par incorporation de segments d'ADN d'autres bactéries portant des gènes de résistance, via des mécanismes de transfert divers (Scott, 2009) présentés en figure 3 :

- Par transformation, qui correspond à l'incorporation de morceaux d'ADN libres sur le chromosome bactérien. Les caractères acquis par ces gènes sont héréditaires et donc transmis aux cellules filles ;
- Par transduction, au cours de laquelle du matériel génétique provenant d'une autre cellule bactérienne dite « donneuse » est introduit dans une cellule bactérienne dite « receveuse » par le biais d'un virus bactériophage. Les fragments d'ADN peuvent ensuite être intégrés au génome de la bactérie receveuse par recombinaison homologue. Les gènes acquis sont alors transmis aux cellules filles ;

- Par conjugaison, correspondant à la méthode sexuée permettant l'échange de matériel génétique par les bactéries. Les bactéries s'apparient grâce à la présence de pilis, permettant le transfert de plasmides d'une bactérie à une autre. Ce mode de transmission de matériel génétique est très efficace.

Les transmissions horizontales ont, contrairement aux mutations génomiques transmises de manière verticale, un impact bien supérieur en clinique puisqu'elles représentent 80% des résistances acquises, et ont une capacité de dissémination bien supérieure à la transmission horizontale (Maurin, 2013).

Figure 3 : Mécanismes de transfert de gènes de résistance aux antibiotiques (Maurin, 2013)



#### f) Sélection des bactéries résistantes

L'acquisition des résistances bactériennes ne dépendent pas de leur contact avec des antibiotiques. Néanmoins l'utilisation de ces derniers favorise la sélection de souches bactériennes résistantes, par élimination des bactéries sensibles au profit des bactéries porteuses de gène(s) de résistance (AFSSA, 2006). Il existe une corrélation entre le taux d'utilisation des antibiotiques et l'augmentation de l'antibiorésistance (Vandaele, 2012).

Le maintien des résistances dans l'environnement est aussi régulé par la pression antibiotique, via le phénomène d'élimination des bactéries sensibles au profit des bactéries porteuses de gène(s) de

résistance (AFSSA, 2006). La flore résistance supplante alors la flore sensible en accroissant sa population, favorisant dans un même temps la diffusion des résistances entre bactéries.

Certaines pratiques d'utilisation favorisent particulièrement cette sélection :

- L'utilisation d'une molécule antibiotique non adéquate :

Le choix de la molécule utilisée pour traiter une affection est primordial lors de la mise en place d'un traitement antibiotique. Pour ce faire, la réalisation d'un antibiogramme permet de cibler la molécule à utiliser afin de s'assurer de l'élimination de la bactérie responsable de l'affection.

- L'utilisation à dose trop faible ou durée trop courte :

Une antibiothérapie réalisée à dose trop faible et/ou à durée trop courte (Opatowski *et al.*, 2010) augmente la prévalence de bactéries portant des gènes de résistance.

- Une mauvaise voie d'administration :

La mise en place d'une antibiothérapie a pour conséquence d'exposer la flore commensale de l'organisme à cette molécule, qui constitue un réservoir à gènes de résistance (Vandaele, 2012). La voie locale doit alors être utilisée préférentiellement lorsque cela est possible.

## B) L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire

### 1) Généralités sur les antibiotiques vétérinaires

#### a) Utilisation des antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés dans 4 buts différents (AFSSA, 2006) :

- A titre thérapeutique curatif, permettant d'obtenir une guérison bactériologique et clinique de l'animal ;
- Dans un contexte de métaphylaxie, qui signifie la mise en place d'un traitement d'un groupe entier d'animaux dans un contexte d'infection bactérienne collective et contagieuse affectant au moins 10 à 15% de l'effectif total (Maillard, 2002). Les sujets ne présentant pas encore de signes cliniques (sujets sains ou en incubation) sont traités au même titre que les sujets malades s'ils ne peuvent pas être séparés des animaux malades ;
- Dans la cadre d'antibioprévention, qui consiste à administrer des antibiotiques à un sujet pour prévenir la survenue d'une infection considérée comme dangereuse, dans un contexte d'intervention chirurgicale par exemple ;

- Notons que l'utilisation en tant qu'additifs alimentaires dans le but d'améliorer la croissance et les performances des animaux de production est interdite depuis 2006 au sein de l'Union Européenne.

#### b) Prescription des antibiotiques

Le vétérinaire peut prescrire des antibiotiques à la suite d'un examen clinique systématique d'un animal. Cependant, chez les animaux de production, la prescription d'antibiotiques peut être dispensée de la réalisation d'un examen clinique. Cette dérogation est possible pour un vétérinaire libéral ou salarié d'un groupement d'élevage dans le cadre d'une démarche encadrée impliquant des soins réguliers dans cet élevage, un bilan sanitaire, un protocole de soins et des visites de suivi.

En 2014, de nouvelles règles quant à la prescription des médicaments vétérinaires ont été établies dans le but de s'adapter au mieux à l'évolution de la pratique vétérinaire en élevages.

Depuis le 1er avril 2016, une nouvelle législation encadre la prescription des antibiotiques dits critiques (Légifrance) qui sera développée plus bas dans la partie I.B.5.

#### c) Délivrance des antibiotiques

Les médicaments vétérinaires peuvent être délivrés par trois entités (Légifrance) :

- Le vétérinaire traitant ou un autre vétérinaire exerçant au sein du même domicile professionnel administratif ou d'exercice peut délivrer les médicaments, sans toutefois pouvoir tenir officine ouverte ;
- Les groupements agréés d'éleveurs peuvent délivrer les médicaments présents sur le Plan Sanitaire d'Elevage (PSE) ;
- Les pharmaciens peuvent délivrer les médicaments indiqués sur l'ordonnance présentée à l'éleveur.

### 2) Les molécules

Le tableau ci-dessous (tableau 1) répertorie les principaux antibactériens (naturels et de synthèse) utilisés en médecine vétérinaire (liste exhaustive à l'annexe 1). Le droit de prescription d'antibiotiques par les vétérinaires est très large : la prescription ne se limite pas aux spécialités

vétérinaires. En effet le système de la cascade offre au vétérinaire la possibilité de s'écarter de l'utilisation stricte de spécialités strictement vétérinaires.

Cependant en matière de prescription d'antibiotiques les connaissances scientifiques ont fait évoluer ce droit, en raison du risque pour l'Homme, concernant les résidus dans les denrées alimentaires mais également l'antibiorésistance. En effet, pour les espèces animales destinées à la consommation humaine (viande, lait, œufs, etc.), une limite maximale en résidus de médicaments (LMR) est fixée par la réglementation européenne.

Tableau 1 : Quelques molécules utilisées en médecine vétérinaire (Brugère et Chardon, 2014)  
(Enriquez, 2007)

| Famille d'antibactériens | Sous famille                                  | Exemples de molécules ou sous familles ou générations                    | Mode d'action                                                                                                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Béta-lactamines          | Pénicillines<br>Céphalosporines               | Pénicillines G, M et A<br>Céphalosporines (1ère, 2ème, 3ème générations) | Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire                                                                        |
| Polymyxines              |                                               | Colistine<br>Polymyxine B                                                | Perturbation de la structure de la membrane plasmique en s'insérant parmi les phospholipides                            |
| Aminosides               |                                               | Gentamicine<br>Apramycine                                                | Inhibition de la synthèse protéique en bloquant l'action de synthèse protéique des ribosomes                            |
| Macrolites et apparentés | Macrolides<br>Lincosamides<br>Pleuromutilines | Erythromycine<br>Spiramycine<br>Clindamycin<br>Tiamuline                 |                                                                                                                         |
| Cyclines                 |                                               | Chlortétracyclines<br>Doxycycline                                        |                                                                                                                         |
| Phénicolés               |                                               | Florfénicol<br>Thiamphénicol                                             |                                                                                                                         |
| Quinolones               | Quinolones<br>Fluoroquinolones                | Enrofloxacin<br>Marbofloxacin                                            | Perturbation de la structure de l'ADN en se fixant sur des enzymes de régulation (topoisomérase, ADN gyrase)            |
| Sulfamides               |                                               | Sulfadiazine<br>Sulfaméthoxine<br>Sulfaméthoxazole +<br>Triméthoprim     | Inhibition compétitive de la synthèse des bases de l'ADN, par analogie structurelle d'un intermédiaire de leur synthèse |



### 3) Evaluation de la consommation des antibiotiques et surveillance de la résistance aux antibiotiques en médecine vétérinaire

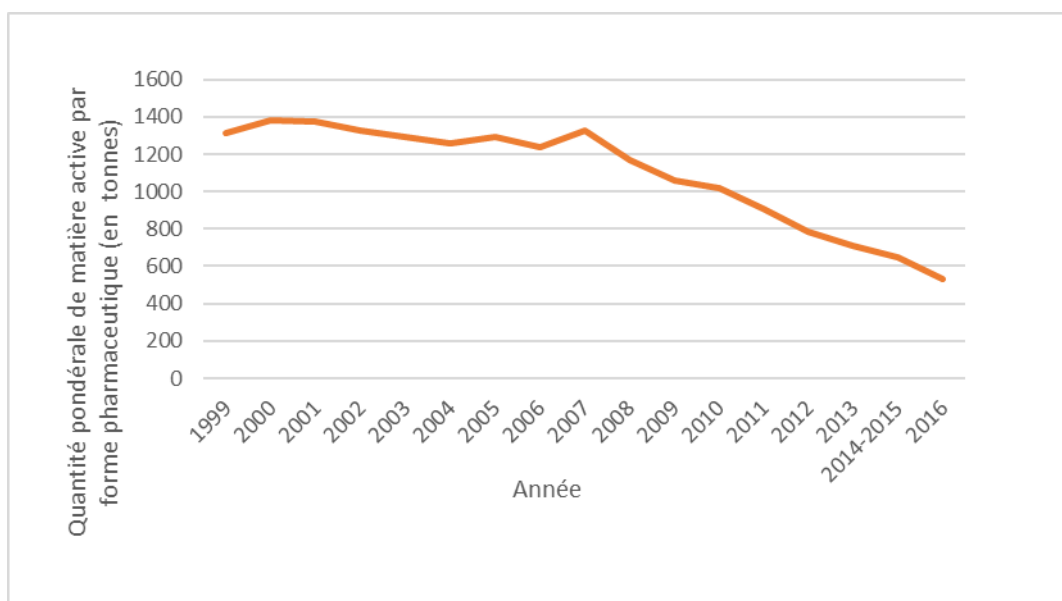
#### a) Evolution de la consommation des antibiotiques dans le milieu vétérinaire

Depuis 1999, l'ANSES effectue un suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires (ANSES, 2017), sur les recommandations du code sanitaire pour les animaux terrestres rédigé par l'OIE. Ce suivi est un bon indicateur de l'évolution de la consommation des antibiotiques dans le domaine vétérinaire. Les chiffres sont communiqués par les laboratoires commercialisant les spécialités antibiotiques. Il faut noter que les antibiotiques destinés à l'humaine et les préparations extemporanées utilisés dans le cadre vétérinaire selon le principe de la cascade ne sont pas comptabilisés.

#### i) Suivi des tonnages d'antibiotiques vendus

En 2016, le volume total des ventes s'élève à 530,14 tonnes d'antibiotiques. 5 familles d'antibiotiques (tétracyclines, sulfamides, pénicillines, aminoglycosides et macrolides) représentent près de 88% du total des ventes d'antibiotiques (Tableau 1). La famille des tétracyclines représente à elle seule 35,0 % du tonnage des ventes. Les antibiotiques critiques (céphalosporines de dernières générations et fluoroquinolones) représentent près de 0,4 % du tonnage vendu de matière active. Près de 36% du tonnage d'antibiotiques vendus est à destination des porcs, 23% est à destination des bovins, et près de 20% est à destination de la volaille. A titre de comparaison, les antibiotiques à destination des animaux de compagnie représentaient moins de 3% du tonnage total.

Figure 4 : Evolution de la quantité pondérale de matière active vendue par forme pharmaceutique (en tonnes) (ANSES, 2017)



Le tonnage d'antibiotiques vendus en 2016 a diminué de 18,5 % par rapport au tonnage moyen sur les années 2014-2015 (avec une baisse principalement enregistrée pour les prémélanges médicamenteux, les poudres et solutions orales) (figure 4).

La quantité pondérale d'antibiotiques en 2016 a été comparée au tonnage en 2011, année de référence pour le début du plan national EcoAntibio : une diminution de 41,7 % a été observée sur les 5 dernières années.

Néanmoins, exprimés en masse de matière active, ces résultats ne sont pas représentatifs de « l'exposition » réelle des espèces animales aux antibiotiques.

#### ii) Suivi de l'exposition des populations animales aux antibiotiques

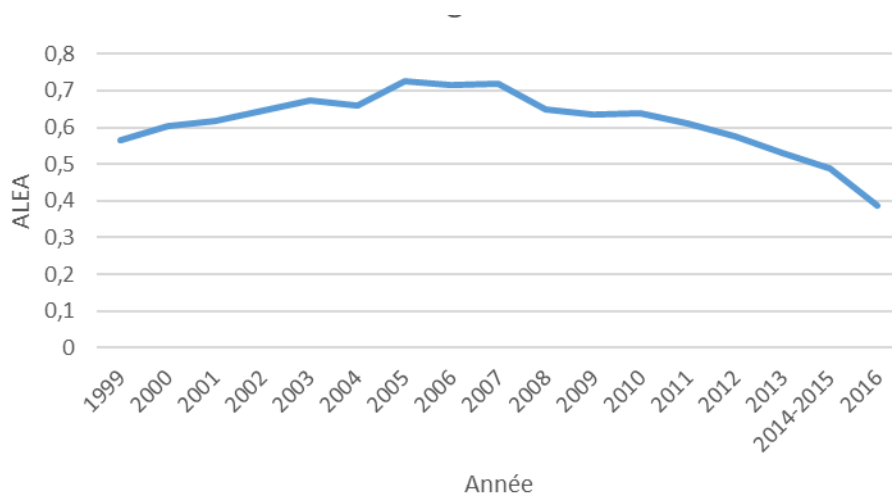
Les volumes d'antibiotiques vendus ne reflétant pas forcément la réelle exposition des populations animales aux antibiotiques, un indicateur plus fiable a été mis en place. Il prend en compte la posologie et la durée d'utilisation des antibiotiques. De plus les antibiotiques récents sont plus actifs et nécessitent l'administration d'une quantité plus faible. Cet indicateur est appelé ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials), qui est l'indicateur de référence de l'exposition aux antibiotiques d'une espèce animale. Il est calculé en divisant le poids vif traité par la biomasse de la population animale potentiellement consommatrice d'antibiotiques.

L'indicateur ALEA n'a pas d'unité et part de l'hypothèse que la totalité des antibiotiques vendus sur l'année ont été administrés aux animaux élevés sur le territoire national durant cette année.

Par exemple : Un ALEA de 0,316 pour l'espèce bovine signifie qu'en 2010, les ventes d'antibiotiques à destination de cette filière ont permis de traiter 31.6 % du poids vif de bovins potentiellement consommateur d'antibiotique

La loi n°2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt, (voir I.B.5.b) qui instaure plusieurs mesures telles que la fin des remises à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2015, a induit un sur-stockage de médicaments contenant des antibiotiques par les acteurs de la distribution et/ou de la délivrance du médicament vétérinaire durant l'année 2014. Ce sur-stockage a eu pour effet d'augmenter l'ALEA de manière biaisée. En conséquence, les données présentées dans la figure 5 prennent en compte la moyenne des indicateurs calculés pour les années 2014 et 2015 afin de lisser ce phénomène de stockage.

Figure 5 : Evolution de l'ALEA global depuis 1999 (ANSES, 2017)



L'ALEA moyen pour l'année 2016 est de 0,388. Depuis 1999, le niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques, toutes familles et espèces confondues, a diminué de 31,5 %. L'ALEA moyen pour les années 2014 et 2015 est de 0,488 et celui de l'année 2016 est de 0,388, soit une variation de -20,5 %. Depuis 2011, l'exposition globale a diminué de 36,6 % (ANSES, 2017a) ;

#### b) Les 3 réseaux français principaux étudiant la résistance aux antibiotiques

- Le réseau Salmonella, créé en 1997, est ciblé sur les salmonelles (étant l'une des principales sources de toxi-infection alimentaire) et les antibiorésistances que développent ces bactéries.

Les données d'épidémiosurveillance sont alimentées par les laboratoires de santé animale et humaine (ANSES, s. d.) ;

- Le réseau Résapath, créé en 1982, est un réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries isolées de l'animal. Il est géré par deux laboratoires de l'Anses (Lyon et Ploufragan-Plouzané). C'est le seul réseau du domaine vétérinaire membre de l'ONERBA (Observatoire National de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques), qui rassemble les données de réseaux de médecine humaine consacrés à la surveillance de l'antibiorésistance (ANSES, 2011) ;
- Les plans de surveillance de la DGAL (Direction Générale de l'Alimentation) de la résistance des bactéries aux antibiotiques, prélevées chez des animaux producteurs de denrée alimentaire.

Les données issues de ces différents réseaux sont rassemblées et confrontées au rapport de suivi de consommation des antibiotiques dans le milieu vétérinaire, réalisé annuellement par l'ANSES.

#### 4) Impact de l'utilisation d'antibiotiques en milieu vétérinaire

##### a) Toxicité et résidus dans les denrées alimentaires, risque pour le consommateur

Certains antibiotiques présentent une toxicité importante, c'est le cas par exemple du chloramphénicol, à l'origine d'aplasie médullaire dans 1 cas pour 24 000 à 40 000 patients humains après ingestion par voie orale. La plupart des auteurs admettent que l'aplasie médullaire provoquée par le chloramphénicol est indépendante de la dose reçue et de la durée du traitement et ce, non seulement aux doses thérapeutiques habituelles mais également pour de très faibles doses (Milhaud et Person, 1981). Pour ces raisons, l'utilisation de cet antibiotique chez les animaux destinés à la consommation humaine est totalement interdite en Europe depuis 1994.

De nombreux autres exemples de toxicité existent, c'est le cas du nitrofurane, également d'emploi interdit chez les animaux de production en raison de son potentiel rôle mutagène et cancérigène.

Concernant les antibiotiques autorisés chez les animaux de production, leur administration peut entraîner la présence de résidus dans les denrées alimentaires (la viande, le poisson, le lait, les œufs et le miel). Pour les espèces animales destinées à la consommation humaine une limite maximale en résidus de médicaments (LMR) est fixée par la réglementation européenne. Elle est définie en tenant

compte de la toxicité de la substance et de l'exposition possible du consommateur. L'objectif est d'éviter qu'un consommateur n'ingère une quantité de substance supérieure à la dose journalière admissible (DJA). Les limites maximales de résidus sont fixées par décision de la Commission Européenne basée sur un avis scientifique rendu par l'Agence européenne du médicament (EMA). La LMR est réglementaire, et s'applique à une substance pour une denrée spécifique de manière identique en Europe. Le temps d'attente défini dans l'AMM d'un médicament correspond au temps entre la dernière administration du médicament et la mise à la consommation des denrées alimentaires issues des animaux traités. Le respect de ce temps permet de garantir que la quantité de résidus se situe en dessous de la limite maximale en résidus de médicaments.

#### b) L'émergence de résistances bactériennes

La surveillance de l'émergence de souches bactériennes résistantes s'effectue par l'étude des bactéries présentes au sein de la flore intestinale commensale des animaux, et par l'étude des bactéries zoonotiques, les deux étant complémentaires.

##### i) Etude des bactéries commensales

Les antibiotiques appartenant aux classes considérées comme critiques pour la santé humaine (bétalactamines, fluoroquinolones, macrolides) ont une élimination intestinale plus ou moins marquée, responsable d'une pression de sélection sur le microbiote intestinal de l'hôte (ANSES 2016).

En France, la surveillance de la flore commensale a été initiée en 1999 pour la filière poulet de chair et a été étendue aux filières porcine et bovine, respectivement en 2000 et 2002. Cette surveillance s'effectue dans le cadre d'un plan de surveillance mis en place par la DGAl, en collaboration avec l'ANSES. Ce programme a pour objectif de fournir une évaluation annuelle du taux de résistance chez des bactéries commensales des animaux (*Escherichia coli* et *Enterococcus faecium*) au sein des 3 principales filières de production françaises (poulet de chair, porc, bovin) (AFSSA, 2006).

##### ii) Etude des bactéries zoonotiques

L'objectif de la surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries zoonotiques est de fournir des données permettant l'analyse de l'évolution en termes de résistance des souches aux antibiotiques et en particulier de mettre en évidence l'émergence de souches multirésistantes. Cette surveillance au niveau des animaux et de l'alimentation est comparée aux résultats issus de la

surveillance des infections chez l'homme. En France, deux principaux genres bactériens zoonotiques font l'objet de surveillance pour leur caractère de résistance aux antibiotiques : *Campylobacter* et *Salmonella*.

La large utilisation des fluoroquinolones en médecine humaine et vétérinaire avant la réglementation sur les antibiotiques critiques a contribué à l'émergence de résistances chez certains sérovars. Par exemple, des échecs de thérapeutique à la ciprofloxacine ont été décrits dans certains pays.

A titre d'exemple, les volailles représentent un réservoir important de *Campylobacter*, potentiellement transmissible à l'Homme via la consommation de volailles contaminées à l'abattoir. En Europe depuis 2004, la majorité des TIAC sont dues à cette bactérie, et 99.7% de ces toxico-infections concernent *C.jejuni* et *E.coli* (EFSA/ECDC, 2015). L'acquisition de déterminants de résistance aux fluoroquinolones par des souches de *Campylobacter* au cours de la période d'élevage représente donc un enjeu de santé publique important.

Dans une étude réalisée sur des poulets de chair de 14 jours chez lesquels on a ensemencé une souche de *Campylobacter jejuni*, les auteurs ont montré que des traitements à base d'enrofloxacin administrés dans l'eau de boisson avec une posologie habituellement utilisée pour le traitement de la colibacillose (entre 12 et 250 ppm) sélectionnaient la résistance aux fluoroquinolones. Cet effet est dose-dépendant et une dose de 500 ppm permet de prévenir l'apparition des mutants résistants sans induire de toxicité (Stapleton *et al.*, 2010).

Cependant en pratique, augmenter le dosage d'enrofloxacin sera difficilement réalisable en raison du coût élevé de cet antibiotique.

En 2011, une étude a identifié les facteurs de risque de contamination des carcasses de poulets par *Campylobacter* à l'abattoir. Cette dernière est corrélée à l'hétérogénéité entre les animaux, mais pas aux thérapies mises en place en début de vie pour lutter contre la colibacillose (Malher *et al.*, 2011).

L'acquisition de déterminants de résistance par *Campylobacter* pose la question de l'usage de fluoroquinolones à une période de la vie où les *Campylobacter* n'ont pas encore colonisé l'intestin. L'étude de Mahler pose l'hypothèse de l'acquisition des déterminants de résistance dans la litière où l'enrofloxacin et son métabolite la ciprofloxacine sont rejetés avec les fèces. Les deux molécules sont en effet très stables dans l'environnement et sélectionneraient des déterminants de résistance dans les flores de la litière. La contamination des poulets s'effectuerait alors par voie oro-fécale. Il est également possible que cette acquisition se fasse dans le tractus digestif au moment où *Campylobacter* apparaît dans l'intestin alors que des résidus d'enrofloxacin y sont encore présents et actifs (Mateo, 2016).

## 5) Mesures pour réduire l'utilisation d'antibiotiques en milieu vétérinaire

### a) Plans Ecoantibio

En réponse à la montée de l'antibiorésistance, le ministère de l'agriculture met en place fin 2011 le plan Ecoantibio, un plan pluriannuel s'étalant jusqu'en 2017 ayant 2 objectifs (MINISTERE DE L'AGRICULTURE, s. d.) :

- Réduire de 25% la consommation d'antibiotiques chez les animaux ;
- Diminuer la consommation des antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire, dans le but de préserver le plus grand nombre de molécules antibiotiques.

Ce plan est subdivisé en 5 axes principaux eux même constitués de 40 mesures au total.

Le but de l'ensemble de ces axes est :

- D'assurer la sensibilisation et la diffusion des bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques à l'ensemble des acteurs de la filière ;
- De permettre le développement des prophylaxies (sanitaires, vaccinales) et le soutien de la recherche de nouvelles molécules ou solutions alternatives à l'antibiothérapie ;
- De mettre en place une meilleure gestion des molécules antibiotiques critiques dont la préservation pour la santé humaine est indispensable, et un encadrement plus strict des pratiques commerciales et de la prescription des antibiotiques ;
- D'évaluer l'impact des différentes mesures prises, de renforcer les contrôles des filières très consommatrices et de suivre l'impact de l'usage des antibiotiques sur l'environnement ;
- De s'intégrer dans une lutte contre l'antibiorésistance à échelle européenne et mondiale, en privilégiant les échanges d'informations.

Les premiers bilans de ce plan se révèlent être positifs. En effet, l'exposition globale aux antibiotiques a chuté de 20,1% toutes espèces confondues en 2015 par rapport à 2011, début du plan Ecoantibio. Concernant l'exposition des animaux aux antibiotiques critiques, une diminution de 21% en 2 ans seulement a été constatée (ANSES, 2017).

Dans la continuité de ce premier plan, le 19 avril 2017 est lancé le plan Ecoantibio 2 (disponible en annexe) dont le but est de poursuivre la diminution de la consommation d'antibiotiques dans les

populations animales (ANSES et ANMV, 2016). Il est constitué de 20 mesures réparties en 5 axes dont les objectifs seront d'évaluer les impacts du premier plan, d'en valoriser les résultats et de poursuivre la dynamique initiée avec le premier plan en poursuivant les actions précédemment engagées.

Le premier axe de ce second plan ECOANTIBIO évoque le développement des traitements alternatifs, notamment dans la mesure numéro 2 qui place la phytothérapie et l'aromathérapie comme candidats permettant la diminution de l'utilisation des antibiotiques et donc la lutte contre l'antibiorésistance. En juin 2017, le Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation a lancé un appel à projet proposant d'allouer un budget de 150 000 euros dans des projets en recherche et formation en aromathérapie.

Le suivi de la consommation et de l'exposition réels aux antibiotiques reste peu précis. C'est pourquoi une des mesures du Ecoantibio 2017 recommandait la création d'outils de gestion des traitements vétérinaire à destination des éleveurs et vétérinaires. Ceux-ci permettraient de répertorier tous les traitements réalisés, mais également de rappeler les modalités des traitements (durée du traitement, dose). Les informations collectées seraient alors transmises à l'ANSES de manière anonyme, dans le but d'obtenir des chiffres plus précis. Un logiciel (GVET) est actuellement en test auprès d'éleveurs et vétérinaires.

#### b) Loi d'avenir

En complément des démarches volontaires des filières qui ont permis de réduire de manière significative l'utilisation d'antibiotiques, le gouvernement a proposé une série de mesures législatives dans le projet de loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt, qui vise à limiter le recours aux antibiotiques et à promouvoir leurs bonnes pratiques d'emploi, en particulier celles concernant les antibiotiques d'importance critique pour lesquels un objectif de réduction de l'utilisation de 25 % d'ici fin 2016 a été fixé.

La loi d'avenir du 13 octobre 2014 est constituée de 96 articles concernant la performance économique et environnementale des filières agricoles, agroalimentaires et forestières, la politique de l'alimentation et la performance sanitaire.

L'article 48 cible plus particulièrement les antibiotiques critiques en introduisant certaines dispositions dans le code de la santé publique (CSP) et en modifiant d'autres. Les principales dispositions sont :



- L'interdiction de prescription des antibiotiques critiques à titre préventif ;
- L'obligation d'un examen clinique avant la prescription d'un antibiotique critique à des fins curatives ou métagylactiques ;
- La prescription d'un antibiotique critique à des fins curatives ou métagylactiques doit être précédée d'un examen complémentaire d'identification de la souche bactérienne responsable de l'infection et d'un antibiogramme dont les résultats doivent être conservés 5 ans par le vétérinaire.

Trois dérogations sont prévues à l'obligation de réalisation de l'antibiogramme :

- lorsque la réalisation du prélèvement d'échantillon est impossible en raison de la localisation de l'infection, du type d'infection ou de l'état de santé de l'animal ;
- lorsque le vétérinaire a connaissance de résultats d'antibiogrammes effectués depuis moins de 3 mois, pour le même animal ou pour des animaux du même stade physiologique présents sur le même site et pour la même affection ;
- lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne pour laquelle un traitement avec d'autres antibiotiques serait insuffisamment efficace. Dans un délai de 4 jours après la prescription, le vétérinaire doit adapter le traitement en fonction de l'évolution clinique et des résultats de l'antibiogramme.

- La durée d'un traitement avec un antibiotique critique est limitée à un mois, même si la durée figurant sur le résumé des caractéristiques du produit est supérieure. Si le traitement doit être prolongé, il ne peut l'être uniquement après un nouvel examen clinique et une nouvelle prescription ;
- La durée de validité de la prescription est limitée à un mois (contrairement aux autres médicaments vétérinaires dont la prescription est valable 1 an) ;
- Le renouvellement de la délivrance des antibiotiques critiques est interdit.

L'article 49 fixe quant à lui l'objectif de réduction de l'utilisation des antibiotiques critiques (fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième et quatrième générations) en médecine vétérinaire à 25% au 31 décembre 2016, par rapport à 2013.

La liste complète des antibiotiques interdits d'usage en médecine vétérinaire est disponible en annexe 2.

### c) Les résultats des mesures instaurées

#### i) Réduction de l'exposition aux antibiotiques

Comme expliqué précédemment dans la partie I.B.3.a, l'exposition des animaux aux antibiotiques a drastiquement réduit l'exposition des animaux aux antibiotiques. L'exposition globale a ainsi diminué de 36,6 % depuis 2011.

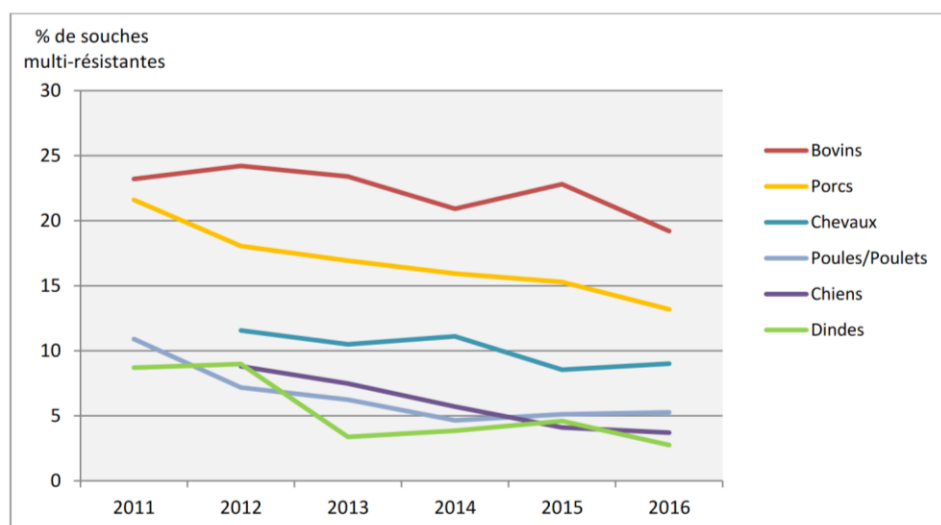
Concernant les antibiotiques dits « critiques », en 2016, l'exposition aux fluoroquinolones et aux Céphalosporines de dernières générations a respectivement diminué de 74,9% et 81,3% par rapport à 2013. L'objectif fixé par la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt promulguée en 2013 (développé en I.B.5.b) était de 25% de réduction de l'exposition en 3 ans. Ce chiffre est donc largement atteint et même dépassé.

Néanmoins, le suivi de la consommation et de l'exposition réels aux antibiotiques reste peu précis. C'est pourquoi une des mesures du Ecoantibio 2017 recommandait la création d'outils de gestion des traitements vétérinaire à destination des éleveurs et vétérinaires. Ceux-ci permettraient de répertorier tous les traitements réalisés, mais également de rappeler les modalités des traitements (durée du traitement, dose). Les informations collectées seraient alors transmises à l'ANSES de manière anonyme, dans le but d'obtenir des chiffres plus précis. Un logiciel (GVET) est actuellement en test auprès d'éleveurs et vétérinaires.

#### ii) Diminution du nombre de souches résistantes : exemple d'*E.Coli*

En 2016, la proportion de souches d'*E.Coli* multi-résistantes (résistance à au moins trois familles d'antibiotiques sur les cinq testées) était la plus forte chez les bovins (19,2%), suivi des porcs (13,2%) ; elle était beaucoup plus faible chez les volailles (5,3% chez les poules/poulets et 2,7% chez les dindes). Sur la période 2011-2016, la proportion de souches multi-résistantes est en diminution significative chez toutes les espèces comme l'illustre la figure 6 (ANSES, 2017).

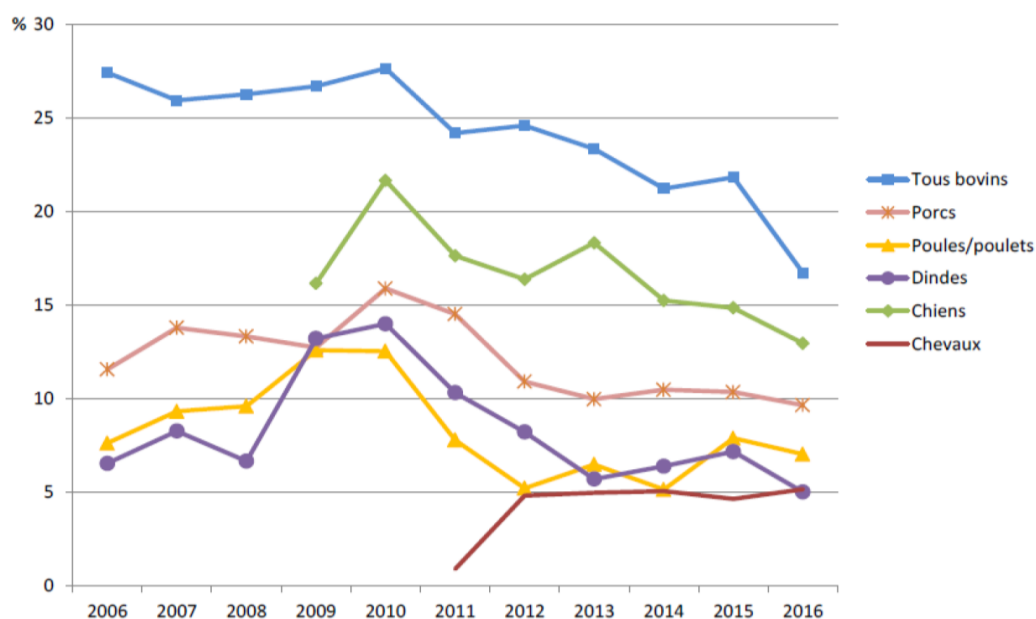
Figure 6 : Evolution des proportions de souches d'*E.coli* multirésistantes au sein des différentes filières d'animaux de production entre 2011 et 2016 (ANSES, 2017)



Les proportions d'*E.coli* résistant aux Fluoroquinolones sont supérieures à celles résistant aux Céphalosporines. Cette observation est valable quelles que soient les filières animales.

La figure 7 montre qu'après une augmentation des souches résistantes dans quasiment toutes les filières, une tendance à la diminution est observée depuis l'année 2010 (Couriera, 2017).

Figure 7 : Evolution des proportions des souches d'E.Coli résistantes à l'enrofloxacin ou à la marbofloxacin (Couriera, 2017)



Ces résultats montrent l'impact positif des nouvelles réglementations sur l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Ainsi, l'utilisation des antibiotiques est à l'origine de la sélection de souches bactériennes multi résistantes. Les mauvaises utilisations ont accéléré ce phénomène. Ces dernières années, différentes initiatives gouvernementales ont permis une utilisation raisonnée des antibiotiques, qui ont entraîné une réduction de leur consommation ainsi qu'une diminution de certaines souches multi résistantes. Parallèlement à ces mesures, les recherches de molécules alternatives à l'antibiothérapie se développent.

## II) Les alternatives à l'antibiothérapie

### A) Le contexte en 2018

#### 1) La pression du public

Depuis quelques années, un nombre croissant de consommateurs, toujours plus soucieux de leur santé, se tournent davantage vers une alimentation et une médication naturelles et saines. Il existe actuellement un regain d'intérêt certain pour ce qui est défini comme bon et authentique, à savoir ce qui provient du cycle naturel, de nos campagnes environnantes.

L'avènement d'internet puis des réseaux sociaux, facilitant à l'accès à l'information, a contribué à l'émergence de certains scandales sanitaires impliquant parfois les antibiotiques. C'est le cas par exemple de la libération involontaire de 900 000 saumons d'élevage traités au florfenicol d'une ferme piscicole au sud du Chili, à la suite d'une tempête. La multinationale propriétaire de la ferme et le gouvernement chilien ont alors appelé la population à ne pas les consommer, les poissons étant susceptibles de contenir des résidus d'antibiotiques pouvant provoquer des réactions importantes chez les personnes allergiques à ces médicaments.

Ce scandale, exemple parmi d'autres, contribue à l'évolution de l'opinion publique, de plus en plus méfiante à l'égard de l'utilisation de la chimie, dont les antibiotiques font partie.

De plus, les différentes campagnes de sensibilisation à l'utilisation massive des antibiotiques ont permis une prise de conscience de l'importance de réduire la consommation d'antibiotiques. La campagne la plus marquante reste celle lancée en 2002 par le gouvernement français et l'assurance maladie, intitulée « les antibiotiques, c'est pas automatique ». Une diminution de 26,5% de l'utilisation a été constatée suite à cette campagne (Sabuncu *et al.*, 2009).

#### 2) La demande des éleveurs

Dans la veine du retour à la nature, plébiscité par les consommateurs, de plus en plus d'éleveurs se convertissent à une production biologique. Le nombre de vaches élevées en bio a progressé de 18 % en 2017 comparé à 2016, avec un dynamisme particulier des élevages laitiers qui comptent près de 194 000 vaches conduites en bio soit +27 % versus 2016 (Agence bio, 2018).

Selon le Règlement (CE) N° 834/2007 du conseil du 28 juin 2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) n° 2092/91, la gestion de la santé animale est axée sur la prophylaxie et encourage la vaccination. L'utilisation d'antibiotiques à des fins prophylactiques est interdite. En cas de maladie, l'élevage bio doit donner une priorité claire aux traitements homéopathiques et phytothérapiques. Les traitements allopathiques chimiques (y compris antibiotiques) ne sont possibles qu'en curatif et leur nombre est limité (de 1 à 3 par an selon la durée de vie de l'animal, hors traitements obligatoires et vaccins). Seuls les antiparasitaires ne sont pas limités en nombre. De plus, le délai d'attente légal entre un traitement allopathique et la vente des produits est doublé, et il est de 48h minimum.

A noter qu'un nouveau règlement encadrant l'agriculture entrera en vigueur le 1er janvier 2019, abrogeant le règlement 834/2007.

L'utilisation d'alternatives, comme la phytothérapie, présente des avantages économiques : une diminution voire absence de temps d'attente, une réduction des effets indésirables. En 2017 représentaient, les antibiotiques représentaient 7% des déclarations d'effets indésirables en médecine vétérinaire (ANSES, 2018).

La législation européenne concernant l'agriculture biologique encourage donc l'utilisation de molécules alternatives à l'antibiothérapie. Des organisations vétérinaires, à l'image de la SNGTV, ont développé des commissions sur l'utilisation des alternatives à l'antibiothérapie qui impliquent l'organisation de formations et la création de documents de conseils destinés aux vétérinaires.

## B) Les différentes alternatives

Parallèlement à la recherche de nouvelles molécules antibiotiques et aux mesures appliquées pour réduire l'apparition de bactéries résistantes, la recherche d'alternatives à l'antibiothérapie connaît un regain d'intérêt au sein de la communauté scientifique depuis quelques années. La phagothérapie, les peptides antimicrobiens et la phytothérapie seront les plus développés dans cet exposé.

## 1) La phagothérapie

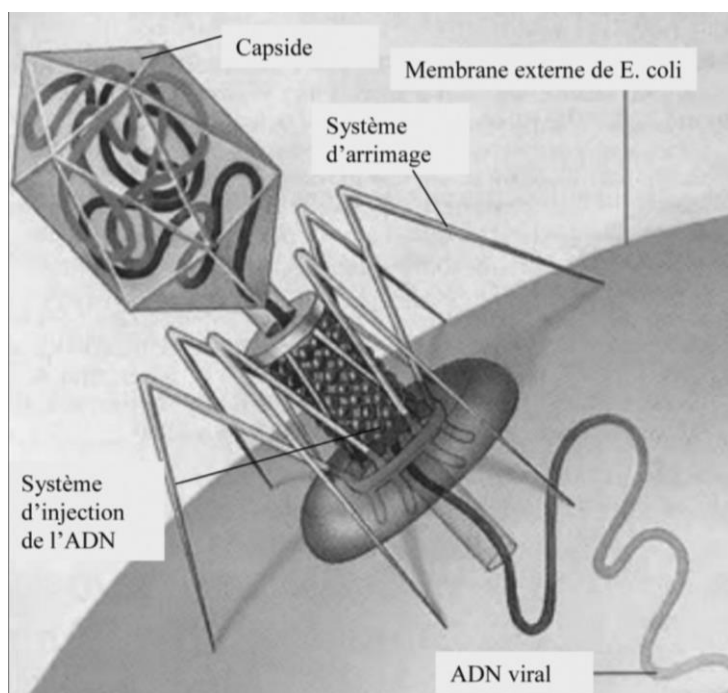
### a) Définition et caractérisation d'un bactériophage

On définit de manière usuelle un bactériophage comme un virus infectant spécifiquement les cellules bactériennes, ayant la capacité de s'y multiplier puis généralement de les lyser. Ils sont le plus souvent spécifiques à une espèce de bactérie. Les phages sont classés à partir de leur morphologie, leur composition et leur spécificité d'hôte (DUBLANCHET, 2009).

#### i) Constitution

Les bactériophages ont une taille variant de 60 à 300nm, soit environ 100 fois moins qu'une bactérie. Ils sont, à l'image des virus infectant les eucaryotes, constitués de 2 parties : une tête et une queue. La tête est formée par une enveloppe externe de nature protéique (la capside), ayant pour rôle de protéger le matériel génétique contenu à l'intérieur de celle-ci. Le matériel génétique est constitué d'ADN double brin chez une très grande majorité de phages. La queue, également constituée de protéines joue un rôle dans la fixation du phage (à l'aide d'un système d'arrimage) ainsi que l'adsorption de celui-ci (grâce à un système d'injection) au sein de la bactérie. Leur structure est illustrée dans la figure 8.

Figure 8 : Schéma d'un bactériophage (exemple du bactériophage T4) (RAVAT et al., 2015)



## ii) Classification

La classification des virus s'effectue de manière distincte de celle des êtres vivants, en raison du débat concernant leur appartenance ou non au monde vivant. L'organisme scientifique responsable de la classification des virus est l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Elle s'organise comme celle des êtres vivants, c'est-à-dire par ordre, famille, sous-famille, genre et espèce. On compte aujourd'hui 9 ordres viraux, dont celui des *Caudoviridae* (illustrés dans la figure 9), correspondant à celui des bactériophages, qui est lui-même actuellement composé de 3 familles : les *Myoviridae*, *Siphoviridae* et *Podoviridae*. Les virus sont classés dans les familles en fonction de leur morphologie (ICTV et King, 2012) :

- Les *Siphoviridae* sont caractérisés par une longue queue non contractile constituée de disques empilés de 6 sous unités. Ces phages sont lytiques et infectent principalement les entérobactéries et vibrions ;
- Les *Myoviridae* ont eux une longue queue contractile composée d'une gaine extérieure qui se contracte autour du tube central rigide constitué de 6 anneaux empilés. Comparés aux autres familles de bactériophages, les myovirus ont souvent des têtes plus grosses et des poids de

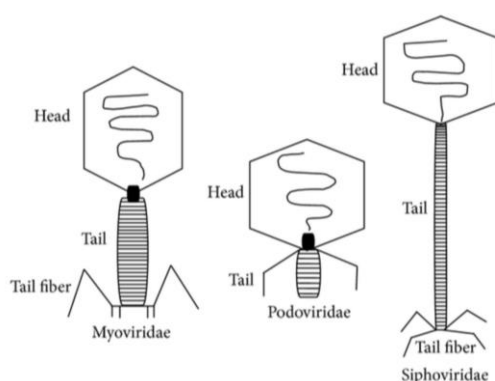


particules plus élevés et des teneurs en ADN plus importantes. Ils semblent également être plus sensibles à la congélation et à la décongélation et au choc osmotique ;

- Les *Podoviridae* possèdent une petite queue non contractile. Les phages sont tempérés et infectent les souches de *Salmonella* et d'*Escherichia coli*.

Plus de 4 500 descriptions ont été publiées : 24% dans la famille des *Myoviridae*, 62% dans la famille des *Siphoviridae* et 14% dans la famille des *Podoviridae* (ICTV et King, 2012).

Figure 9 : Morphologies des 3 familles de Caudoviridae (ELBREKI et al., 2014)



## ii) Les différents types de bactériophages

Il existe 3 types de bactériophages classés en fonction de leur cycle de vie. On distingue :

- Les phages lytiques, représentant 90% des phages ;
- Les phages tempérés, qui eux représentent environ 10% ;
- Les phages filamenteux, représentant moins de 1%.

Les différences entre les types de phages sont basées sur le cycle de vie des phages au sein de la bactérie infectée : les phages lytiques détruisent rapidement la bactérie après production de nouveaux phages via un cycle dit « lytique ». A l'inverse, le mécanisme d'action des phages tempérés est basé sur un cycle dit « lysogénique » permettant l'intégration de l'ADN phagique au sein de l'ADN bactérien, et ce en restant silencieux pendant plusieurs cycles de division bactérienne. Enfin, le 3<sup>ème</sup> type de phage, appelé phage filamenteux permet la production de nouveaux phages par

bourgeonnement de la membrane bactérienne sans la lyser. Les phages lytiques sont les seuls à être utilisés à des fins thérapeutiques, grâce à leurs propriétés lytiques des bactéries. Les phages tempérés ne sont quant à eux pas utilisés à ces fins, il est même important de s'assurer de l'absence de ces phages au sein des préparations car ils peuvent constituer de potentiels vecteurs de gènes dangereux. Ces phages sont utilisés en biologie moléculaire, comme outils permettant l'implantation de gènes au sein de bactéries, permettant la synthèse de protéines d'intérêt par la bactérie, utilisée comme moyen de production de celles-ci.

#### iiii) Cycle lytique

Le cycle de vie des phages lytiques est basé sur la production d'une multitude de bactériophages en utilisant la machinerie cellulaire de la bactérie hôte, entraînant la destruction celle-ci à la fin du cycle (figure 10). Ce cycle comporte plusieurs étapes :

- L'arrimage du phage sur la bactérie hôte s'effectue grâce à la reconnaissance de récepteurs protéiques spécifiques présents sur la paroi bactérienne par des protéines de la queue du phage ;
- La perforation de la paroi bactérienne est permise par l'action d'enzymes libérées par le phage, laissant une voie d'accès à la membrane plasmique, facilement traversée par la queue du phage ;
- L'ADN du phage est ensuite injecté au sein du cytoplasme bactérien, la capside reste quand à elle à l'extérieur de la bactérie ;
- L'étape suivante correspond à l'intégration de l'ADN du phage au sein de l'ADN bactérien, avec transcription et traduction permettant la production d'une endonucléase qui entraîne le clivage de l'ADN bactérien en plusieurs morceaux inactifs. L'ADN phagique détourne alors la machinerie cellulaire à son profit en utilisant l'énergie et les ribosomes bactériens pour la synthèse des protéines des nouveaux phages ;
- Après l'assemblage des protéines virales pour former les nouvelles entités virales, les bactériophages utilisent les enzymes lysosomales pour lyser la membrane bactérienne permettant la libération de 50 à 100 nouveaux phages.

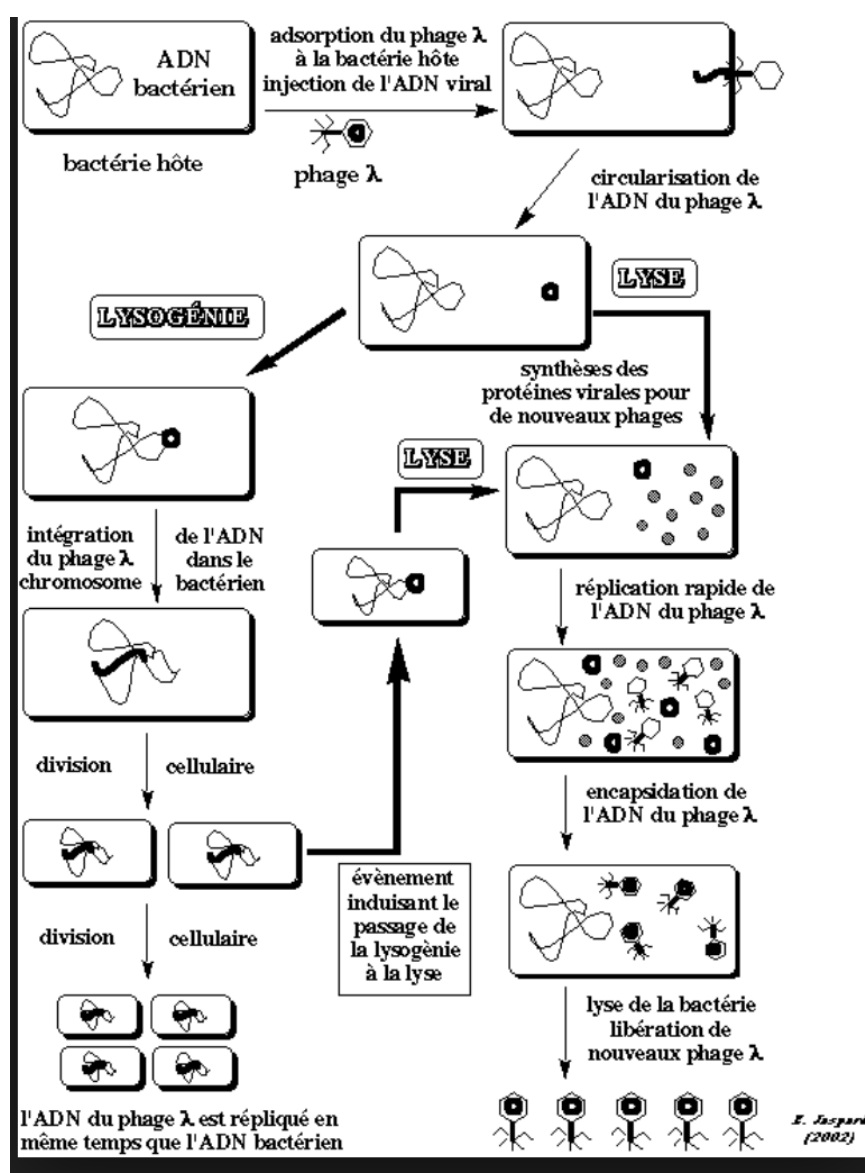
Le cycle lytique des bactériophages se déroule en 30 minutes environ, soit deux fois moins de temps que le temps de la division bactérienne. La présence de bactériophages au sein d'une colonie bactérienne entraîne donc inexorablement une destruction de la population bactérienne.

#### iv) Cycle lysogénique

Les phages tempérés ont un cycle de vie différent de celui des phages lytiques. Le génome du phage est intégré à celui de la bactérie hôte, mais contrairement aux phages lytiques, la cellule hôte n'est pas lysée et l'ADN phagique reste au intégré au sein de l'ADN bactérien durant plusieurs cycles de division bactérienne. Ceci implique donc une transmission du matériel génétique phagique aux cellules bactériennes filles, descendantes de la cellule hôte. Ces phages peuvent conférer de nouvelles propriétés aux bactéries (comme des gènes de virulence par exemple).

Cet état de quiescence peut durer un certain moment (on appelle alors ce génome intégré « prophage ») jusqu'à l'entrée dans un cycle lytique. Cependant ce changement d'état reste rare : sa fréquence s'élève à un cas sur 100000 phages tempérés et ce changement dépend de facteurs extérieurs comme un état de stress, exposition aux rayons ultra-violets, rayons X ou agent oxydant.

Figure 10 : Cycles lytique et lysogénique des bactériophages (Jaspard, 2002)



#### v) Milieu de vie naturel

Des études ont montré la présence de phages en quantité importantes dans l'environnement, suggérant un rôle important dans le microbiote. En 1979, Torrella et son équipe ont mis en évidence et quantifié la présence de bactériophages dans l'eau de mer : ils ont évalué leur nombre à  $10^4$  à  $10^9$ /ml. Dans les sols, le nombre varie entre 0,7 et  $2,7 \cdot 10^8$ /g avec un ratio virus/bactéries supérieur à 100 (Torrella et Morita, 1979). Ils ont également montré leur présence dans les denrées alimentaires comme les yaourts. La croissance et la survie des phages est contrôlée par de nombreux facteurs

comme le pH, la température, et la présence de bactéries hôtes (Weinbauer, 2004). La présence de phages dans le tube digestif a été mise en évidence (Manrique *et al.*, 2017). Certains scientifiques avancent même qu'ils font partie de l'arsenal défensif contre les bactéries pathogènes de l'intestin, au même titre que le système immunitaire. Différents mécanismes sont mis en jeu : par interaction directe avec les bactéries pathogènes de l'intestin, mais également par interaction avec les cellules immunitaires après translocation de la barrière intestinale (Gorski *et al.*, 2017). Le rôle important des phages intestinaux dans le contrôle des populations bactériennes locales a été étudié par Atterbury et son équipe, qui ont mis en évidence une corrélation entre la présence naturelle de phages dans l'environnement, dirigés contre une souche de *Campylobacter* et du titre des *Campylobacter* dans le caecum des volailles (Atterbury *et al.*, 2007).

## b) Découverte

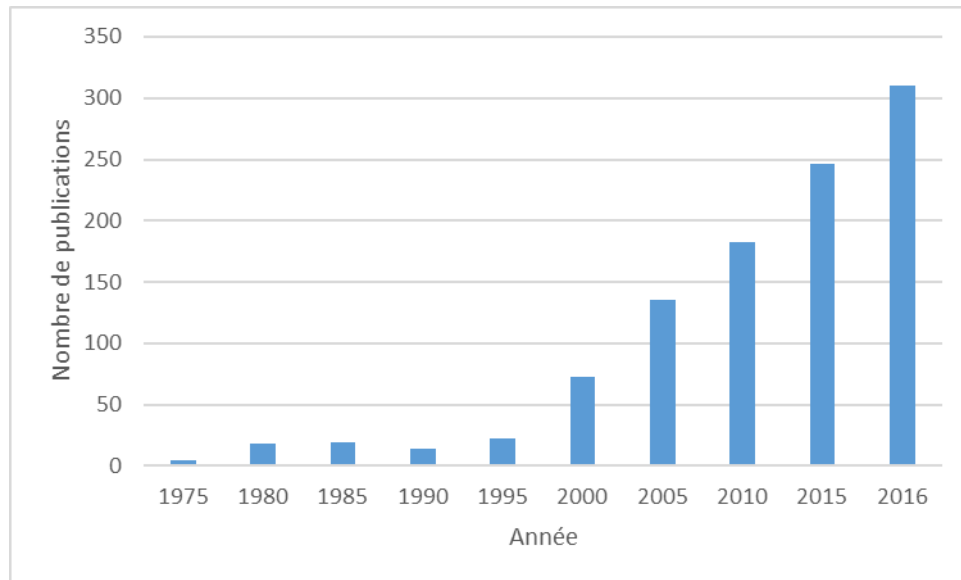
En 1915 Frederick Twort, bactériologiste anglais, réalise les premières observations de l'activité des bactériophages, après l'observation de plages de lyse bactériennes dans des cultures bactériennes sur gélose. Twort émet différentes hypothèses sur l'origine de ces plages, mais s'oriente plutôt vers une origine chimique à ce phénomène (Dublanche, 2009). C'est en 1917 que Félix d'Herelle, biologiste franco-canadien travaillant à cette époque à l'Institut Pasteur, formule l'hypothèse d'une part que ces plages claires correspondaient à une lyse bactérienne et d'autre part que cette lyse pouvait être provoquée par un agent inconnu qu'il appelle « microbe filtrant » (D'Herelle, 1919). Il poursuit ses recherches dans ce sens et réussit à isoler des souches des « microbes filtrants » qu'il appellera bactériophages. Un premier usage thérapeutique est concrétisé en 1919 à l'hôpital Necker, par le traitement avec succès d'enfants atteints de la dysenterie bacillaire (Dublanche, 2009). D'autres utilisations de la phagothérapie dans le traitement de différentes épidémies (la peste en Egypte en 1925 (D'Herelle, 1925) ou le choléra en Inde en 1926 (Morison, 1935) ont permis d'amorcer l'essor de la phagothérapie.

Les découvertes de Félix d'Herelle sont cependant loin de faire l'unanimité au sein de la communauté médicale, du fait que le bactériophage n'avait encore pas été mis en évidence à l'époque. C'est l'invention du microscope électronique qui permettra de démontrer l'existence des bactériophages en 1940.

La découverte de l'antibiothérapie, notamment de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 puis sa production massive durant la seconde guerre mondiale relèguent la phagothérapie au second plan. Elle sera totalement abandonnée en Europe de l'Ouest durant les années 70. Cependant les recherches dans ce domaine se poursuivent en Europe de l'Est en raison de la guerre froide qui privait les soviétiques des progrès occidentaux en matière d'antibiothérapie. Depuis la chute du

régime soviétique, la phagothérapie profite d'un regain d'intérêt de la part de l'Occident. L'augmentation croissante du nombre d'articles scientifiques publiés sur le site de référence PubMed permet d'illustrer ce phénomène, dont les chiffres sont présentés en figure 11.

*Figure 11 : Evolution du nombre de résultats lors d'une recherche sur Pub Med avec les mots clés « bacteriophage therapy »*



### c) Principe de la phagothérapie

#### i) Généralités

Le principe de l'utilisation des phages dans le traitement d'infections bactérienne repose sur les propriétés naturelles lytiques de ces virus sur les bactéries. Cependant, la grande spécificité des phages sur une de bactéries est à prendre en compte dans la mise en place du traitement et dans le choix du phage utilisé. Deux protocoles de traitement existent :

- Administration au patient d'un ensemble de phages au patient fabriqué à partir de plusieurs souches bactériennes. Cet ensemble de phage est représentatif et pertinent en fonction du contexte épidémiologique, et permet un élargissement du spectre d'action de chaque phage ;
- Identification de la bactérie et réalisation d'un « phagogramme » en mettant en culture la bactérie d'intérêt au contact de différents bactériophages répertoriés dans une banque. Cela permet de cibler le phage le plus efficace sur la bactérie à l'origine de l'infection et de permettre d'administrer une plus forte concentration de phage au niveau de la zone infectée. Ce protocole maximise ainsi l'efficacité du traitement.

## ii) Pharmacocinétique

La pharmacocinétique correspond à l'étude des actions de l'organisme sur une substance active contenue dans un médicament après son ingestion ou son administration. La pharmacocinétique est subdivisée en plusieurs étapes : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. Pour être efficace, un médicament doit atteindre son site d'action, y être présent dans des quantités et pendant une durée suffisantes pour conserver un niveau thérapeutique acceptable. Un médicament peut soit agir avant d'être métabolisé en forme inactive puis excrété, ou bien être métabolisé en une forme active, agir, puis être excrété.

L'absorption intestinale des phages a été mise en évidence dans les années 50 par une équipe de chercheurs qui ont administrés une préparation phagique par voie orale à des souris. Quelques minutes après, les phages ont été détectés dans le sang, prouvant ainsi leurs capacités de translocation intestinale (Tetz et Tetz, 2016).

Néanmoins, l'acidité stomacale semble diminuer la viabilité des préparations phagiques, beaucoup de phages étant sensibles aux milieux acides (Smith *et al.*, 1987).

Des administrations intra-veineuse, intra rectale, intra-péritonéale et même intra-nasale sont également décrites. Cependant les vitesses de diffusion des phages jusqu'aux organes sont plus ou moins longue selon la voie choisie (Bogovazova *et al.*, 1991).

Une fois dans la circulation sanguine, les phages diffusent progressivement dans les différents organes en une dizaine d'heure (Bogovazova *et al.*, 1992). Ils sont présents en plus grand nombre et sur une durée plus importante sur le site d'infection, ceci s'expliquant par la multiplication *in vivo* des phages suite à l'infection et la lyse des bactéries cibles (Dubos *et al.*, 1943).

L'élimination des phages s'effectue dans plusieurs organes. Certaines études ont démontré le rôle primordial des cellules de Kupffer, situées dans le parenchyme hépatique, dans la phagocytose et l'élimination des bactériophages chez les souris (Inchley, 1969). D'autres études ont mis en lumière l'importance des macrophages spléniques dans l'inactivation des bactériophages, mais de manière 4 fois moins rapide que les cellules de Kupffer (Inchley et Howard, 1969). Les bactériophages sont également capables de passer le filtre rénal, ce qui explique l'observation de la présence de phages dans les urines chez l'Homme (Weber-Dabrowska *et al.*, 1987).

### iii) Pharmacodynamique et toxicité

La pharmacodynamique correspond quant à elle à l'étude détaillée de l'interaction entre la substance active et sa cible (récepteur, protéine libre, canal ionique, ...).

L'étude de la pharmacodynamique des bactériophages au sein des organismes connaît un regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique depuis une vingtaine d'année. En effet, un intérêt grandissant sur les interactions des phages avec les bactéries s'est développé. Des modèles mathématiques théoriques ont été élaborés *in vitro* (Kasman *et al.*, 2002).

L'interaction entre le phage et la bactérie est le résultat d'une collision aléatoire entre les deux éléments.

Comme expliqué précédemment, les phages ont une grande spécificité de cible, qui est uniquement bactérienne. Ils sont dans l'incapacité d'infecter, d'utiliser et de lyser les cellules eucaryotes. Néanmoins, ils peuvent interagir avec celles-ci.

En effet, des recherches ont établi que ces phages sont reconnus par le système immunitaire des organismes, pouvant entraver l'efficacité des traitements. Les bactériophages sont constitués de matériel génétique entouré de protéines. La présence de ces protéines exogènes est naturellement reconnue par les cellules immunitaires et met en jeu l'immunité innée non spécifique (capacité de l'organisme de déclencher une réponse immunitaire non spécifique) ainsi que l'immunité acquise spécifique (basée sur la production retardée d'anticorps et sur la constitution d'une mémoire immunitaire). Certaines études montrent que l'immunité innée semble négligeable lorsque les préparations sont purifiées (Bruttin et Brüßow, 2005).

L'immunogénicité de préparations phagiques parfois observée s'explique par la présence de résidus protéiques bactériens lors de la préparation de celles-ci. La production d'anticorps anti-phagiques neutralisants est parfois observée après administration de phages (Dabrowska *et al.*, 2014). Cependant, celle-ci ne semble pas influencer le pronostic infectieux et l'efficacité du traitement (Zaczek *et al.*, 2016). Il faut également noter que ces résultats diffèrent fortement selon les bactériophages : pour certains phages, aucun anticorps dirigés contre ceux-ci n'ont été détectés contrairement à d'autres dont la fréquence et quantité d'anticorps était beaucoup plus importante (Smith *et al.*, 1987). Ces résultats reflètent probablement la fréquence du contact naturel des organismes avec diverses espèces de phage.

La production d'anticorps dirigés contre les phages a également été observé chez des patients sujets à des phagothérapies (par voie orale) dirigées contre des infections bactériennes causées par des *Staphylococci*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus* et *Pseudomonas*. Avant le traitement, les anticorps anti-phages étaient détectés chez 23% des patients contre 54% le dixième jour de traitement. Les



concentrations totales d'anticorps anti-phages dosées chez les patients étaient significativement plus hautes après la phagothérapie qu'avant (Kucharewicz-Krukowska et Slopek, 1987). La production d'anticorps anti-phages est vue comme un inconvénient majeur de la phagothérapie, entravant son efficacité. Cependant, une équipe de chercheurs a suggéré que l'administration d'une plus grande dose de phages permettait de compenser la neutralisation de certains d'entre eux par les anticorps (Carlton, 1999).

Peu d'informations fiables sur la sécurité d'utilisation des phages sont disponibles. Bien que l'administration par voie orale des phages soit considérée comme sûre et qu'aucun problème majeur de tolérance n'ait été rapporté, leur absorption intestinale et circulation dans le sang sont à considérer sérieusement. Bien que potentiellement bénéfique chez un hôte en bonne santé, il n'est pas exclu que la réponse immunologique au phage constitue une immunogénicité négative chez des patients malades et immunodéprimés, qui pourrait aggraver l'état du patient. Certains chercheurs affirment que le déclenchement d'une telle réaction est peu probable.

Certaines études ont montré chez des souris que l'administration orale d'un cocktail de phages était à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale et de l'augmentation des taux sériques de complexes immuns circulants inflammatoires dans le sang, associés à un certain nombre de pathologies (Tetz et Tetz, 2016). En effet, le potentiel de la thérapie phagique à perturber la fonction normale de barrière intestinale aurait de sérieuses implications pour plusieurs troubles récemment liés au dysfonctionnement de la barrière intestinale comme la maladie de Crohn, la maladie intestinale inflammatoire et le diabète de type 1 (Tetz et Tetz, 2016). Cette problématique de sécurité d'utilisation des phages reste encore à étudier de manière plus poussée.

#### d) Intérêt en médecine humaine et vétérinaire

##### i) Bactéries multirésistantes et biofilms

Par leur rôle de destruction des cellules bactériennes, les phages représentent une alternative à l'antibiothérapie intéressante pour contrôler les bactéries multirésistantes.

Plusieurs études ont été menées sur *Pseudomonas aeruginosa*, bactéries opportunistes causes majeure d'infections nosocomiales, dont de nombreuses souches sont résistantes à tous les antibiotiques connus. Des cocktails de phages ont été utilisés pour traiter des infections à *P.*

*aeruginosa* multirésistantes de la peau, des poumons et du tractus gastro-intestinal chez des modèles animaux (Watanabe *et al.*, 2007) (Soothill, 1992).

Certaines études montrent un intérêt des bactériophages dans le traitement des biofilms. En effet, ils sont équipés d'enzymes à la surface de leur capsid, permettant la dégradation des substances polymères extracellulaires, qui constitue la matrice extracellulaire protectrice secrétée par les bactéries. Cette dégradation permet aux phages d'accéder aux bactéries intégrées à cette matrice (Abedon, 2015). La descendance phagique libérée à la fin de chaque cycle lytique permet une dégradation de plus en plus efficace de la matrice extracellulaire et l'élimination des bactéries contenues dans les couches plus profondes. (Hughes *et al.*, 1998).

Une équipe de l'Institut Eliava en Georgie, a montré que l'application des phages sur des colonies in vitro de *P. aeruginosa* a non seulement dégradé le biofilm existant mais également empêché la formation d'un biofilm supplémentaire (Gabisoniya *et al.*, 2016). D'autres études démontrent une élimination des biofilms avec l'utilisation de phages, concernant les biofilms formés par *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa* et *Staphylococcus epidermidis* à la surface des dispositifs médicaux (Motlagh *et al.*, 2016). Ces résultats représentent une voie d'avenir concernant les infections persistantes causées par des dispositifs médicaux implantés tels que les cathéters, les lentilles et les prothèses orthopédiques où la formation de biofilm est courante.

## ii) Développement en médecine humaine et vétérinaire

En médecine humaine, l'administration orale de bactériophages spécifiques a montré son efficacité chez des patients atteints d'infections diverses causées par des bactéries multi résistantes. Dans une étude réalisée sur plus de 1300 patients, une guérison complète a été observée dans 85,9%. Dans 10,9% des cas, une amélioration transitoire a été notée. Seuls 3,8% d'échecs ont été constatés. Ces résultats confirment l'efficacité certaine de la phagothérapie dans le traitement des affections bactériennes ne répondant pas aux antibiotiques (Weber-Dabrowska *et al.*, 2000).

Des essais humains de thérapie phagique ont eu lieu majoritairement en Europe de l'Est dans plusieurs instituts (Institut Eliava en Géorgie et Institut d'Immunologie et de Thérapie Expérimentale de Wrocław en Pologne). Les essais cliniques concernaient des pathogènes bactériens communs tels que *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *S. dysenteriae*, *Salmonella spp.*, et *Enterococcus spp* (Kutateladze et Adamia, 2008).

Un des essais les plus marquants a été mené au cours d'une épidémie de typhoïde en 1974, sur une cohorte de 18577 enfants inclus dans un essai d'intervention prophylactique utilisant des phages

typhoïdes. L'administration de ces phages a entraîné une diminution de l'incidence de la typhoïde de 5 fois par rapport au placebo (Kutateladze et Adamia, 2008).

Le potentiel de la thérapie par les phages doit encore être pleinement documenté puisque les phages ont tendance à être plus efficaces contre le pathogène cible lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des antibiotiques (Kutateladze et Adamia, 2010). Cette propriété n'a pas encore été étudiée chez l'homme.

En 2018, aucun médicament contenant des bactériophages ne possède d'AMM en France en médecine humaine et vétérinaire. Les traitements à base de phages ne disposent d'autorisation que dans certains pays comme la Roumanie, la Russie et la Georgie (où se situe le centre de recherche Eliava, pilier de la recherche en phagothérapie).

Seules deux préparations contenant des phages ont obtenu une ATU par l'ANSM en 2015, dans le cadre d'un essai clinique d'envergure européenne. Cet essai clinique, appelé Phagoburn, est la première étude clinique d'envergure européenne utilisant la phagothérapie dans le traitement des infections cutanées à *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients brûlés. L'effet des bactériophages est comparé à un antibiotique de référence usuellement utilisé localement dans cette pathologie (sulfadiazine). Le projet a débuté en juin 2013 et s'étend sur 45 mois. Il est conduit dans les services des grands brûlés de 11 hôpitaux européens (7 français, 3 belges et 1 suisse) qui participent à cet essai randomisé réalisé en double aveugle.

Les résultats de cette étude sont attendus prochainement, les spécialistes comptent montrer l'intérêt capital de la phagothérapie dans le traitement des affections bactériennes multi résistantes et convaincront les gouvernements et autorités sanitaires des pays occidentaux de continuer les recherches et faciliter l'utilisation clinique des phages.

L'utilisation de la phagothérapie en médecine vétérinaire présente quant à elle pour l'instant quelques limites, notamment sur l'impact écologique que pourrait induire le traitement de groupes d'animaux entiers en médecine rurale, les phages étant éliminés dans l'environnement par les organismes traités. Ces aspects sont actuellement encore trop peu étudiés, et une utilisation des phages en médecine vétérinaire se révèle à ce jour inenvisageable.

### iii) Limites

Contrairement aux antibiotiques, les phages tendent à être spécifiques aux espèces et aux souches bactériennes. Cette propriété peut être un avantage majeur compte tenu des effets collatéraux bien connus des antibiotiques à large spectre sur le microbiote intestinal, tels que des diarrhées et des

infections à *Clostridium difficile* (Rea *et al.*, 2016). Cependant cette spécificité s'accompagne de plusieurs limites :

- En ciblant une unique bactérie, le traitement par les phages pourrait être moins efficace contre certaines infections, comme les brûlures qui sont souvent colonisées par de nombreuses souches (Servick, 2016). Ce problème peut être pallié par la création de cocktails de phages infectieux contre une gamme de pathogènes connus, mais la réussite de cette approche dépend de la connaissance des pathogènes traités ;
- En terme de logistique, cette spécificité limite la possibilité de production et de distribution à grande échelle, contrairement aux antibiotiques à large spectre, les phages doivent être ciblés sur la bactéries à traiter. Pour illustrer cet aspect, une essai clinique randomisé a été réalisé, au cours duquel a été administré un cocktail de phages *E. coli* communément utilisé en Russie à une cohorte de 120 enfants bangladais souffrant d'une diarrhée entérotoxogène à *E. coli* prouvée après examen microbiologique. Aucune amélioration des résultats cliniques n'a été observée chez les patients recevant le cocktail phagique par rapport au placebo. Cet exemple illustre la grande spécificité des phages, adaptés aux souches bactériennes locales (Sarker *et al.*, 2016).

Comme expliqué précédemment, l'administration orale des phages n'est pas sans risque pour l'hôte puisqu'à l'origine d'une immunodépression potentiellement néfaste chez des patients malades et immunodéprimés, ainsi qu'une modification de la perméabilité de la barrière intestinale qui aurait de sérieuses implications dans plusieurs troubles récemment liés au dysfonctionnement celle-ci (Tetz et Tetz, 2016).

Enfin, la phagothérapie ne semble pas infaillible puisque des résistances bactériennes aux phages ont déjà été observées (Nilsson, 2014). Bien que la dynamique puisse différer, l'évolution de la résistance bactérienne à un phage particulier, tout comme à un antibiotique, ne semble pas évitable (Dennehy, 2012). Les mécanismes de résistance peuvent impliquer :

- Une mutation ponctuelle changeant un antigène de surface bactérienne nécessaire pour l'adhésion de phage (Levin et Bull, 2004) ;
- L'acquisition de la capacité de dégrader l'ADN étranger (Gasiunas *et al.*, 2014) ;
- L'hébergement des systèmes d'infection abortive par les bactéries qui provoquent le « suicide » des bactéries infectées avant que les nouveaux phages à l'issue du cycle lytique ne soient synthétisés et libérés (Molineux, 1991).

La transmission des gènes de résistance est souvent horizontale et plasmidiques et la sélection naturelle conduira inévitablement à la propagation des résistances à d'autres bactéries.

Cependant l'avantage des phages comparé aux antibiotiques est leur évolution perpétuelle de manière concomitante à celle des bactéries. Ainsi, une « course à l'armement » entre les phages et bactéries est probable, chacun déjouant les stratégies de résistance mises en place par l'autre.

## 2) Les peptides antimicrobiens

Face à l'émergence de souches bactériennes multirésistantes, la recherche explore depuis plusieurs années les capacités de molécules naturelles ayant des propriétés anti-infectieuses et acteurs de l'immunité innée des organismes : les peptides antimicrobiens.

### a) Découverte

Les prémices de la découverte des peptides antimicrobiens débutent dans les années 20 durant lesquelles Flemming met, par hasard, en évidence une substance au sein du mucus nasal ayant pour propriété de tuer certaines bactéries : il s'agit de ce que l'on appellera plus tard le lysozyme.

En 1939, Dubos extrait un agent antimicrobien d'une souche de *Bacillus* du sol. Cet extrait a démontré une efficacité de protection des souris contre une infection à *Pneumocoques* (Dubos, 1939).

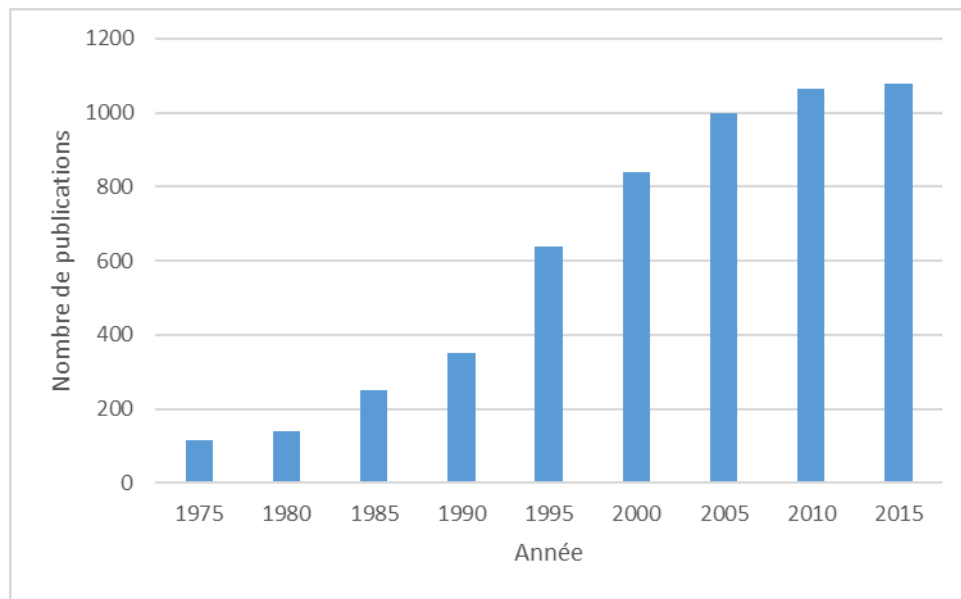
L'année suivante, Hotchkiss et Dubos réussissent à fractionner cet extrait et à identifier un peptide antimicrobien appelé gramicidine. En dépit d'une toxicité lors d'administration intrapéritonéale, elle s'est révélée efficace dans le traitement topique de plaies et ulcères. (Dubos et Hotchkiss, 1940).

Le premier peptide antimicrobien d'origine animale isolé est la défensine, qui a été extraite des leucocytes de lapin en 1956 (Hirsch, 1956).

Quelques années plus tard, des peptides antimicrobiens sont mis en évidence dans les lysosomes de leucocytes humains. A ce jour plus de 5000 peptides antimicrobiens ont été découverts ou synthétisés (Zhao *et al.*, 2013).

Les peptides antimicrobiens connaissent un regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique, comme l'illustre l'augmentation progressive du nombre de résultats sur PubMed en recherchant les mots clés « antimicrobial peptides » illustrée en figure 12.

Figure 12 : Evolution du nombre de résultats de recherche sur PubMed avec les mots clés "antimicrobial peptides"



## b) Définition et généralités sur peptides antimicrobiens

### i) Définition

Les peptides antimicrobiens sont constitués d'un enchaînement d'acides aminés, de type lévogyre uniquement et partageant un caractère cationique et amphiphile.

Par définition, les peptides sont des protéines de petite taille. Les protéines sont constituées d'un d'un enchainement d'acides aminés. Un acide aminé est une molécule caractérisée par la présence d'une structure chimique commune et d'une chaîne latérale variable. Il existe 20 acides aminés différents qui diffèrent par la composition chimique de leur chaîne latérale.

En plus de leur structure protéique, les peptides sont également caractérisés en fonction de :

- Leur charge : la majorité d'entre eux sont cationiques, ils ciblent les membranes cellulaires bactériennes et provoquent la déstabilisation de la bicouche lipidique conduisant à la lyse ;
- Leur caractère hydrophile : une grande partie des peptides antimicrobiens sont amphiphiles possédant des domaines hydrophiles et hydrophobes ;

## ii) Classification

A ce jour, il n'existe pas de nomenclature universelle au niveau international. Les peptides ont tout d'abord été classés en fonction de leur origine (bactériocines produites par les bactéries, drosomycines produits par les drosophiles, bombinine produites par des crapauds *Bombina variegata*)

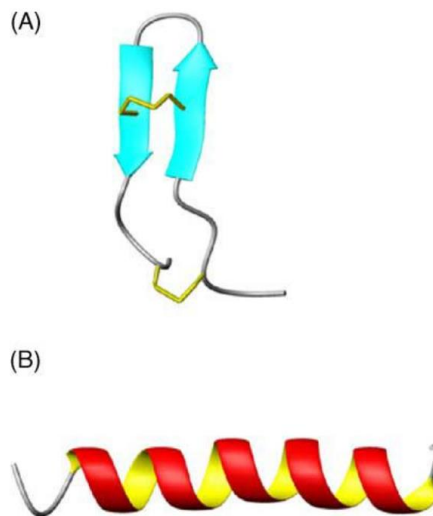
Au fur et à mesure des découvertes, les scientifiques ont cherché à établir une classification plus pertinente. Elle est désormais basée sur la charge globale du peptide et leur diversité structurale :

Les peptides cationiques sont classés en 3 familles :

- Peptides linéaires formant des hélices alpha ;
- Peptides riches en cystéine avec un ou plusieurs ponts disulfures ;
- Peptides contenant un pourcentage élevé d'un acide aminé.

La figure 13 montre un exemple de différentes structures de peptides antimicrobiens. Le peptide A correspond à la tachyplepsine, et le peptide B à la magainine-2, produit par la xénope lisse.

Figure 13 : Différentes structures de peptides antimicrobiens (Powers et Hancock, 2003)



Il existe également les peptides non cationiques, qui ne sont pas dotés de propriétés antimicrobiennes.

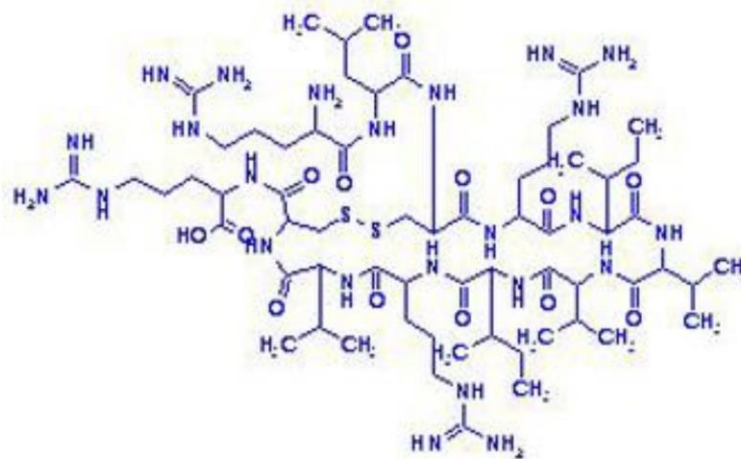
Les peptides antimicrobiens peuvent également être classés en fonction de leur cible et de leur mode d'action : on distingue alors les peptides antiviraux, peptides antibactériens et peptides antifongiques.

### iii) Rôle dans l'immunité

Les peptides antimicrobiens font partie intégrante du système immunitaire inné des organismes. L'expression des gènes codant pour ces peptides est activée au niveau local principalement, en réponse à la présence d'un agent pathogène.

Chez les animaux, ils sont exprimés par les cellules épithéliales (pulmonaires, gastro-intestinales, urinaires et génitales), ainsi des sécrétions glandulaires. Certains peptides sont particulièrement abondants chez les macrophages. Il existe cependant une particularité chez les insectes : la production de peptides est induite de manière systémique et non locale, l'hémolymphe permettant la circulation de ceux-ci (Lehrer et Ganz, 1999). Chez les mammifères, un seul représentant a été identifié, la bacténécine, un dodécapeptide cyclique isolé dans les neutrophiles de bovins dont la structure est détaillée dans la figure 14.

Figure 14 : Structure chimique de la bacténécine (Romeo et al., 1988)



Dans le règne végétal, les peptides sont produits au niveau des graines, feuilles et racines.



### c) Mécanisme d'action et spectre d'activité

#### i) Spectre d'activité

Des expériences *in vitro* ont permis de démontrer l'action des peptides antimicrobiens contre une grande variété de pathogènes : bactéries Gram+ et Gram -, champignons filamenteux, protozoaires et certains virus (Lai et Gallo, 2009).

Chaque peptide a un spectre d'activité propre, déterminé par différents paramètres : taille, séquence en acides aminés, caractère amphiphile ou structures.

Dans le cadre de notre étude sur les molécules antibactériennes, nous nous limiterons à l'étude des peptides antibactériens.

#### ii) Mécanisme d'action

Les peptides antimicrobiens ne sont très majoritairement efficaces uniquement contre une classe de pathogènes (Hancock et Scott, 2000). Il existe cependant quelques exceptions : c'est le cas de l'indolicidine qui a la capacité de tuer certaines bactéries, certains champignons et le virus du SIDA (Robinson *et al.*, 1998) (Selsted *et al.*, 1992). Ce peptide a pour particularité d'avoir une teneur en tryptophane la plus élevée de toutes les protéines connues, qui joue un rôle important dans la fonction de ce peptide.

Les peptides antibactériens tuent les cellules via différents mécanismes, illustrés en figure 15 :

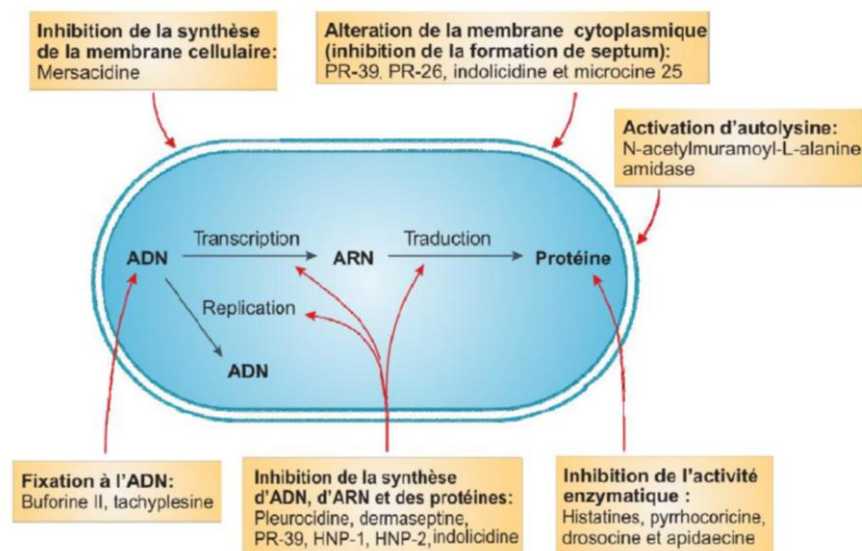
- En perturbant l'intégrité de leur membrane ou enveloppe : la plupart d'entre eux sont des protéines cationiques, qui ciblent les membranes cellulaires bactériennes et induisent une instabilité de la bicouche lipidique conduisant à la lyse. La majorité de ces peptides sont amphipathiques : ils possèdent à la fois une partie cationique, permettant l'interaction électrostatique initiale avec la membrane, et une partie hydrophobe, aidant à l'insertion dans la membrane cellulaire (Jenssen *et al.*, 2006) ;

Ce mécanisme d'action membranaire s'effectue en 3 étapes :

- L'attraction entre le peptide et le pathogène : les peptides cationiques sont attirés par interaction électrostatique à la membrane de l'agent pathogène chargée négativement ;
- L'attachement du peptide à la membrane s'effectue par déstabilisation de l'hémimembrane externe ;

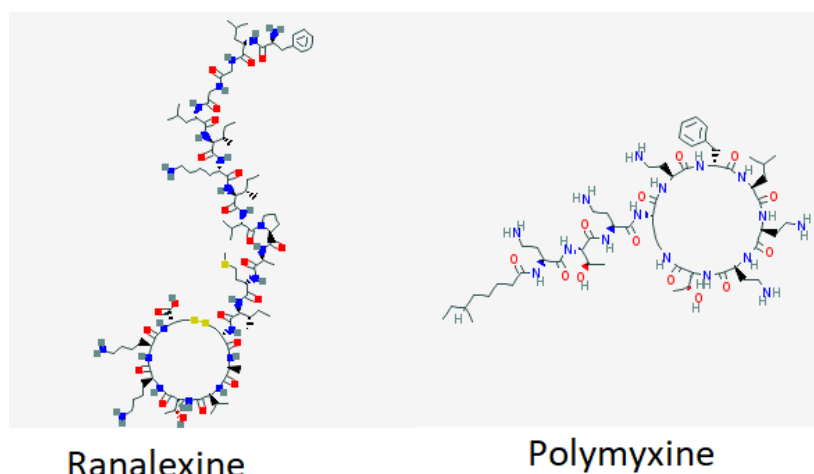
- L'insertion du peptide au sein du pathogène est permis par le caractère amphipathique du peptide. Lors de l'insertion, la membrane est alors déstabilisée et se désintègre, conduisant à la lyse de la cellule.
- En inhibant la synthèse d'ADN et ARN via l'interaction avec certaines cibles intracellulaires : certains peptides antibactériens ont la capacité de diffuser à la travers les membranes bactériennes sans les déstabiliser. Plusieurs modes d'actions intracellulaires sont ensuite distingués : synthèse des acides nucléiques (Brogden, 2005), synthèse des protéines (Scheit *et al.*, 1979), activité enzymatique et la synthèse pariétale ;

Figure 15 : Les différents modes d'action intracellulaire des peptides antimicrobiens (Brogden, 2005)



Le mode d'action de certains peptides peut être comparé à celui d'antibiotiques. La ranalexine est un peptide synthétisé de manière naturelle par la grenouille taureau (*Rana catesbeiana*), et possède une structure fortement semblable à la polymyxine, antibiotique possédant un anneau de 8 peptide semblable (figure 16). Ces deux molécules possèdent le même spectre d'activité et se potentialisent (Domhan *et al.*, 2018a).

Figure 16 : Comparaison des structures chimiques de la ranalexine et de la polymyxine



### iii) Pharmacocinétique

Un petit nombre d'études ont porté sur la pharmacocinétique des peptides antimicrobiens. Une équipe de chercheurs ont ainsi étudié la pharmacocinétique de deux peptides antimicrobiens analogues à la colistine après administration intraveineuse. Les demi vies des peptides se sont avérées être très proches de celle de la colistine (Ali *et al.*, 2009).

Autre observation importante, la structure, la longueur et la charge de la chaîne protéique semblent avoir un impact important sur la pharmacocinétique des peptides.

Les chercheurs ont montré un allongement de la demi-vie mais aussi une amélioration significative de l'action contre les bactéries Gram – et Gram +, avec ajout d'une partie lipidique sur le peptide ou une acylation de celui-ci (Domhan *et al.*, 2018b).

De plus, certains peptides ont montré in vitro une plus grande rapidité dans l'élimination des bactéries en comparaison avec les antibiotiques. Un effet synergique a même été constaté lors de l'utilisation de plusieurs peptides (Mohamed *et al.*, 2014).

### iv) Innocuité

Un très petit nombre d'études sur la toxicité potentielle des peptides a été publié, les recherches sont à poursuivre. Certains scientifiques décrivent en effet un effet hémolytique de la part de certains peptides antibactériens, constituant un effet secondaire d'importance majeure dont les modalités restent à explorer. En effet, le caractère amphiphile accroît l'activité des peptides sur les membranes anioniques mais également les membranes neutres, notamment celles des hématies.

#### d) Intérêt en médecine humaine et vétérinaire

##### i) Biofilms et bactéries multirésistantes

Par leur rôle de destruction des cellules bactériennes, les peptides antibactériens représentent une alternative à l'antibiothérapie intéressante pour contrôler les bactéries multirésistantes.

Certains peptides montrent une efficacité bien supérieure à l'utilisation d'antibiotiques. En effet, l'efficacité du NRC-16, un peptide synthétique, a été testée contre la formation de biofilm de trois souches de *P. aeruginosa* et comparé à des antibiotiques tels que l'ampicilline, le chloramphénicol et la ciprofloxacine. Le CNRC-16 a montré une inhibition du biofilm à une concentration 64 fois moins élevée que les concentrations d'antibiotiques requises pour tuer ces souches de *P. aeruginosa* (Gopal *et al.*, 2013).

Leur utilisation pour contrôler les biofilms a également été étudiée. Certaines études ont démontré l'efficacité de certains peptides dans le blocage de la formation de biofilm : c'est le cas de la LL-37, un peptide humain, qui a démontré son efficacité contre les biofilms préformés de *P. aeruginosa*, en réduisant de 60% son épaisseur et détruisant les colonies de bactéries en formation au sein de celui-ci (Overhage *et al.*, 2008).

D'autres peptides ont été étudiés pour leurs effets inhibiteurs sur la formation de biofilms sur la surface des implants. C'est le cas du peptide synthétique nommé Tet-20, qui, fixé sur une surface d'implant a montré ses capacités d'arrêter la formation de biofilm, et semble, de surcroît, ne montrer aucune toxicité pour les cellules eucaryotes (Gao *et al.*, 2011).

Ces nombreuses études montrent une efficacité des peptides dans la prévention mais aussi le traitement des biofilms.

Afin d'agir sur les biofilms, les peptides doivent cependant posséder certaines propriétés leur permettant de pénétrer la matrice extracellulaire sécrétée par les bactéries. En effet cette barrière chargée négativement protège les cellules à l'intérieur de celle-ci des molécules antimicrobiennes chargées positivement. Les peptides doivent donc posséder les propriétés nécessaires pour diffuser dans les biofilms.

## ii) Développement de spécialités en médecine humaine

Le premier peptide antibactérien utilisé en médecine humaine, a été développé dans les années 90 : il s'agit du Pexiganan, un dérivé de la magainine, peptide synthétisé par la xénope lisse (*Xenopus laevis*). Il possède une hélice alpha amphiphile lui permettant son insertion et la déstabilisation des membranes d'un large spectre de bactéries, protozoaires et champignons (Michael Conlon *et al.*, 2012).

Ce peptide a été inclus dans une crème pour utilisation topique dans le traitement d'ulcérations cutanées surinfectées chez les diabétiques. Les résultats montraient une éradication des pathogènes chez 66% des patients traités localement avec la préparation à base de pexiganan contre 82% des patients traités de manière systémique par ofloxacine. Une amélioration supérieure à 90% a été constatée à la fois chez les patients traités par antibiothérapie systémique et ceux traités localement par la crème au pexiganan. Au cours de cette étude, les patients traités au pexiganan n'ont fait état d'aucun effet secondaire notable (Lamb et Wiseman, 1998). En 1999, malgré ces résultats encourageants, l'autorisation de mise sur le marché demandée aux Etats Unis a été refusée par la FDA, les études cliniques n'ayant pas démontré une efficacité supérieure au traitement conventionnel. La FDA impose donc la réalisation de nouvelles études cliniques.

Plusieurs peptides antimicrobiens ou dérivés sont actuellement en cours de développement clinique, essentiellement sous forme de topiques. A noter que l'activité antimicrobienne et antifongique des peptides antimicrobiens est très sensible aux conditions environnementales, ce qui entraîne des discordances entre l'efficacité *in vitro* et *in vivo* et rend très difficile la prédiction précise des propriétés anti-infectieuses en situation clinique (Goldman *et al.*, 1997).

Actuellement, aucune spécialité utilisant les peptides antibactériens n'a dépassé les essais cliniques de phase III.

## iii) Développement en médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire, des études *in vitro* ont été réalisées afin d'évaluer l'intérêt de ces molécules en dermatologie, notamment en cas de pyodermite ou d'otite à staphylocoques ou encore lors d'otite externe à *Pseudomonas*.

L'un des peptides étudiés (l'APM 2041), a montré un effet bactéricide de 100% concernant *Pseudomonas aeruginosa* et 90% concernant *Escherichia coli*, après 20 minutes d'incubation.

Après 120 minutes d'incubation, 90% des *Staphylococcus aureus* étaient éliminés. Le mode d'action de ce peptide est basé sur la déstabilisation des membranes bactériennes.

Une autre équipe a étudié *in vitro* l'efficacité d'un shampooing associant le peptide AMP2041, de l'EDTA, et de digluconate de chlorhexidine et d'un gel auriculaire associant les mêmes molécules. Les résultats cliniques et microbiologiques étaient concluant, il manque cependant à cette étude un comparatif avec une solution antiseptique ne contenant pas de peptides antimicrobiens, qui aurait permis de démontrer une réelle plus-value de leur utilisation dans cette indication (Ghibaud *et al.*, 2016).

Le shampooing (PEPTIVET Shampoo) et le gel auriculaire (PEPTIVET Otagel) en question sont disponibles sans ordonnances sur le marché des médicaments vétérinaires.

Une autre étude, a quant à elle, étudié la comparaison entre l'utilisation d'antibiotique (vancomycine) et de différents peptides antibactériens contre une souche de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), fréquemment présente dans les pyodermites canines. Les 6 peptides étudiés ont montré une efficacité supérieure à celle des antibiotiques dans la destruction des colonies de la bactérie en question (Mohamed *et al.*, 2016).

#### iv) Limites

A l'instar des antibiotiques, l'utilisation des peptides antibactériens peut engendrer des phénomènes de résistances chez leurs bactéries cibles. Différentes stratégies sont mises en places par les bactéries comme la substitution, la modification, et l'acylation des molécules membranaires, l'activation d'enzymes protéolytiques, des pompes à efflux ainsi que les modifications des molécules cibles intracellulaires (Bahar et Ren, 2013).

Des modifications électrostatiques ou du potentiel de membrane, ainsi que la formation de biofilm sont des stratégies également à l'origine de résistances aux peptides antibactériens.

Malgré ces différents mécanismes possibles, la résistance contre les peptides rapportés à ce jour est loin d'être aussi développée que celle contre les antibiotiques et ne concerne qu'un nombre limité de peptides.

Enfin, comme dit précédemment la sensibilité de l'activité des peptides antimicrobiens aux conditions environnementales, entraîne des différences entre l'efficacité *in vitro* et *in vivo* des peptides. L'activité *in vivo* des peptides est alors difficilement prévisible (Goldman *et al.*, 1997).

Dernier facteur limitant le développement des recherches de traitements à base de peptides antimicrobiens : le coût de la modification de peptides afin d'optimiser leurs capacités ainsi

que le coût de la production sont 5 à 20 fois plus élevés qu'une production classique d'antibiotique par fermentation (Domhan *et al.*, 2018a).

#### e) Cas particulier des bactériocines

Les bactériocines sont des peptides antimicrobiens de faible poids moléculaire produites par les bactéries lactiques. La famille des bactériocines est très diverse en ce qui concerne la taille, le mode d'action, le mode de libération, le système de régulation de la production ou encore le mécanisme d'immunité du producteur. Elle peut être divisée en deux groupes principaux : les bactériocines produites par les bactéries Gram- positives et celles produites par les bactéries Gram - négatives. Elles possèdent une activité dirigée contre les bactéries proches de la souche productrice (Cotter *et al.*, 2005). Celle-ci est généralement bactéricide, mais un effet bactériostatique a été constaté (Tagg et Wannamaker, 1976). Leur spectre d'action est généralement étroit. Cependant, certaines possèdent une activité contre des pathogènes alimentaires tels que *Listeria monocytogenes*. L'application des bactériocines ou des souches productrices dans les aliments pour y éviter le développement de bactéries pathogènes ou altérantes a donc été envisagée (Cotter *et al.*, 2005). Leur nature protéique permet leur dégradation par les enzymes protéolytiques en particulier les protéases du tractus gastro-intestinal des mammifères, ce qui les rend sans danger pour la consommation humaine (Zacharof et Lovitt, 2012)

### 3) La phytothérapie

Les plantes ont fourni à la médecine des molécules thérapeutiques majeures, à l'image de la morphine et de l'aspirine. A l'instar des champignons, virus et animaux, les plantes synthétisent un grand nombre de molécules antimicrobiennes. Le système de défense des plantes présente une très grande variabilité chimique des molécules (Cowan, 1999). Au stade actuel des connaissances, il existe plus d'une centaine petites molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 500 Daltons. Il resterait 500000 espèces de plantes à découvrir et un nombre encore supérieur à explorer chimiquement. Elles offrent un potentiel conséquent pour la recherche de molécules à activité antibactérienne.

## a) Définition et réglementation

### i) Définition

La phytothérapie est basée sur l'utilisation des plantes dans un but préventif ou curatif des maladies. Elle est utilisée depuis l'antiquité dans de nombreuses civilisations, comme en témoignent des traités de médecine chinoise datant de plusieurs millénaires ou d'autres écrits datant de la Grèce Antique. La majorité de ces écrits est basée sur des observations faites sur des sujets malades. Au début du XXème siècle, la phytothérapie se trouve concurrencée par la médecine moderne et la découverte de molécules antibiotiques notamment (Chevalley, 2016).

La phytothérapie regroupe plusieurs sous catégories :

- L'aromathérapie, qui utilise les huiles essentielles des plantes, qui sont les substances aromatiques volatiles extraites par distillation ;
- L'herboristerie, dont le principe est basé sur l'utilisation d'une partie ou de la totalité d'une plante fraîche ou séchée ;
- L'homéopathie, qui utilise en partie les végétaux, sous forme de plantes fraîches macérées dans l'alcool. A partir de ce macérat sont préparées les dilutions servant à imprégner les grains de saccharose ou lactose ;
- La phytothérapie pharmaceutique, basée sur l'extraction à l'alcool ou autre solvant de végétaux. Ces extraits existent sous différentes formes : gouttes, sirop, gélule, etc. Les extraits de plantes fraîches standardisées (EPS) ont la particularité d'être solubilisés dans la glycérine, étant plus facilement administrables oralement aux animaux, contrairement aux extraits solubilisés dans l'alcool.

### ii) Cadre réglementaire

La phytothérapie est encadrée par des textes réglementaires : les pharmacopées françaises et européennes. Ces textes définissent les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

La pharmacopée française contient une section intitulée « Plantes médicinales utilisées traditionnellement », subdivisée en deux listes :

- Une liste A regroupant les « Plantes médicinales utilisées traditionnellement » ;



- Une liste B regroupant les « Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu ».

Ces textes regroupent les monographies de chacune de ces plantes (Pharmacopée française, 2016).

En médecine humaine, les produits de phytothérapie et d'aromathérapie étant considérés comme des médicaments, leur utilisation nécessite une autorisation de mise sur le marché. Néanmoins, une procédure allégée pour obtenir une AMM est accordée aux médicaments basés sur des plantes dont l'usage est considéré comme traditionnel. En effet dans ce cas, le demandeur de la procédure d'enregistrement allégé peut fournir des données toxicologiques et cliniques uniquement bibliographiques.

En médecine vétérinaire, jusqu'en 2013, les produits de phytothérapie et d'aromathérapie étaient considérés comme des « additifs sensoriels aromatiques » uniquement (Parlement Européen, 2003).

Ils n'étaient donc pas encore considérés comme des médicaments. Mais en mars 2013, la demande d'autorisation n'a pas été renouvelée pour plusieurs substances à base de plantes, qui n'étaient donc plus utilisables en tant qu'additifs. Les préparations de phytothérapie utilisées dans un but thérapeutique sont considérées comme des médicaments vétérinaires, et donc soumises à la réglementation concernant les médicaments vétérinaires (Parlement Européen, 2013).

## b) Principes de base de la phytothérapie

### i) Notion de « TOTUM » et « quenching »

Le « TOTUM » fait partie des principes de base de la phytothérapie : il désigne l'ensemble des constituants actifs de la plante, agissant en synergie et par complémentarité. L'activité pharmacologique de la plante est déterminée par l'ensemble des principes actifs de la plante. Il a été établi que dans certains cas, les composants chimiques pris isolément ne montrent aucune action pharmacologique contrairement à leur utilisation de manière conjuguée.

Des études ont montré que le degré de synergie dépend de la dose totale de la drogue et également de la quantité relative de chaque principe actif, mais qu'elle est, en revanche, indépendante de la puissance relative de chaque principe actif (Barrera et al., 2005).

Une drogue peut contenir un nombre important de molécules chimiques dont chacune d'entre elles possède une action qui lui est particulière. Par ailleurs, la molécule qui possède l'action la plus remarquable peut voir ses effets pharmacologiques modulés par l'ensemble des principes actifs

présents. Ceux-ci peuvent conférer à ce constituant une action plus lente que sa prise isolée. De plus, il est possible d'observer une suppression d'un ou plusieurs effets indésirables de composants par un ou plusieurs autres constituants. On dénomme cette propriété le « quenching », bien connue lors d'utilisation d'huiles essentielles (Duraffourd et Lapraz, 2002).

## ii) Notion de drainage

Le but de cette notion est de stimuler un organe dont le fonctionnement est défectueux ou entravé, dans le but d'éliminer les substances toxiques ou indésirables afin de maintenir ou rétablir l'homéostasie (Morel, 2008).

## iii) Notion de tropisme

Cette notion est basée sur le principe selon lequel les principes actifs de la plante étaient à l'origine d'un effet thérapeutique ciblé sur un organe, ou une fonction organique. A titre d'exemple, le desmodium est une plante réputée pour être une « plante du foie » (Morel, 2008).

## iv) Principes actifs des plantes médicinales

Les principes actifs des plantes médicinales sont constitués en grande majorité de chaînes polycarbonées aliphatiques ou cycliques, avec plus ou moins de groupes fonctionnels. La formule chimique ainsi que la structure tridimensionnelle des molécules permettent leur caractérisation dans différentes familles. Le tableau 2 regroupe les principes actifs des plantes médicinales avec leurs propriétés thérapeutiques.

*Tableau 2 : Quelques exemples de principes actifs des plantes médicinales et leurs propriétés thérapeutiques (Chevalley, 2016)*

| Principe actif             | Propriétés                                                                                       |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Coumarines                 | Protection vasculaire                                                                            |
| Flavonoïdes et anthocyanes | Antispasmodique                                                                                  |
| Lactones sesquiterpéniques | Bactéricide, antifongique, anthelminthique                                                       |
| Mucilages                  | Protection des muqueuses, anti-inflammatoire                                                     |
| Saponosides                | Augmentation de la pénétration cutanée des autres composés, vasoconstriction, anti-inflammatoire |
| Substances amères          | Stimulation des sécrétions digestives et de l'appétit                                            |
| Tanins                     | Antiseptique, astringente, antihémorragique, cicatrisante                                        |

|                                            |                                                                               |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamines, minéraux, acides gras insaturés | Reminéralisante, antioxydante, maintien et soutien des fonctions métaboliques |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|

Au sein d'une même espèce la composition chimique de l'HE peut présenter une variabilité : on parle alors de chémotypes. En effet, une espèce de plante peut être homogène au niveau de son caryotype mais produire des huiles essentielles de compositions différentes qui varient en fonction de plusieurs facteurs (Burt, 2004) :

- Le stade de développement des plantes ;
- Les organes utilisés ;
- La période et la zone géographique de récolte.

### c) Action antibactérienne des plantes

#### i) Evaluation de l'activité antibactérienne

Les HE sont la forme la plus utilisée pour son pouvoir antibactérien, en raison de la concentration importante en molécules actives. Leur efficacité peut être déterminée par la réalisation d'un aromagramme, dont la méthode est identique à celle d'un antibiogramme : elle consiste à déposer un disque stérile, imbibé d'huile essentielle, sur un tapis bactérien au tout début de sa croissance et de mesurer la zone où les bactéries n'ont pas pu se développer. Le diamètre d'inhibition, qui traduit l'activité antibactérienne de l'huile essentielle, est ainsi déterminé. Il peut être comparé à celui d'antibiotiques.

Ces molécules possèdent en général une activité inférieure aux molécules antibactériennes d'origine microbiennes (Lewis et Ausubel, 2006). Les concentrations nécessaires pour exercer une activité antimicrobienne sont donc plus élevées pour les molécules isolées de plantes que pour celles issues de bactéries et de champignons.

De plus, leur spectre d'action est plus restreint que les antibiotiques classiquement utilisés : ils possèdent une grande activité sur les bactéries Gram +, mais peu contre les Gram – et les levures (Lewis, 2001). Cette moindre efficacité s'explique par la nature de sa membrane externe, composée de lipopolysaccharides formant une barrière imperméable aux composés hydrophobes.

Il existe quelques exceptions : certaines bactéries Gram – sont plus sensibles à certaines préparations issues de plantes, et en particulier les huiles essentielles. C'est le cas d'*Aeromonas hydrophila* sensible à l'HE de basilic (Wan *et al.*, 1998), et *Campylobacter jejuni*, particulièrement sensible à l'HE de menthe des champs (*Mentha arvensis*) (Wannissorn *et al.*, 2005).

A l'inverse, *Pseudomonas aeruginosa* est la bactérie connue comme la moins sensible aux huiles essentielles (Dorman et Deans, 2000).

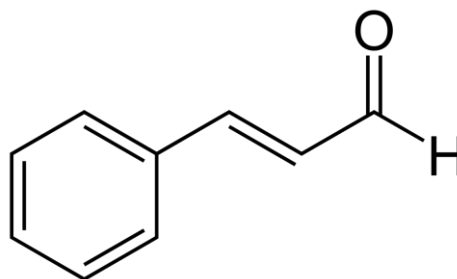
## ii) Mécanisme d'action

Les modes d'action des préparations issues de plantes décrits dans la littérature jusqu'à présent, semblent cibler uniquement la paroi ou la membrane cytoplasmique.

Le principal mode d'action des huiles essentielles passe par la déstabilisation structurelle de la paroi et/ou membrane bactérienne permise par l'hydrophobicité de ces molécules.: les molécules se solubilisent dans les membranes et entraînent une déstabilisation à l'origine d'une augmentation de la perméabilité de celles-ci (Sikkema *et al.*, 1994). Une fuite d'ions ou d'éléments cytoplasmiques indispensables à la survie de la bactéries peuvent entraîner la mort cellulaire (Carson *et al.*, 2002).

Les modes d'action des molécules constitutives des huiles essentielles sont de plus en plus étudiés. C'est le cas par exemple du cinnamaldéhyde, constituant principal de l'huile essentielle de cannelle (*Cinnamomum cassia*), puissant antiinfectieux dont la structure est présentée en figure 17.

Figure 17 : Structure du cinnamaldéhyde



Son activité contre des bactéries Gram – et Gram + provient de l'inhibition des ATP synthétases bactériennes nécessaires à la production d'ATP, sans laquelle la cellule ne peut survivre (Gill et Holley, 2004). D'autres modes d'action de cette molécule ont été décrits dans la littérature. Chez *Enterobacter aerogenes*, le cinnamaldéhyde est capable d'interférer avec les mécanismes de régulation du quorum sensing, mécanisme déclenchant l'activation ou la répression de certains gènes au sein d'une colonie (Niu *et al.*, 2006).

Sur la base de ces exemples, la diversité des molécules contenues dans les huiles essentielles laisse imaginer l'existence de nouveaux mécanismes cellulaires jusqu'alors non explorés.

Certaines classes chimiques semblent avoir une activité antibactérienne plus importante que d'autres. Les principales sont rapportées dans la tableau 3.

Tableau 3 : Principales molécules issues de plantes ayant une action antibactérienne (Chevalley, 2016)

| Classe chimique | Exemple de molécule active et d'huile essentielle correspondante                  |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Phénols         | Eugénol (girofle)<br>Thymol (Thym à thymol)<br>Carvacrol (Sariette des Montagnes) |
| Monoterpénols   | Terpinène-4-ol (Tea Tree)<br>Linalol (Bois de rose)                               |
| Aldéhydes       | Cinnamaldéhyde (Cannelle)                                                         |
| Ethers          | Estragole (Estragon)                                                              |
| Oydes           | Eucalyptole (Eucalyptus, niaouli, Ravintsara)                                     |
| Phtalides       | Sédanolides (Céleri)                                                              |

Un autre rôle des HE a été décrit dans la littérature scientifique : il s'agit de la synergie entre les HE et les antibiotiques. En effet, une utilisation conjointe permettrait d'améliorer la diffusion des antibiotiques à travers la paroi bactérienne, notamment en bloquant les pompes à efflux qui constituent un mécanisme de résistance développé par les bactéries Gram négatives envers les antibiotiques (Bolla *et al.*, 2011). La multiplicité des cibles au sein de la bactérie en raison de la diversité des molécules actives contenues dans les huiles essentielles permettrait une meilleure atteinte de la cible de l'antibiotique au sein de la bactérie.

Par exemple, certaines publications ont montré une synergie entre certaines huiles essentielles et des bêta-lactamases, qui agissent sur la membrane bactérienne. Une étude a montré *in vitro* la synergie entre le thymol, notamment contenu dans l'HE d'origan et de thym, et la pénicilline contre *Escherichia coli* et *Salmonella Typhimurium* (Palaniappan et Holley, 2010). Cependant, une autre étude n'a pas permis de démontrer une synergie entre cet antibiotique et l'HE d'origan. Cette différence de résultat peut s'expliquer par l'utilisation d'une souche différente d'*E.Coli* ou une variabilité dans les composants de l'huile essentielle utilisée. Cet exemple illustre la difficulté dans l'étude de l'activité antibactérienne des HE, en raison de la grande variabilité des molécules contenues dans une plante.

### iii) Innocuité

L'utilisation de la phytothérapie, et en particulier l'aromathérapie se doit d'être rigoureuse. La concentration en molécules actives est telle qu'elle nécessite le respect des posologies ainsi que l'utilisation d'excipients adaptés. Les toxicités les plus rapportées sont la neurotoxicité, l'hépatotoxicité, la photosensibilisation et la causticité.

Certaines règles générales peuvent être appliquées lors d'utilisation d'huiles essentielles :

- Durant la gestation, l'utilisation de certaines huiles essentielles, par voie orale est déconseillée en raison de leur interaction avec le système hormonal (action oestrogénique et ocytocine-like) ;
- Les huiles essentielles doivent être utilisées diluées dans la majorité des utilisations ;
- Elles ne doivent pas être appliquées pures sur les muqueuses, et leur utilisation par voie intramusculaire ou intraveineuse est contre-indiquée ;
- Il est conseillé dans le but de prévenir une réaction allergique de réaliser un essai préalable en appliquant le mélange à base d'huiles essentielles sur une zone et attendre 48h avant de débiter tout traitement.

Les huiles essentielles rapportées comme les plus allergisantes sont les huiles de laurier noble, l'achillée millefeuille, la cannelle, le baume du Pérou.

### d) Intérêt en médecine humaine et vétérinaire

#### i) Biofilms et bactéries multi résistantes

L'utilisation d'huiles essentielles présente un intérêt majeur dans la lutte contre les bactéries résistantes. La littérature scientifique compte un grand nombre d'études in vitro de l'effet de l'exposition de bactéries résistantes à certaines huiles essentielles.

La première huile essentielle dont l'efficacité contre les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline a été démontrée est l'huile essentielle de Tea Tree (*Melaleuca alterniflora*). Dans les années 90, cette HE a été la plus étudiée pour ses propriétés antimicrobiennes (Nelson, 1997). L'efficacité de cette HE contre les SARM a été mise en évidence (Carson *et al.*, 1995). Certaines publications ont évalué l'efficacité in vitro d'autres HE contre cette bactérie et les résultats ont démontré une activité antibactérienne contre les SARM pour plusieurs d'entre elles, à l'image des HE de thym (*Thymus vulgaris*) et d'Eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) (Tohidpour *et al.*, 2010).

Depuis, de nombreuses études sont menées sur les HE dans la lutte contre l'antibiorésistance et certains résultats sont prometteurs. Une récente étude a démontré in vitro l'intérêt du Trans-Cinnamaldehyde et de l'Eugénol dans la potentialisation de la sensibilité d'*Acinetobacter baumannii*

aux bêta-lactamases (Karumathil *et al.*, 2018). Toutefois, des études in vivo sont nécessaires afin de déterminer l'efficacité clinique de cette découverte.

Les HE contiennent des molécules actives permettant également de diffuser à travers les biofilms, voire de les éradiquer (Kavanaugh et Ribbeck, 2012).

#### ii) Intérêt et utilisation en médecine humaine

Plusieurs essais cliniques randomisés en double aveugle ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité clinique des HE sur des bactéries résistantes. Ces essais concernaient des utilisations topiques uniquement. Les résultats des études publiées n'ont pas tous montré une efficacité statistiquement supérieure aux traitements classiques (Thompson *et al.*, 2008).

D'autres publications ont cependant obtenus des résultats plus probants : l'utilisation topiques d'une crème à base de plantes permet d'accélérer le processus de guérison des lésions de leishmaniose cutanée chez l'Homme (Parvizi *et al.*, 2017)

La phytothérapie est utilisée sous forme de compléments alimentaires ou de médicaments, que l'on peut se procurer en pharmacie, le plus souvent sans ordonnance, ou en vente libre sur internet.

#### iii) Intérêt et utilisation en médecine vétérinaire

Des études ont été réalisées afin d'évaluer l'intérêt de l'aromathérapie dans plusieurs domaines. Une publication a évalué l'efficacité d'une préparation à base d'HE dans le traitement de la dermatite à *Malassezia* chez le chien. Les résultats ont montré une diminution significative du nombre de colonies de levures après applications topiques biquotidiennes durant 1 mois. Les résultats étaient comparables à l'administration orale quotidienne de kétoconazole et application d'une lotion à base de chlorhexidine 2% deux fois par semaine (Nardoni *et al.*, 2014).

L'utilisation de préparation à base d'HE en topique pourrait, par exemple, représenter une alternative intéressante chez des chiens atteints de dermatite à *Malassezia* présentant une insuffisance hépatique, rendant l'administration orale de kétoconazole, contre indiquée en raison de sa toxicité envers le foie. Cette exemple illustre l'intérêt de l'aromathérapie comme alternative à certaines molécules anti infectieuses, y compris les anti-fongiques.

Les HE peuvent également être utilisées dans le domaine de la production animale. Une étude a testé un mélange d'HE afin de prévenir la colonisation et l'excrétion bactérienne chez des poulets de chair infectés intentionnellement par une souche de *Salmonelles*. L'administration orale réduit de manière significative le nombre de colonies bactériennes et améliore la prise de poids chez les oiseaux. Cependant, la colonisation caecale et l'excrétion n'étaient pas significativement diminuées (Alali *et*

*al.*, 2013). Une autre étude a pu démontrer que l'administration orale de produits à base de peau d'orange, à des moutons expérimentalement inoculés, réduisait la population de *S. typhimurium* dans l'intestin, avec une réduction significative atteinte dans le caecum (Callaway *et al.*, 2011).

En pratique, en médecine vétérinaire comme humaine, de nombreuses formes galéniques existent en phytothérapie. Le tableau 4 compare les modes d'administration des HE entre l'Homme et le chien/chat.

*Tableau 4 : Comparaison des modes d'administration des huiles essentielles entre l'Homme et les chiens et chats (Chevalley, 2016)*

| Mode d'administration    | Humain   | Chat/Chien |
|--------------------------|----------|------------|
| Sublingual               | ++       | 0          |
| Massage local            | +++      | +++        |
| Embaumement              | +        | 0          |
| Gélules, capsules        | ++++     | ++         |
| Miellat                  | +++      | +++        |
| HE dans teinture mère    | +        | +++        |
| HE dans huiles végétales | ++ / +++ | ++++       |
| HE dans nourriture       | 0/+      | ++++       |
| Suppositoires            | +++      | 0          |
| Ovules / Oblets          | ++       | 0          |
| Poudres                  | +        | 0          |
| Cataplasmes d'argile     | +        | ++         |
| Gels                     | ++++     | ++++       |
| Crèmes pommades          | +++      | +          |
| Emulsions, lotions       | ++       | ++++       |
| Shampooings              | +++      | ++         |
| Aérosols                 | ++       | ++         |

#### iv) Limites

L'utilisation de la phytothérapie présente certaines limites. Les effets indésirables induits par certaines plantes ne doivent pas être négligés. Il peut s'agir de réactions allergiques, de réactions



cutanées (photosensibilisation), ou d'atteintes du tractus gastro-intestinal, du foie, des reins, du cœur, du système nerveux central, etc.

Autre limite à prendre en compte, le risque d'interaction entre les principes actifs des plantes et les médicaments. En effet, en raison du nombre important de molécules actives au sein des produits phytothérapeutiques, le risque d'interactions entre les plantes et les médicaments est statistiquement supérieur au risque d'interactions entre deux médicaments (Hussain, 2011).

#### 4) Les autovaccins

##### a) Définition

Un autovaccin vétérinaire est un vaccin préparé à partir de germes pathogènes isolés d'un sujet malade ou d'un animal sain du même élevage et destiné à être administré à cet animal malade ou aux animaux de cet élevage (Code de la santé publique, article L. 5141-2, 3°- art R.5141-141) La bactérie, après culture au laboratoire, est inactivée avant d'être associée à un adjuvant. Par exemple dans l'espèce canine, l'adjuvant classiquement utilisé est l'hydroxyde d'aluminium (ANSES, 2013).

##### b) Réglementation

Cette catégorie de médicament vétérinaire dispose d'une dérogation à l'obligation préalable d'autorisation de mise sur le marché (CSP art. L.5141-5). Sa prescription s'inscrit dans le cadre de la cascade (CSP art. L.5143-4, art. R.5141-141).

En pratique, il existe plusieurs types d'autorisations :

- Lorsqu'il n'existe pas de vaccins avec AMM en France pour l'indication et l'espèce considérées ;
- Lorsqu'un défaut d'efficacité d'un vaccin avec AMM est fortement suspecté dans un élevage et qu'une déclaration de pharmacovigilance a été faite en ce sens ;
- Lorsque les vaccins avec AMM pour l'indication et l'espèce considérées ne sont pas administrables en l'état à une fraction de la population animale de destination (par exemple administrables à des adultes mais pas des jeunes individus).

Sa préparation est soumise à autorisation préalable de l'Anses (CSP art L.5141-12). Elle est délivrée pour une durée de cinq ans, renouvelable par période de cinq ans, sur la base d'un dossier descriptif

et après enquête administrative et technique. Elle mentionne les agents pathogènes par espèce animale de destination pour lesquels elle est délivrée (CSP art R.5141-130 à 133).

#### c) Elaboration et choix de la souche bactérienne

Toutes les infections bactériennes ne se prêtent pas à l'induction d'une réaction immunitaire protectrice à partir de bactéries entières inactivées. Pour celles qui s'y prêtent, le choix de la souche bactérienne est primordial (genre, espèce, biotype, sérotype, etc.) En effet, pour une espèce donnée, toutes les souches n'ont pas forcément le même potentiel immunogène et la souche retenue (si plusieurs souches circulent dans l'élevage) peut ne pas être la plus adaptée. De plus, les conditions d'inactivation, dont l'effet varie d'une espèce bactérienne à l'autre, sont importantes à prendre en compte car elles doivent respecter l'intégrité des antigènes ayant un rôle dans l'induction de la protection. De nombreuses études peuvent être nécessaires pour définir les paramètres optimaux dans le but d'obtenir la meilleure réponse vaccinale possible. Si ces multiples études sont réalisables lors de la fabrication d'un vaccin avec AMM, elles sont cependant peu compatibles avec celle des autovaccins pour des raisons de délai et de coût (ANSES, 2013).

Certaines bactéries, notamment les entérobactéries et les staphylocoques, présentent une grande variabilité génétique, par des mécanismes de mutations, acquisition de plasmides et transposons. Cette variabilité génétique est à l'origine d'une grande variabilité des antigènes bactériens portés par les souches pathogènes circulant dans les élevages. Cette variabilité s'illustre avec l'exemple d'utilisation d'auto-vaccins contre *Staphylococcus aureus* (Nawrotek *et al.*, 2012). Dans ce cas, l'intérêt d'un autovaccin est de pouvoir adapter sa formulation à l'évolution de ces antigènes bactériens (ANSES, 2013).

#### c) Efficacité

Concernant leur efficacité, les autovaccins ne peuvent rivaliser avec des vaccins sous-unitaires qui sont ciblés sur les antigènes les plus pertinents pour la protection et l'universalité de la protection (Haesebrouck, 2004).

A ce jour, les données disponibles pour juger de l'efficacité des autovaccins restent réduites. Elles sont principalement constituées de l'historique de l'utilisation des autovaccins en France et du retour d'expérience des vétérinaires prescripteurs, ainsi que de l'analyse de quelques essais d'efficacité

communiqués par des établissements de préparation d'autovaccins. Les données provenant d'études contrôlées sont rares et l'évaluation de l'efficacité des autovaccins repose très peu sur des critères scientifiquement éprouvés.

A titre d'exemple, *Streptococcus suis* est, dans la filière porcine, à l'origine d'infections variées chez le porc et provoquant des pertes importantes. L'absence de vaccin commercial et les aléas du contrôle de l'infection par le seul usage des antibiotiques justifient le recours aux autovaccins. La vaccination des truies entraîne également une augmentation significative des anticorps (sériques et colostraux) protecteurs, renforçant ainsi la protection passive des porcelets dans les semaines suivant la naissance (Baums *et al.*, 2010).

#### d) Utilisation en médecine vétérinaire

Chaque année, plus de 50 millions de doses d'autovaccins sont produites, illustrant l'importance de cet outil dans l'arsenal de lutte contre les maladies bactériennes. Cette production concerne principalement les filières avicole, piscicole, porcine, cunicole et, plus rarement, les filières équine et des carnivores domestiques (ANSES, 2013).

#### e) Limites

Chez l'animal, les principaux risques imputables à l'utilisation des auto-vaccins sont le risque infectieux et le risque inhérent à l'utilisation d'adjuvants. Ce dernier se manifeste par des réactions locales et générales pouvant entraîner des conséquences économiques. Le choix approprié des adjuvants en fonction de l'espèce de destination permet néanmoins de maîtriser ce risque. Le risque infectieux, hormis un éventuel défaut d'inactivation de la souche vaccinale, résulte principalement de la contamination des matières premières, notamment des échantillons réalisés dans l'élevage pour l'isolement bactérien, ou de l'autovaccin lors de sa préparation. Ce type de risque infectieux est cependant réduit par l'obligation de souscription aux exigences des bonnes pratiques de préparation par le préparateur.

Enfin, le risque pour le consommateur est nul dans la mesure où seule est autorisée l'utilisation d'adjuvants pour lesquels aucune LMR n'est requise.

L'utilisation d'autovaccins a été présentée comme une alternative possible à l'utilisation d'antibiotiques dans le cadre des mesures proposées dans le plan national Ecoantibio 2017.

Cependant, même si les vaccins et autovaccins peuvent en théorie suppléer l'emploi d'antibiotiques, les vaccins et autovaccins répondent à des aspects réglementaires et à de fortes contraintes scientifiques (impossibilité de développer un vaccin efficace et inoffensif vis-à-vis de n'importe quel agent pathogène, en raison notamment de connaissances scientifiques et techniques insuffisantes), dont il faut tenir compte (ANSES, 2013).

## 5) Autres pistes alternatives

### a) Métaux et nanoparticules

Les nanotechnologies et nanoparticules de métal, comme l'argent, le zinc ou le cuivre représentent une nouvelle approche pour éliminer ou réduire l'activité d'un grand nombre de microorganismes, dont les bactéries. Elles se développent notamment dans le secteur des biomatériaux et matériels médicaux. En effet, elles modifient les propriétés de surface en plus de représenter un agent bactéricide dans le but de prévenir la croissance bactérienne ainsi que leur adhésion pouvant conduire à la formation de biofilm (Paladini *et al.*, 2015).

Le zinc constitue probablement le métal le plus connu pour ses propriétés antibactériennes. Il est utilisé dans un grand nombre de crèmes et lotions antibactériennes. Cependant parmi tous les nanomatériaux antibactériens, les particules d'argent semblent avoir l'activité antibactérienne la plus efficace (Khare *et al.*, 2014). Ce métal, souvent utilisé sous forme d'ions  $\text{Ag}^{2+}$  est exploité en médecine dans le traitement des brûlures, les biomatériaux, tissus médicaux etc (Paladini *et al.*, 2015).

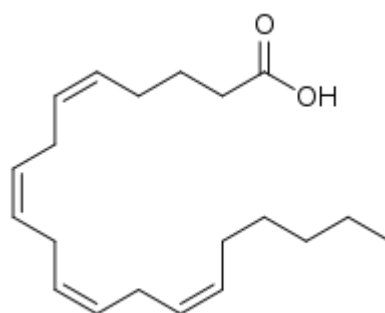
L'oxyde de zinc a fait l'objet de plusieurs études en production animale, notamment dans la prévention d'affections digestives du porcelet, qui étaient usuellement traitée à la colistine. Une évaluation du bénéfice/risque a été menée par l'ANSES. Il ressort que cette alternative présente des risques préoccupants pour l'environnement, comme la contamination irréversible des sols, mais également un risque de développement en résistance croisée entre zinc et antibiotiques (ANSES, 2013b).

## b) Acides gras

Les acides gras sont par définition des acides carboxyliques avec des de longues chaînes hydrocarbonées. Ils constituent la majorité des lipides des organismes, et peuvent avoir des effets biologiques sur des processus cellulaires variés, en particulier. Leurs effets sur les bactéries sont étudiés depuis plusieurs décennies : ils possèdent des propriétés d'inhibition de la croissance et de destruction bactérienne par déstabilisation des membranes et parois bactériennes. L'activité antibactérienne semble dépendre de la structure même des acides gras : la présence de groupes carboxyles semblent favoriser cette activité, à l'inverse des groupes méthyles qui semblent la diminuer (Jung et Lee, 2016).

La figure ci-dessous présente la structure de l'acide arachidonique, dont l'efficacité anti-bactérienne a été prouvée sur *Helicobacter pylori* (Jung et Lee, 2016).

Figure 18 : Structure de l'acide arachidonique



Ces propriétés antibactériennes rendent leur utilisation intéressante dans divers domaines. Les applications en médecine sont nombreuses : certaines spécialités ont montré une efficacité *in vivo* contre certains agents d'infections sexuellement transmissibles (Neyts *et al.*, 2000), d'autres ont montré une action contre les bactéries à l'origine de caries (Kurihara, 1999), ou encore dans le traitement des ulcères stomacaux causés par la présence d'*Helicobacter pylori* (Hazell et Graham, 1990). Dans le domaine vétérinaire, les acides gras présentent également un intérêt majeur. Des porcelets traités avec une source de lipides ont présenté une réduction de la flore microbienne intestinale pathogène, et une amélioration de la croissance et de la prise de poids (Dierick *et al.*, 2002). Cependant, le coût élevé de fabrication de ces composants lipidiques reste une barrière à l'utilisation de ces molécules.

### c) Miel

Le miel est utilisé depuis des millénaires pour ses propriétés antibactériennes, dues à plusieurs mécanismes agissant en synergie :

- La présence de peroxyde d'hydrogène : cette molécule est connue pour avoir une très bonne action sur les plaies. La libération lente de faibles concentrations de peroxyde d'hydrogène entraîne un effet antibactérien durable. Il joue le rôle d'agent oxydant qui dénature les protéines des microorganismes ;
- l'osmolarité : La faible concentration en eau du miel ne permet pas une croissance bactérienne. De plus, la forte teneur en sucres engendre une déshydratation osmotique des cellules ;
- le pH acide : celui-ci varie de 3,2 à 4,5 en fonction du type de miel. Ce pH acide permet le ralentissement voire l'arrêt de la croissance d'un grand nombre d'espèces bactériennes.

Il existe dans le miel d'autres substances antibactériennes avec différentes origines chimiques comme les acides aromatiques et les flavonoïdes. D'une manière générale, les bactéries les plus sensibles à l'action antibactérienne du miel sont : *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. D'autres espèces présentent également une sensibilité, telles que *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* pour n'en citer que les plus importantes (Cooper, 2008). Certains miel semblent efficace sur *Pseudomonas aeruginosa* (Al-Nahari *et al.*, 2015).

De nombreuses études in vitro ont révélé une efficacité bactéricide du miel contre de nombreuses bactéries multirésistantes aux antibiotiques, à l'images des SARM (Mandal et Mandal, 2011).

Un certain nombre d'essais cliniques randomisés ont été réalisés chez l'Homme, concernant pour la plupart des pathologies cutanées comme des plaies, brûlures, ulcères, mais également en cas de toux. Certaines études ont montré une amélioration de la réépithélialisation, ainsi qu'une cicatrisation meilleure et plus rapide dans les groupes de patients traités avec du miel (Balas, 2015).

Les résultats obtenus varient tout de même en fonction du type de miel utilisé, la variabilité des constituants étant importante.

### d) Probiotiques

L'OMS définit les probiotiques comme des « microorganismes vivants (bactéries ou ferments) qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». L'administration de probiotiques permet aux différents microbiotes de conserver une dominante non

pathogène. Ils ont une action anti-pathogènes directe, par compétition, en limitant l'adhésion des agents pathogènes aux parois intestinales.

Les probiotiques sont le plus souvent utilisés en prophylaxie. Des études réalisées en milieu hospitalier ont démontré une diminution significative du nombre d'affections nosocomiales des tracts gastrointestinaux et respiratoires avec l'administration préventive de souches de *Lactobacillus GG* (Hojsak *et al.*, 2010).

De nombreuses études cliniques ont été menées pour évaluer l'efficacité de probiotiques dans le traitement de diarrhées chez l'enfant notamment. Malgré le manque d'homogénéité des études, certaines conclusions ont pu être tirées : aucun effet secondaire n'a été constaté et les probiotiques ont permis une réduction de la durée de la diarrhée. Dans une autre étude, l'administration simultanée d'une souche probiotique (*Saccharomyces boulardii*) et de métronidazole s'est révélée statistiquement et significativement plus efficace que l'utilisation de métronidazole seul dans le traitement de diarrhées dues à une amibiase (Dinleyici *et al.*, 2009).

En médecine vétérinaire, les probiotiques présentent un intérêt majeur dans le domaine de la production animale. Plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'utilisation de probiotiques chez le jeune veau (Khan *et al.*, 2016). En effet, ils favorisent la santé de l'animal en créant des conditions défavorables à l'établissement des bactéries pathogènes. Ils permettent concrètement : une réduction du nombre de jours où les veaux souffrent de diarrhée, une augmentation du gain de poids, une réduction des coûts de soins vétérinaires.

#### e) Homéopathie

Samuel Hahnemann, médecin allemand est à l'origine de l'homéopathie telle qu'on la pratique aujourd'hui. Il définit l'homéopathie comme une technique qui emploie contre un ensemble de symptômes d'une maladie naturelle, un remède capable de provoquer chez un homme bien portant des symptômes aussi semblables que possible à ceux que l'on observe chez des individus malades. L'homéopathie est basée sur le principe de similitude c'est-à-dire le remède homéopathique dont la pathogénésie (symptômes observés sur un individu sain après ingestion du remède) se rapproche au maximum des symptômes du malade. (Bihl, 2013)

Lors de l'application de ce principe de similitude pour soigner ses malades, Hahnemann a parfois observé une aggravation des symptômes au lieu de les diminuer. Il a donc dilué ses remèdes en notant que ces dilutions successives modifient l'efficacité du médicament au lieu de l'appauvrir, à condition que la préparation soit agitée vigoureusement entre chaque dilution.

Ce principe d'infinitésimalité est un paradoxe scientifique car un remède est parfois tellement dilué qu'on ne retrouve plus de matière active dans la préparation. Pour l'homéopathe, plus la similitude est étroite plus la dilution devra être élevée et inversement (Bihl, 2013).

L'homéopathie fonctionne au moyen de dilutions Hahnemannienne qui consistent à prélever un volume de teinture mère que l'on dilue dans 99 volumes de solvant. Puis la solution est dynamisée en la secouant 100 fois au moins. On obtient ainsi le remède dilué à 1 CH ou 1 dilution Centésimale Hahnemannienne. Pour obtenir 2 CH, on prélève un volume de cette solution à 1 CH que l'on dilue dans 99 volumes de solvant, on dynamise à nouveau en pratiquant cent succussions. Et ainsi de suite, de dilutions en dilutions successives, jusqu'à la 30 CH.

A ce jour, aucune publication n'a démontré une supériorité d'efficacité de l'homéopathie par rapport à l'antibiothérapie, ni même par rapport à un placebo (Hektoen *et al.*, 2004).

#### 6) Bilan des recherches actuelles et perspectives

En raison des exigences croissantes de la des agences dans les domaines de la fabrication, sécurité et efficacité pour le développement de produits dans l'industrie pharmaceutique, le coût pour chaque produit apporté au marché est de plus en plus lourd. Pour illustrer ce phénomène, le nombre de patients inscrits à des essais cliniques pour chaque nouveau médicament s'élevait en moyenne pour la période 1981–84, à 1321. Sur la période 1994-1995, ce nombre avait plus que triplé pour atteindre 4237 en 1994–95. Et le coût moyen d'un patient en essai clinique s'établit à 7 000 dollars. L'investissement financier est conséquent : ce coût avait été estimé à 318 millions de dollars dans les années 80 et à 138 millions dans les années 70. Le dernier sondage du Tufts Center indique que le coût total de développement d'un médicament dépasse désormais 800 millions de dollars américains pouvant même approcher 1 milliard de dollars (Projan et Shlaes, 2004).

L'élaboration d'un médicament jusqu'à sa mise sur le marché s'étend à en moyenne 12 ans, période impliquant la mobilisation d'importants capitaux sur une longue période pour un résultat plus qu'aléatoire. En effet, peu des produits mis au point généreront par la suite des gains suffisants, susceptibles de couvrir la totalité des coûts de recherche : on estime qu'une molécule sur sept environ dégage un résultat qui assure un retour sur l'investissement que représentent les frais de recherche (Lemoine, 2004).



Le brevet joue un rôle essentiel au financement de la recherche car il protège commercialement l'innovation, et garantit donc un retour économique minimum. Un brevet sur une molécule assure à son détenteur une protection de vingt ans. Cependant, le brevet débute dès son identification. Suivent ensuite dix à douze ans de recherche et développement et deux à trois ans de démarches administratives. Compte tenu de son parcours, l'innovation thérapeutique ne bénéficie en moyenne que d'une dizaine d'années de protection commerciale (Lemoine, 2004).

Concernant les antibiotiques, l'arrivée de nouveaux antibiotiques a fait cruellement défaut ces dernières années. Les mesures prises ces vingt dernières années pour la lutte contre l'antibiorésistance ont amené vers une utilisation appropriée, justifiée et plus raisonnée des antibiotiques. Ces mesures ont néanmoins eu un revers majeur : les laboratoires pharmaceutiques ont abandonné la recherche dans ce secteur devenu peu rentable. En effet, les derniers antibiotiques mis sur le marché sont rapidement classés sur la liste de antibiotiques critiques afin d'éviter la survenue de résistances à ce nouveau médicament, ils sont donc utilisés de manière très ponctuelle, dans des indications très limitées.

Enfin, il est important de noter que le déclin de l'approbation de nouveaux agents anti-infectieux, ajouté à l'augmentation importante du nombre de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques conventionnels, a donné lieu à des initiatives récentes au niveau gouvernemental pour faciliter le développement de nouveaux anti-infectieux tels que des années supplémentaires d'exclusivité sur le marché et plus de flexibilité concernant la conception des essais cliniques (Fox, 2013).

En France, dans le cadre du plan EcoAntibio 2, un appel à projets s'inscrivant dans la lutte contre l'antibiorésistance a été lancé en février 2018. Sur les 70 projets candidats, 23 ont été retenus par le comité de sélection et bénéficieront d'une subvention en vue d'atteindre les objectifs du plan Ecoantibio 2. Parmi les sélectionnés, 2 projets concernent la recherche en alternatives à l'antibiothérapie. L'un concerne la caractérisation et la proposition de traitements alternatifs lors de pyodermites à staphylocoques chez le chien. L'autre propose la création d'un réseau de vétérinaires phytothérapeutes (Ministère de l'Agriculture, 2018).

Ainsi, les domaines de recherche en alternatives à l'antibiothérapie sont nombreux et variés. Ils représentent une solution d'avenir dans la lutte contre l'antibiorésistance. De nombreuses études in vitro ont démontré l'efficacité de certaines molécules sur des souches bactériennes multirésistantes. Les essais cliniques sont encore peu nombreux mais certains résultats sont prometteurs. Certaines

spécialités alternatives commencent toutefois à se développer dans le milieu vétérinaire (à l'image des peptides antimicrobiens), les utilisations se limitant principalement à une utilisation topique. Cependant dans la plupart des domaines, l'état des recherches actuelles et les réglementations ne permettent pas encore une utilisation à grande échelle et une commercialisation.

## CONCLUSION

La résistance bactérienne à l'antibiothérapie constitue un enjeu de santé publique mondial majeur. Les recherches d'alternatives ont débuté il y a plusieurs décennies dans certains domaines. De nombreuses publications ont démontré l'efficacité in vitro de molécules contre des bactéries multirésistantes. Des essais cliniques en médecine humaine ont été menés et se sont parfois révélés prometteurs, mais restent peu nombreux. Certaines spécialités alternatives commencent toutefois à être commercialisées en médecine vétérinaire. Cependant, les alternatives ne sont pas épargnées par les phénomènes de résistance bactérienne c'est pourquoi une utilisation raisonnée se révèle également indispensable. Les utilisations se limitent principalement à une utilisation topique. Des travaux de recherche, de développement industriel et des évolutions réglementaires sont encore nécessaires avant la démocratisation de l'utilisation de molécules alternatives.



# BIBLIOGRAPHIE

- ABEDON S. (2015) Ecology of Anti-Biofilm Agents I: Antibiotics versus Bacteriophages. *Pharmaceuticals* 8(3), 525-558
- AFSSA (2006) Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine Maisons-Alfort
- AGENCE BIO (2018) Les principaux chiffres de la bio en France
- ALALI W.Q., HOFACRE C.L., MATHIS G.F., FALTYS G. (2013) Effect of essential oil compound on shedding and colonization of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg in broilers. *Poult. Sci.* 92(3), 836-841
- ALI F.E.A., CAO G., POUDYAL A., *et al.* (2009) Pharmacokinetics of novel antimicrobial cationic peptides NAB 7061 and NAB 739 in rats following intravenous administration. *J. Antimicrob. Chemother.* 64(5), 1067-1070
- AL-NAHARI A.A.M., ALMASAUDI S.B., ABD EL-GHANY E.S.M., *et al.* (2015) Antimicrobial activities of Saudi honey against *Pseudomonas aeruginosa*. *Saudi J. Biol. Sci.* 22(5), 521-525
- ANSES (2011) Le réseau Résapath. [<https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath>] (consulté le 28/11/2017).
- ANSES (2013) Autovaccins à usage vétérinaire : rapport d'expertise collective Maisons-Alfort
- ANSES (2013) Utilisation de l'oxyde de zinc dans l'alimentation des porcelets au sevrage pour diminuer le recours aux antibiotiques
- ANSES (2017) Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2016
- ANSES (2017) Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales
- ANSES (2018) Surveillance des médicaments vétérinaires en post AMM : rapport annuel 2017
- ANSES (s. d.) Le réseau *Salmonella*. [<https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-salmonella>] (consulté le 28/11/2017).
- ANSES, ANMV (2016) Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable Saint Maurice
- ATTERBURY R.J., VAN BERGEN M. a. P., ORTIZ F., *et al.* (2007) Bacteriophage therapy to reduce *salmonella* colonization of broiler chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* 73(14), 4543-4549
- BAHAR A.A., REN D. (2013) Antimicrobial peptides. *Pharm. Basel Switz.* 6(12), 1543-1575
- BALAS F. (2015) Les propriétés thérapeutiques du miel et leurs domaines d'application en médecine générale : revue de la littérature Faculté de médecine de Nice
- BARRERA N.P., MORALES B., TORRES S., VILLALÓN M. (2005) Principles: Mechanisms and modeling of synergism in cellular responses. *Trends Pharmacol. Sci.* 26(10), 526-532

- BAUMS C.G., BRUGGEMANN C., KOCK C., *et al.* (2010) Immunogenicity of an Autogenous *Streptococcus suis* Bacterin in Preparturient Sows and Their Piglets in Relation to Protection after Weaning. *Clin. Vaccine Immunol.* 17(10), 1589-1597
- BIHL V. (2013) Perception de l'homéopathie en médecine vétérinaire Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
- BOGOVAZOVA G.G., VOROSHILOVA N.N., BONDARENKO V.M. (1991) [The efficacy of *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage in the therapy of experimental *Klebsiella* infection]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* n°4, 5-8
- BOGOVAZOVA G.G., VOROSHILOVA N.N., BONDARENKO V.M., *et al.* (1992) [Immunobiological properties and therapeutic effectiveness of preparations from *Klebsiella* bacteriophages]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* n°3, 30-33
- BOLLA J.-M., ALIBERT-FRANCO S., HANDZLIK J., *et al.* (2011) Strategies for bypassing the membrane barrier in multidrug resistant Gram-negative bacteria. *FEBS Lett.* 585(11), 1682-1690
- BOURGOIN N., NIZARD A. (1994) Sur l'évolution de la mortalité au 3ème âge et aux âges antérieurs. *Gérontologie Société* n°71, 42-65
- BROGDEN K.A. (2005) Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat. Rev. Microbiol.* 3(3), 238-250
- BRUGÈRE H., CHARDON H. (2014) Usage des antibiotiques en élevage et filière viande
- BRUTTIN A., BRÜSSOW H. (2005) Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49(7), 2874-2878
- BURT S. (2004) Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *Int. J. Food Microbiol.* 94(3), 223-253
- CALLAWAY T.R., CARROLL J.A., ARTHINGTON J.D., *et al.* (2011) Orange Peel Products Can Reduce *Salmonella* Populations in Ruminants. *Foodborne Pathog. Dis.* 8(10), 1071-1075
- CARLTON R.M. (1999) Phage therapy: past history and future prospects. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 47(5), 267-274
- CARSON C.F., COOKSON B.D., FARRELLY H.D., RILEY T.V. (1995) Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Antimicrob. Chemother.* 35(3), 421-424
- CARSON C.F., MEE B.J., RILEY T.V. (2002) Mechanism of Action of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil on *Staphylococcus aureus* Determined by Time-Kill, Lysis, Leakage, and Salt Tolerance Assays and Electron Microscopy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46(6), 1914-1920
- CAVALLO J.-D. (2009) Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
- CHEVALLEY A. (2016) Utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans le cadre du conseil vétérinaire chez le chat, le chien et le cheval Faculté de pharmacie de Lorraine
- COOPER R. (2008) Using honey to inhibit wound pathogens. *Nurs. Times* 104(3), 46, 48-49
- COTTER P.D., HILL C., ROSS R.P. (2005) Bacteriocins: developing innate immunity for food: Food microbiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 3(10), 777-788

- COURIERA M. (2017) Etude in vitro de la potentialisation d'antibiotiques contre les couhes d'E.Coli O78K80 multi-résistantes isolées en élevage aviaire par les huiles essentielles. Thèse vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
- DABROWSKA K., MIERNIKIEWICZ P., PIOTROWICZ A., *et al.* (2014) Immunogenicity studies of proteins forming the T4 phage head surface. *J. Virol.* 88(21), 12551-12557
- DENNEHY J.J. (2012) What Can Phages Tell Us about Host-Pathogen Coevolution? *Int. J. Evol. Biol.* 2012, 396165
- D'HERELLE F. (1919) Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *Compte rendu de l'Académie des Sciences.*
- D'HERELLE F. (1925) Essai de traitement de la peste bubonique par le bactériophage. *Presse Médicale* n°33
- DIERICK N., DECUYPERE J., MOLLY K., VAN BEEK E., VANDERBEKE E. (2002) The combined use of triacylglycerols (TAGs) containing medium chain fatty acids (MCFAs) and exogenous lipolytic enzymes as an alternative to nutritional antibiotics in piglet nutrition. *Livest. Prod. Sci.* 76(1-2), 1-16
- DINLEYICI E.C., EREN M., YARGIC Z.A., DOGAN N., VANDENPLAS Y. (2009) Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole compared to metronidazole alone in children with acute bloody diarrhea caused by amebiasis: a prospective, randomized, open label study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 80(6), 953-955
- DOMHAN C., UHL P., MEINHARDT A., *et al.* (2018a) A novel tool against multiresistant bacterial pathogens - lipopeptide modification of the natural antimicrobial peptide ranalexin for enhanced antimicrobial activity and improved pharmacokinetics. *Int. J. Antimicrob. Agents*
- DOMHAN C., UHL P., MEINHARDT A., *et al.* (2018b) A novel tool against multiresistant bacterial pathogens: lipopeptide modification of the natural antimicrobial peptide ranalexin for enhanced antimicrobial activity and improved pharmacokinetics. *Int. J. Antimicrob. Agents* 52(1), 52-62
- DORMAN H.J., DEANS S.G. (2000) Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J. Appl. Microbiol.* 88(2), 308-316
- DUBLANCHET A. (2009) Des virus pour combattre les infections. Favre
- DUBOS R.J. (1939) STUDIES ON A BACTERICIDAL AGENT EXTRACTED FROM A SOIL BACILLUS: II. PROTECTIVE EFFECT OF THE BACTERICIDAL AGENT AGAINST EXPERIMENTAL PNEUMOCOCCUS INFECTIONS IN MICE. *J. Exp. Med.* 70(1), 11-17
- DUBOS R.J., STRAUS J.H., PIERCE C. (1943) THE MULTIPLICATION OF BACTERIOPHAGE IN VIVO AND ITS PROTECTIVE EFFECT AGAINST AN EXPERIMENTAL INFECTION WITH SHIGELLA DYSENTERIAE. *J. Exp. Med.* 78(3), 161-168
- DUBOS R.J., HOTCHKISS R.D. (1940) Fractionation of the bactericidal agent from cultures of a soil Bacillus. 132, 791-792
- DURAFFOURD C., LAPRAZ J.-C. (2002) Traité de phytothérapie clinique: endobiogénie et médecine. Paris, Masson
- DUSCHESNE E. (1897) Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes : antagonisme entre les moisissures et les microbes. Thèse med. Hum. Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon.

- EFSA/ECDC (2015) The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014 (European Food Safety Authority - European Centre for Disease Prevention and Control)
- ENRIQUEZ B. (2007) Les antibiotiques en médecine vétérinaire. Pharmacie et Toxicologie expérimentales et cliniques: notions générales sur les antibiotiques, les antibiotiques antibactériens, les antibiotiques antifongiques, Polycopié. ed. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de Pharmacie et Toxicologie
- ENS (2006) La pénicilline : Découverte d'un antibiotique. [<http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-penicilline-i-decouverte-dun-antibiotique-960>] (consulté le 28/11/2017).
- ENS Lyon (2012) Antibiotiques et antibiogrammes. [<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/ressources-logicielles/college/point-scientifique-antibiotiques-et-antibiogrammes>] (consulté le 28/11/2017).
- FOX J.L. (2013) Antimicrobial peptides stage a comeback. *Nat. Biotechnol.* 31(5), 379-382
- GABISONIYA T.G., LOLADZE M.Z., NADIRADZE M.M., *et al.* (2016) Effects of bacteriophages on biofilm formation by strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Biochem. Microbiol.* 52(3), 293-297
- GAO G., LANGE D., HILPERT K., *et al.* (2011) The biocompatibility and biofilm resistance of implant coatings based on hydrophilic polymer brushes conjugated with antimicrobial peptides. *Biomaterials* 32(16), 3899-3909
- GASIUNAS G., SINKUNAS T., SIKSNYS V. (2014) Molecular mechanisms of CRISPR-mediated microbial immunity. *Cell. Mol. Life Sci.* 71(3), 449-465
- GHIBAUDO G., SANTOSPIRITO D., SALA A., *et al.* (2016) In vitro antimicrobial activity of a gel containing antimicrobial peptide AMP2041, chlorhexidine digluconate and Tris-EDTA on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from canine otitis. *Vet. Dermatol.* 27(5), 391-e98
- GILL A.O., HOLLEY R.A. (2004) Mechanisms of bactericidal action of cinnamaldehyde against *Listeria monocytogenes* and of eugenol against *L. monocytogenes* and *Lactobacillus sakei*. *Appl. Environ. Microbiol.* 70(10), 5750-5755
- GOLDMAN M.J., ANDERSON G.M., STOLZENBERG E.D., *et al.* (1997) Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 88(4), 553-560
- GOPAL R., LEE J.H., KIM Y.G., *et al.* (2013) Anti-microbial, anti-biofilm activities and cell selectivity of the NRC-16 peptide derived from witch flounder, *Glyptocephalus cynoglossus*. *Mar. Drugs* 11(6), 1836-1852
- GORSKI A., DĄBROWSKA K., MIĘDZYBRODZKI R., *et al.* (2017) Phages and immunomodulation. *Future Microbiol.* 12, 905-914
- HAESEBROUCK F. (2004) Efficacy of vaccines against bacterial diseases in swine: what can we expect? *Vet. Microbiol.* 100(3-4), 255-268
- HANCOCK R.E., SCOTT M.G. (2000) The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97(16), 8856-8861
- HAZELL S.L., GRAHAM D.Y. (1990) Unsaturated fatty acids and viability of *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 28(5), 1060-1061
- HEKTOEN L., LARSEN S., ODEGAARD S.A., LOKEN T. (2004) Comparison of Homeopathy, Placebo and Antibiotic Treatment of Clinical Mastitis in Dairy Cows -



- Methodological Issues and Results from a Randomized-clinical Trial. *J. Vet. Med. Ser. A* 51(9-10), 439-446
- HIRSCH J.G. (1956) PHAGOCYTIN: A BACTERICIDAL SUBSTANCE FROM POLYMORPHONUCLEAR LEUCOCYTES. *J. Exp. Med.* 103(5), 589-611
- HOJSAK I., ABDOVIC S., SZAJEWSKA H., *et al.* (2010) Lactobacillus GG in the Prevention of Nosocomial Gastrointestinal and Respiratory Tract Infections. *PEDIATRICS* 125(5), e1171-e1177
- HORNSTEIN M. (2007) Génétique bactérienne et résistance aux antibiotiques. Cours de la faculté de médecine de Bobigny.
- HUGHES K.A., SUTHERLAND I.W., JONES M.V. (1998) Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: the role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiology* 144(11), 3039-3047
- HUSSAIN S. (2011) Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 8(5S)
- ICTV, KING A.M.Q. (Éd.) (2012) Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London ; Waltham, MA, Academic Press
- INCHLEY C.J. (1969) The activity of mouse Kupffer cells following intravenous injection of T4 bacteriophage. *Clin. Exp. Immunol.* 5(1), 173-187
- INCHLEY C.J., HOWARD J.G. (1969) The immunogenicity of phagocytosed T4 bacteriophage: cell replacement studies with splenectomized and irradiated mice. *Clin. Exp. Immunol.* 5(1), 189-198
- JASPARD E. (2002) Phase de lysogénie et phase lytique. In *Université d'Angers*. [<http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/LaboThemEJ/8BANQUEScDNA/1JeromeChekib.htm/3MATetME TH/3Methodes/6TransfecTitre/5CycleLyse/1CycleLytLys.htm>] (consulté le 08/12/2017).
- JENSSEN H., HAMILL P., HANCOCK R.E.W. (2006) Peptide Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 19(3), 491-511
- JUNG S.W., LEE S.W. (2016) The antibacterial effect of fatty acids on *Helicobacter pylori* infection. *Korean J. Intern. Med.* 31(1), 30-35
- KARUMATHIL D.P., NAIR M.S., GAFFNEY J., KOLLANOOR-JOHN A., VENKITANARAYANAN K. (2018) Trans-Cinnamaldehyde and Eugenol Increase *Acinetobacter baumannii* Sensitivity to Beta-Lactam Antibiotics. *Front. Microbiol.* 9
- KASMAN L.M., KASMAN A., WESTWATER C., *et al.* (2002) Overcoming the phage replication threshold: a mathematical model with implications for phage therapy. *J. Virol.* 76(11), 5557-5564
- KAVANAUGH N.L., RIBBECK K. (2012) Selected Antimicrobial Essential Oils Eradicate *Pseudomonas* spp. and *Staphylococcus aureus* Biofilms. *Appl. Environ. Microbiol.* 78(11), 4057-4061
- KHAN R.U., NAZ S., DHAMA K., *et al.* (2016) Direct-Fed Microbial: Beneficial Applications, Modes of Action and Prospects as a Safe Tool for Enhancing Ruminant Production and Safeguarding Health. *Int. J. Pharmacol.* 12(3), 220-231
- KHARE P., SHARMA A., VERMA N. (2014) Synthesis of phenolic precursor-based porous carbon beads in situ dispersed with copper–silver bimetal nanoparticles for antibacterial applications. *J. Colloid Interface Sci.* 418, 216-224

- KUCHAREWICZ-KRUKOWSKA A., SLOPEK S. (1987) Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 35(5), 553-561
- KURIHARA H. (1999) Antibacterial activity against cariogenic bacteria and inhibition of insoluble glucan production by free fatty acids obtained from dried *Gloiopeltis furcata*. *Fisheries Sci.*
- KUTATELADZE M., ADAMIA R. (2008) Phage therapy experience at the Eliava Institute. *Med. Mal. Infect.* 38(8), 426-430
- KUTATELADZE M., ADAMIA R. (2010) Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol.* 28(12), 591-595
- LAI Y., GALLO R.L. (2009) AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 30(3), 131-141
- LAMB H.M., WISEMAN L.R. (1998) Pexiganan acetate. *Drugs* 56(6), 1047-1052; discussion 1053-1054
- LEHRER R.I., GANZ T. (1999) Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence. *Curr. Opin. Immunol.* 11(1), 23-27
- LEMOINE B. (2004) La genèse d'un médicament : complexité et coûts croissants pour une innovation sans prix. *Trib. Santé* no 2(1), 47-57
- LEVIN B.R., BULL J.J. (2004) Opinion : Population and evolutionary dynamics of phage therapy. *Nat. Rev. Microbiol.* 2(2), 166-173
- LEWIS K. (2001) In search of natural substrates and inhibitors of MDR pumps. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 3(2), 247-254
- LEWIS K., AUSUBEL F.M. (2006) Prospects for plant-derived antibacterials. *Nat. Biotechnol.* 24(12), 1504-1507
- LOZNIEWSKI A., RABAUD C. (2010) Résistance bactérienne aux antibiotiques CCLIN
- MAILLARD R. (2002) Antibiothérapie respiratoire. *Dépêche Vét.* n°80, 15-17
- MAINARDI J.-L. (2015) Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques. Cours d'infectionologie de l'Université Paris Descartes.
- MALHER X., SIMON M., CHARNAY V., *et al.* (2011) Factors associated with carcass contamination by *Campylobacter* at slaughterhouse in cecal-carrier broilers. *Int. J. Food Microbiol.* 150(1), 8-13
- MANDAL M.D., MANDAL S. (2011) Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 1(2), 154-160
- MANRIQUE P., DILLS M., YOUNG M.J. (2017) The Human Gut Phage Community and Its Implications for Health and Disease. *Viruses* 9(6)
- MATEO C. (2016) Contribution à l'étude de l'usage des antibiotiques en filières aviaires et aux conséquences de cet usage en matière d'antibiorésistance ENVL
- MAURIN M. (2013) Résistances aux antibiotiques. Cours en ligne. Université numérique francophone des sciences de la santé et du sport
- MICHAEL CONLON J., MECHKARSKA M., KING J.D. (2012) Host-defense peptides in skin secretions of African clawed frogs (Xenopodinae, Pipidae). *Gen. Comp. Endocrinol.* 176(3), 513-518
- MILHAUD G., PERSON J.-M. (1981) Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait, Recueil de médecine vétérinaire. ed
- MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE (2018) Appel à projets 2018 du plan Ecoantibio 2. [<http://agriculture.gouv.fr/appele-projets-2018-du-plan-ecoantibio-2>] (consulté le 23/11/2018).

- MINISTERE DE L'AGRICULTURE (s. d.) Plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire : 2012-2017
- MOHAMED M.F., HAMMAC G.K., GUPTILL L., SELEEM M.N. (2014) Antibacterial activity of novel cationic peptides against clinical isolates of multi-drug resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from infected dogs. *PloS One* 9(12), e116259
- MOHAMED M.F., ABDELKHALEK A., SELEEM M.N. (2016) Evaluation of short synthetic antimicrobial peptides for treatment of drug-resistant and intracellular *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.* 6(1)
- MOLINEUX I.J. (1991) Host-parasite interactions: recent developments in the genetics of abortive phage infections. *New Biol.* 3(3), 230-236
- MOREL J.-M. (2008) Traité pratique de phytothérapie. Grancher
- MORISON J. (1935) Bacteriophage in cholera. *Trans. R. Soc. Trop. Med.* 28(563)
- MOTLAGH A.M., BHATTACHARJEE A.S., GOEL R. (2016) Biofilm control with natural and genetically-modified phages. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 32(4)
- MUYLAERT A., MAINIL J. (2012) Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». Cours de bactériologie de l'Université Vétérinaire de Liège.
- NARDONI S., MUGNAINI L., PISTELLI L., *et al.* (2014) Clinical and mycological evaluation of an herbal antifungal formulation in canine *Malassezia* dermatitis. *J. Mycol. Médicale* 24(3), 234-240
- NELSON R.R. (1997) In-vitro activities of five plant essential oils against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J. Antimicrob. Chemother.* 40(2), 305-306
- NEYTS J., KRISTMUNDSDÓTTIR T., DE CLERCQ E., THORMAR H. (2000) Hydrogels containing monocaprin prevent intravaginal and intracutaneous infections with HSV-2 in mice: impact on the search for vaginal microbicides. *J. Med. Virol.* 61(1), 107-110
- NILSSON A.S. (2014) Phage therapy—constraints and possibilities. *Ups. J. Med. Sci.* 119(2), 192-198
- NIU C., AFRE S., GILBERT E.S. (2006) Subinhibitory concentrations of cinnamaldehyde interfere with quorum sensing. *Lett. Appl. Microbiol.* 43(5), 489-494
- OPATOWSKI L., MANDEL J., VARON E., *et al.* (2010) Antibiotic dose impact on resistance selection in the community: a mathematical model of beta-lactams and *Streptococcus pneumoniae* dynamics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54(6), 2330-2337
- OVERHAGE J., CAMPISANO A., BAINS M., *et al.* (2008) Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect. Immun.* 76(9), 4176-4182
- PALADINI F., POLLINI M., SANNINO A., AMBROSIO L. (2015) Metal-Based Antibacterial Substrates for Biomedical Applications. *Biomacromolecules* 16(7), 1873-1885
- PALANIAPPAN K., HOLLEY R.A. (2010) Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *Int. J. Food Microbiol.* 140(2-3), 164-168
- PARLEMENT EUROPÉEN (2003) Règlement (CE) No 1831/2003 du Parlement Européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux [en ligne],

- PARLEMENT EUROPÉEN (2013) Règlement d'exécution (UE) No 230/2013 de la Commission du 14 mars 2013 relatif au retrait du marché de certains additifs pour l'alimentation animale appartenant au groupe fonctionnel des substances aromatiques et apéritives
- PARVIZI M.M., HANDJANI F., MOEIN M., *et al.* (2017) Efficacy of cryotherapy plus topical *Juniperus excelsa* M. Bieb cream versus cryotherapy plus placebo in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: A triple-blind randomized controlled clinical trial. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11(10), e0005957
- PHILIPPON A. (2010) Résistance des bactéries aux antibiotiques. Cours de la Faculté Médecine de Paris Descartes.
- POWERS J.-P.S., HANCOCK R.E.. (2003) The relationship between peptide structure and antibacterial activity. *Peptides* 24(11), 1681-1691
- PROJAN S.J., SHLAES D.M. (2004) Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? *Clin. Microbiol. Infect.* 10, 18-22
- REA K., DINAN T.G., CRYAN J.F. (2016) The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol. Stress* 4, 23-33
- ROBINSON W.E., MCDUGALL B., TRAN D., SELSTED M.E. (1998) Anti-HIV-1 activity of indolicidin, an antimicrobial peptide from neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 63(1), 94-100
- ROMEO D., SKERLAVAJ B., BOLOGNESI M., GENNARO R. (1988) Structure and bactericidal activity of an antibiotic dodecapeptide purified from bovine neutrophils. *J. Biol. Chem.* 263(20), 9573-9575
- SABUNCU E., DAVID J., BERNÈDE-BAUDUIN C., *et al.* (2009) Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med.* 6(6), e1000084
- SARKER S.A., SULTANA S., REUTELER G., *et al.* (2016) Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBioMedicine* 4, 124-137
- SCHEIT K.H., REDDY E.S., BHARGAVA P.M. (1979) Seminalplasmin is a potent inhibitor of *E. coli* RNA polymerase in vivo. *Nature* 279(5715), 728-731
- SCOTT G. (2009) Antibiotic resistance. *Medicine (Baltimore)* 37(10), 551-556
- SELSTED M.E., NOVOTNY M.J., MORRIS W.L., *et al.* (1992) Indolicidin, a novel bactericidal tridecapeptide amide from neutrophils. *J. Biol. Chem.* 267(7), 4292-4295
- SERVICK K. (2016) Beleaguered phage therapy trial presses on. *Science* 352(6293), 1506-1506
- SIKKEMA J., DE BONT J.A., POOLMAN B. (1994) Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes. *J. Biol. Chem.* 269(11), 8022-8028
- SMITH H.W., HUGGINS M.B., SHAW K.M. (1987) Factors influencing the survival and multiplication of bacteriophages in calves and in their environment. *J. Gen. Microbiol.* 133(5), 1127-1135
- SOOTHILL J.S. (1992) Treatment of experimental infections of mice with bacteriophages. *J. Med. Microbiol.* 37(4), 258-261
- STAPLETON K., CAWTHRAW S.A., COOLES S.W., *et al.* (2010) Selecting for development of fluoroquinolone resistance in a *Campylobacter jejuni* strain 81116 in chickens using various enrofloxacin treatment protocols: Fluoroquinolone resistance in *Camp. jejuni*. *J. Appl. Microbiol.* 109(4), 1132-1138

- TAGG J.R., WANNAMAKER L.W. (1976) Genetic basis of streptococcal A-FF22 production. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10(2), 299-306
- TETZ G., TETZ V. (2016) Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. *Gut Pathog.* 8(1)
- THOMPSON G., BLACKWOOD B., MCMULLAN R., *et al.* (2008) A randomized controlled trial of tea tree oil (5%) body wash versus standard body wash to prevent colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in critically ill adults: research protocol. *BMC Infect. Dis.* 8(1)
- TOHIDPOUR A., SATTARI M., OMIDBAIGI R., YADEGAR A., NAZEMI J. (2010) Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Phytomedicine* 17(2), 142-145
- TORRELLA F., MORITA R.Y. (1979) Evidence by electron micrographs for a high incidence of bacteriophage particles in the waters of Yaquina Bay, Oregon: ecological and taxonomical implications. *Appl. Environ. Microbiol.* 37(4), 774-778
- VANDAELE E. (2012) Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'antibiorésistance est-il établi? *Point Vét.* n°331, 8-9
- WAN J., WILCOCK A., COVENTRY M.J. (1998) The effect of essential oils of basil on the growth of *Aeromonas hydrophila* and *Pseudomonas fluorescens*. *J. Appl. Microbiol.* 84(2), 152-158
- WANNISSORN B., JARIKASEM S., SIRIWANGCHAI T., THUBTHIMTHED S. (2005) Antibacterial properties of essential oils from Thai medicinal plants. *Fitoterapia* 76(2), 233-236
- WATANABE R., MATSUMOTO T., SANO G., *et al.* (2007) Efficacy of Bacteriophage Therapy against Gut-Derived Sepsis Caused by *Pseudomonas aeruginosa* in Mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51(2), 446-452
- WEBER-DABROWSKA B., DABROWSKI M., SLOPEK S. (1987) Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 35(5), 563-568
- WEBER-DABROWSKA B., MULCZYK M., GÓRSKI A. (2000) Bacteriophage therapy of bacterial infections: an update of our institute's experience. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 48(6), 547-551
- WEINBAUER M. (2004) Weinbauer MG.. Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol Rev* 28: 127-181
- ZACHAROF M.P., LOVITT R.W. (2012) Investigation of Shelf Life of Potency and Activity of the Lactobacilli Produced Bacteriocins Through Their Exposure to Various Physicochemical Stress Factors. *Probiotics Antimicrob. Proteins* 4(3), 187-197
- ZACZEK M., ŁUSIAK-SZELACHOWSKA M., JOŃCZYK-MATYSIAK E., *et al.* (2016) Antibody Production in Response to Staphylococcal MS-1 Phage Cocktail in Patients Undergoing Phage Therapy. *Front. Microbiol.* 7, 1681
- ZHAO X., WU H., LU H., LI G., HUANG Q. (2013) LAMP: A Database Linking Antimicrobial Peptides. *PLoS ONE* 8(6), e66557



# ANNEXES

Annexe 1 : Tableau exhaustif des antibiotiques

| ANTIBIO-RESPONSABLE.FR                                 |                 | TABLEAU DES ANTIBIOTIQUES                          |                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FAMILLE                                                |                 | DCI                                                |                                                                                                                                                                                                                   |
| INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ENVELOPPES BACTÉRIENNES | BÉTA-LACTAMINES | PÉNICILLINES                                       | Pénicillines du groupe G ET V<br>Benzathine benzylpenicilline<br>Benzathine pénicilline (forme long retard)<br>Benzathine phenoxyméthylpenicilline<br>Pénicillines G = benzylpénicilline sodique<br>Pénicilline V |
|                                                        |                 |                                                    | Pénicillines du groupe M<br>Cloxacilline<br>Oxacilline                                                                                                                                                            |
|                                                        |                 |                                                    | Pénicillines du groupe A<br>Amoxicilline<br>Amoxicilline + Acide clavulanique<br>Ampicilline<br>Ampicilline + Sulbactam                                                                                           |
|                                                        |                 |                                                    | Carboxypénicillines<br>Ticarilline<br>Ticarilline + Acide clavulanique                                                                                                                                            |
|                                                        |                 |                                                    | Uréidopénicillines<br>Pipéracilline<br>Pipéracilline + Tazobactam                                                                                                                                                 |
|                                                        |                 |                                                    | Aminidopénicillines<br>Pivmécillinam                                                                                                                                                                              |
|                                                        |                 |                                                    | Témocilline<br>Témocilline                                                                                                                                                                                        |
|                                                        |                 | CARBAPÉNÈMES                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | MONOBACTAME                                        |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | CÉPHALOSPORINES                                    | Ertafépém<br>Impépém + Cilastatine<br>Méropépém                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 |                                                    | Aztréonam                                                                                                                                                                                                         |
|                                                        |                 |                                                    | Céfaclor<br>Céfadroxil<br>Céfalexine<br>Céfalotine<br>Céfazoline<br>Céfradine                                                                                                                                     |
|                                                        |                 |                                                    | Céfamandole<br>Céfoxitine<br>Céfuroxime sodique<br>Céfuroxime axétil                                                                                                                                              |
|                                                        |                 |                                                    | Céfixime<br>Cefpodoxime proxétel<br>Céfodiam hexétel                                                                                                                                                              |
| INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES               | AMINOSIDES      | Céphasporines de 3 <sup>ème</sup> génération (C3G) | Céfixime<br>Cefpodoxime proxétel<br>Céfodiam hexétel                                                                                                                                                              |
|                                                        |                 |                                                    | Céfépime<br>Céfotaxime<br>Cefpirome<br>Ceftazidime<br>Ceftriaxone                                                                                                                                                 |
|                                                        |                 | FOSFOMYCINE                                        |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | GLYCOPEPTIDES                                      |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | LIPOPEPTIDE                                        |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | POLYMYXINES                                        |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | AMINOSIDES                                         |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | MACROLIDES VRAIS                                   | Amikacine sulfate<br>Gentamicine<br>Neomycine (associée)<br>Nétilmycine<br>Spectinomycine<br>Streptomycine<br>Tobramycine                                                                                         |
|                                                        |                 |                                                    | Amphotéricine B<br>Azithromycine<br>Clarithromycine<br>Erythromycine<br>Josamycine<br>Midécamycine<br>Roxithromycine                                                                                              |
|                                                        |                 | LINCOSAMIDES                                       |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | KÉTOLIDES                                          |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | SYNERGISTINES                                      |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | PHÉNICOLÉS                                         |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | CYCLINES                                           |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | ACIDES FUSIDIQUES                                  |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | OXAZOLIDINONES                                     |                                                                                                                                                                                                                   |
| INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES       | QUINOLONES      | QUINOLONES URINAIRES                               | Acide pipémidique<br>Fluméquine                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 |                                                    | Enoxacine<br>Loméfloxacin<br>Norfloxacin                                                                                                                                                                          |
|                                                        |                 | QUINOLONES SYSTÉMIQUES                             | Ciprofloxacine<br>Ofloxacine<br>Péfloxacine                                                                                                                                                                       |
|                                                        |                 |                                                    | Lévofloxacine<br>Moxifloxacine                                                                                                                                                                                    |
|                                                        | QUINOLÉINES     | QUINOLONES ANTIPNEUMOCOCCIQUES                     |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        |                 | FLUOROQUINOLONES                                   |                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                        | MUPIROCIQUE     |                                                    | Hydroxyquinoléine<br>Mupirocine                                                                                                                                                                                   |
|                                                        | AUTRES          |                                                    | Rifamycine                                                                                                                                                                                                        |



|                                                     | FAMILLE            |                                           | DCI                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INHIBITEURS<br>DE LA SYNTHÈSE<br>DE L'ACIDE FOLIQUE | SULFAMIDES         |                                           | Sulfadiazine<br>Sulfadiazine + Pyriméthamine<br>Sulfaméthizol<br>Sulfafurazole + Érythromycine<br>Sulfaméthoxazole + Triméthoprim (Cotrimoxazole) |
|                                                     | PRODUITS<br>NITRÉS | NITROFURANES                              | Nitrofurantoïne<br>Nifuroxazide                                                                                                                   |
| NITRO-IMIDAZOLES                                    |                    | Métronidazole<br>Ornidazole<br>Tinidazole |                                                                                                                                                   |
| MÉCANISMES<br>COMPLEXES<br>OU MÉCONNUS              | ANTITUBERCULEUX    |                                           | Éthambutol<br>Isoniazide<br>Isoniazide + Rifampicine<br>Pyrazinamide<br>Pyrazinamide + Isoniazide + Rifampicine<br>Rifabutine<br>Rifampicine      |

Toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes, elle doit être justifiée.  
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.





# ECOANTIBIO<sup>2</sup>

---

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



La lutte contre l'antibiorésistance est un défi majeur et mondial de santé publique.

La perte d'efficacité des antibiotiques impacte la santé humaine, la santé animale et celle des écosystèmes, ces santé étant interconnectées et formant un tout. C'est pourquoi la lutte contre l'antibiorésistance est un défi à relever sous une approche "One health, Une seule santé".

Dans le domaine de la santé animale, l'engagement de la France pour relever ce défi est le Plan ECOANTIBIO. Ce plan s'inscrit parfaitement dans le sens des recommandations internationales de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'Organisation des Nations unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO). Il s'inscrit également dans le projet agro-écologique du ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt (MAAF).

Les enjeux sont le changement durable des pratiques de prescription des antibiotiques, l'amélioration des conditions de vie des animaux et l'accès à des produits de santé efficaces et économiques, autres que les antibiotiques.

Le premier plan ECOANTIBIO a été mis en œuvre sur la période 2012-2016. Il comportait 40 actions regroupées en 5 axes stratégiques avec un objectif chiffré de réduction de 25% en 5 ans de l'exposition des animaux aux antibiotiques. La loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (LAAAF) a ajouté un objectif chiffré de réduction de 25% en 3 ans (2014-2016) de l'exposition des animaux aux antibiotiques d'importance critique, à savoir les fluoroquinolones et les céphalosporines de dernières générations.

Le premier plan ECOANTIBIO est un succès. La majorité des actions programmées ont été mises en œuvre : de grandes campagnes nationales de communication ont été lancées ("*Les antibiotiques pour nous non plus, c'est pas automatique*" à destination des détenteurs d'animaux de compagnie, "*Nourri, logé, vacciné*" à destination des éleveurs), des modules de formation initiale et continue des vétérinaires et des éleveurs ont été construits et dispensés, de nombreuses études de recherche appliquée ont été financées à hauteur de 7 millions d'euros sur la période, de nombreux événements (colloques régionaux et nationaux, conférences à l'international, interviews, articles de presse, réunions de pilotage et de suivi...) ont ponctué et animé les 5 années du plan ECOANTIBIO.

En parallèle de ces mesures incitatives et volontaires, des mesures législatives et réglementaires ont été prises : interdiction des remises, rabais, ristournes à l'occasion de la cession d'antibiotiques, encadrement de la prescription et de la délivrance d'antibiotiques d'importance critique, publication du guide de bonnes pratiques d'emploi des antibiotiques en médecine vétérinaire et la prise en compte de ce défi dans le code de déontologie vétérinaire.

Le premier plan ECOANTIBIO est une réussite collective. Les objectifs chiffrés sont en passe d'être atteints (les données de 2016 seront connues au second semestre 2017). Sur les 4 premières années du plan (2012-2015), l'exposition des animaux aux antibiotiques a reculé de 20%, tandis que l'exposition des animaux aux antibiotiques critiques a diminué de 21 % en 2 ans seulement (2014-2015). En France, l'exposition des animaux aux antibiotiques est inférieure à la moyenne européenne. Il est également noté une tendance globale de repli de l'antibiorésistance pour la plupart des antibiotiques et des filières animales.

Les bons résultats du premier plan ECOANTIBIO sont à mettre au crédit de la mobilisation et de l'engagement de tous les acteurs, tant privés que publics, et notamment du couple éleveur/vétérinaire. Ils sont aussi directement liés au fait que vétérinaires et éleveurs s'étaient déjà inscrits dans les objectifs du plan ECOANTIBIO des années avant son lancement. ECOANTIBIO a ainsi accompagné les initiatives et bénéficié d'une démarche de progrès déjà engagée.

Afin d'inscrire dans la durée cette dynamique positive, l'élaboration et la mise en œuvre d'un nouveau plan sont nécessaires. Tel est l'objet du plan ECOANTIBIO<sup>2</sup>, resserré autour de 20 actions réunies en 4 axes stratégiques.

Le plan ECOANTIBIO<sup>2</sup> est davantage orienté que le précédent sur les mesures incitatives que réglementaires. La communication et la formation y occupent une place importante, tout comme l'accès à des alternatives d'intérêt aux antibiotiques, l'amélioration des mesures de prévention des maladies infectieuses et la mise à disposition de meilleurs outils de diagnostic, de suivi de la cession des antibiotiques et de suivi de l'antibiorésistance. S'agissant d'un défi mondial, l'affirmation et la défense à l'international des positions françaises en matière d'usage prudent et responsable des antibiotiques ont été repris du premier plan.



Enfin, ECOANTIBIO<sup>2</sup> s'articule avec d'autres politiques publiques et les complète dans le domaine animal. En particulier, ECOANTIBIO<sup>2</sup> s'intègre aux actions pilotées par le ministère chargé de la Santé (feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance, plan d'alerte

humain sur les antibiotiques), à celles (co)pilotées par le ministère chargé de l'Environnement (plan national santé environnement, plan micropolluant, feuille de route pour la transition écologique) et à celles du projet agro-écologique pilotées par le ministère chargé de l'Agriculture.

### Période couverte

De 2017 à 2021 inclus, soit 5 années pleines.

### Les objectifs globaux du plan Ecoantibio<sup>2</sup>

sont d'évaluer les impacts du premier plan, d'en valoriser les résultats et de poursuivre la dynamique en consolidant les acquis et en poursuivant les actions précédemment engagées.

### Ecoantibio<sup>2</sup>

visé également à maintenir dans la durée la tendance à la baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques.

### Les objectifs spécifiques en matière de réduction des risques d'antibiorésistance sont :

- ➊ communiquer et former ;
- ➋ mettre à disposition des vétérinaires et des éleveurs des outils simples d'autoévaluation de la prescription et de l'utilisation des antibiotiques, et assurer un suivi national plus précis des antibiotiques cédés ;
- ➌ accompagner les éleveurs, les détenteurs d'animaux et les prescripteurs vers un changement de leurs pratiques sanitaires ;
- ➍ poursuivre les études sur l'amélioration de la biosécurité et des conditions d'élevage ;
- ➎ promouvoir le recours à la prévention des maladies infectieuses ainsi que l'amélioration de la biosécurité et des conditions d'élevage ;
- ➏ améliorer les outils de diagnostic et promouvoir leur utilisation ;
- ➐ poursuivre la recherche de traitements alternatifs aux antibiotiques ;
- ➑ promouvoir le recours aux traitements alternatifs autorisés ;
- ➒ renforcer les synergies avec les autres politiques publiques relatives à la santé publique, à l'environnement et au secteur de l'élevage ;
- ➓ affirmer et défendre à l'international les positions essentielles françaises.

### Ce plan tient compte :

- ➊ des recommandations internationales pour un usage prudent et raisonné des antibiotiques émises par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ;
- ➋ des actions du plan de la Commission européenne de lutte contre l'antibiorésistance et du document « opinion scientifique conjointe » de l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments et de l'Agence européenne du médicament sur les mesures de réduction du besoin d'utiliser les antibiotiques en production animale dans l'Union européenne et de leurs impacts sur la sécurité alimentaire ;
- ➌ des positions françaises portées dans le cadre des discussions relatives au projet de règlement européen portant sur les médicaments vétérinaires et celui portant sur les aliments médicamenteux ;
- ➍ de la feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance : <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/maîtrise-de-l-antibioresistance-lancement-d-un-programme-interministeriel> (voir en annexe 1 : tableau de correspondance avec les actions d'ECOANTIBIO<sup>2</sup>). En particulier les actions de recherche sont peu développées dans ECOANTIBIO<sup>2</sup> car elles sont prévues dans la feuille de route interministérielle ;
- ➎ du projet agro-écologique du ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt ;
- ➏ du bilan des actions du plan Ecoantibio 2012-2016 (voir rapport du CGAAER : *Le Plan Ecoantibio 2012-2016 : évaluation et recommandations pour le plan suivant* <http://agriculture.gouv.fr/e-plan-ecoantibio-2012-2016-evaluation-recommandations-pour-le-plan-suivant>) ;
- ➐ des résultats obtenus par les acteurs en termes d'usage responsable des antibiotiques.

## AXE 1

### Développer les MESURES DE PRÉVENTION des maladies infectieuses et faciliter le recours aux TRAITEMENTS ALTERNATIFS

La réduction du recours à l'antibiothérapie résulte de la prévention des maladies. Celle-ci dépend de nombreux facteurs qui peuvent être modifiés par différentes approches à la base des bonnes pratiques d'élevage et de soins, à savoir :

- la réduction de l'introduction et de la dissémination des agents pathogènes par la mise en œuvre de mesures de biosécurité entre et au sein des élevages, ainsi qu'au sein des établissements de soins vétérinaires ;
- l'amélioration des capacités de l'animal face à l'infection par ces pathogènes. Cette prévention est facilitée par le bien-être des animaux et une immunité optimale, notamment par la sélection génétique, la conduite de l'élevage, l'alimentation, la vaccination, etc.

#### ACTION 1 : Poursuivre les recherches, les études et le développement de méthodes relatives aux MESURES DE PRÉVENTION SANITAIRE ET ZOOTECHNIQUE (solutions non médicamenteuses)

##### OBJECTIFS

- ➡ Limiter l'exposition aux agents pathogènes en s'intéressant aux conditions et pratiques d'élevage, à la conception des bâtiments hébergeant les animaux et par des outils facilitant la gestion de la santé animale.
- ➡ Améliorer et renforcer la capacité de l'animal à faire face et à résister aux maladies infectieuses notamment par les conditions et les pratiques d'élevage, la nutrition des animaux, la génétique, etc.

#### ACTION 2 : Acquérir des références sur les TRAITEMENTS ALTERNATIFS permettant de limiter la prescription d'antibiotiques

##### OBJECTIFS

- ➡ Soutenir la recherche dans le domaine des traitements alternatifs aux antibiotiques (phytothérapie, aromathérapie, phagothérapie, etc.).
- ➡ Élaborer et diffuser des références pour les traitements alternatifs autorisés aux antibiotiques.

- ➡ Mieux connaître les conditions techniques et réglementaires de recours aux traitements alternatifs aux antibiotiques en recherchant les références sur leur recours et leur rapport bénéfice/risque.

#### ACTION 3 : Encourager l'usage des VACCINS pour prévenir l'apparition des maladies infectieuses

##### OBJECTIFS

- ➡ Identifier les maladies infectieuses entraînant un usage important d'antibiotique pour leur traitement et pour lesquels des vaccins existent (y compris les maladies virales pour lesquels des prescriptions d'antibiotiques sont nécessaires pour le traitement de pathologies associées).
- ➡ Effectuer des études technico-économiques sur l'impact de la vaccination contre ces maladies (y compris l'impact des vaccins viraux).

#### ACTION 4 : RÉDUIRE L'INTRODUCTION ET LA DISSÉMINATION des agents pathogènes

##### OBJECTIFS

- ➡ Mettre en place des visites sanitaires obligatoires en élevage sur les thèmes de la prévention des maladies

infectieuses, de la biosécurité et de la lutte contre l'antibiorésistance, comme un moment privilégié de communication/sensibilisation/information à destination des éleveurs.

- ➔ Mettre un accent particulier sur les connaissances et savoir-faire en matière de prévention des maladies infectieuses, d'hygiène et de biosécurité dans les établissements de soins vétérinaires, en élevages et chez les détenteurs d'animaux de compagnie, ainsi que sur la promotion des conditions d'élevage en lien avec les autres plans couverts par le projet agro-écologique.
- ➔ Renforcer l'accompagnement des éleveurs par l'action synergique des techniciens d'élevages et des vétérinaires, en particulier sur les questions de logement, de conduite d'élevage, d'alimentation, de zootechnie et de gestion des personnes.
- ➔ Promouvoir la vaccination comme mesure de prévention des maladies infectieuses, notamment en étendant aux autres filières la campagne de communication "Vaccin'acteur".



## AXE 2

### COMMUNIQUER ET FORMER sur les enjeux de lutte contre l'antibiorésistance, sur la prescription raisonnée des antibiotiques et sur les autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses

#### ACTION 5 : DES CONNAISSANCES PARTAGÉES

Mettre en œuvre le volet « santé animale » de la **CAMPAGNE DE COMMUNICATION** nationale et interministérielle pour la sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance

##### OBJECTIFS

- ➔ Organiser des campagnes nationales de communication adaptées à chaque public cible et organiser en région des colloques Ecoantibio. Les attentes sociétales seront particulièrement à prendre en considération dans les communications.
- ➔ Poursuivre et renforcer la prévention de l'antibiorésistance et la compréhension des risques d'antibiorésistance.
- ➔ Transmettre un message sur la nécessité de protéger l'efficacité des antibiotiques, redonner une image positive des antibiothérapies raisonnées et rappeler l'importance de la démarche clinique du vétérinaire.
- ➔ Valoriser les démarches professionnelles volontaires mises en place par les filières dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance.
- ➔ Mettre à disposition des kits/mallettes de communication, adaptés aux publics cibles.

##### PUBLICS CIBLES

Vétérinaires et futurs vétérinaires, auxiliaires de santé vétérinaire et futurs auxiliaires, pharmaciens et futurs pharmaciens, éleveurs et futurs éleveurs, techniciens et futurs techniciens d'élevage, détenteurs et futurs détenteurs d'animaux de compagnie (dont les scolaires, collégiens et lycéens), les représentants des industries agroalimentaires, de la distribution de denrées alimentaires (GMS), consommateurs (en lien avec le Comité national de l'alimentation/CNA).

**ACTION 6 : Compléter le PORTAIL INTERMINISTÉRIEL** d'information et de sensibilisation du public et des professionnels sur l'antibiorésistance avec des informations spécifiques au domaine animal et à Ecoantibio

##### OBJECTIFS

- ➔ Fournir des données relatives à la santé animale afin de disposer d'un site complet sous l'approche « One Health, une seule santé ».
- ➔ Valoriser les résultats de la recherche pour augmenter le niveau des connaissances.
- ➔ Diffuser ces connaissances et les éléments de surveillance de l'antibiorésistance.

##### CONTENU

Des supports de communication, des bilans, des synthèses d'actions Ecoantibio seront transmis au gestionnaire de ce site pour y être versés, en langue française. Les supports de référence et des fiches de synthèse seront disponibles en anglais.

Des rapports d'études scientifiques, supports pédagogiques et de formation, guides de bonnes pratiques, chartes professionnelles, fiches de recommandations pourront être communiqués pour figurer sur ce site.

Des liens seront également fournis vers d'autres sites institutionnels ou professionnels : ANSES (rapports de l'Agence nationale du médicament vétérinaire et rapports du réseau Résapath), OIE, OMS, FAO et Union européenne, sites de l'ACTA et des Instituts techniques agricoles, sites des organisations professionnelles vétérinaires et d'éleveurs.

---

**ACTION 7 : Renforcer la connaissance de l'antibiorésistance, la prescription raisonnée des antibiotiques et la promotion des autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses dans la FORMATION INITIALE ET CONTINUE des professionnels et futurs professionnels**

---

**OBJECTIFS**

- ➡ Réaliser des études pour améliorer la connaissance sur l'évolution de l'antibiorésistance.
- ➡ Assurer et maintenir un niveau élevé de connaissances sur les risques d'antibiorésistance et sur les leviers de réduction des risques d'émergence de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire, en prenant aussi en compte la dimension environnementale.
- ➡ Déployer les modules existants pour des formations en présentiel, en concevoir de nouveaux et développer des modules adaptés de formation à distance.

**PUBLICS CIBLES**

Vétérinaires et futurs vétérinaires, auxiliaires de santé vétérinaire et futurs auxiliaires, pharmaciens et futurs pharmaciens, éleveurs et futurs éleveurs, techniciens/conseillers et futurs techniciens/conseillers d'élevage. La formation des éleveurs et des salariés agricoles mobilisera en particulier le fonds de formation continue des actifs non salariés agricoles (fonds Vivea) et le fonds de formation professionnelle des salariés agricoles (fonds FAPSEA).

---

**ACTION 8 : ÉVALUER les mesures mises en œuvre par Ecoantibio et en assurer une communication large aux parties prenantes**

---

**OBJECTIFS**

- ➡ Réaliser des études d'impact sanitaire, social, environnemental et économique/financière des mesures prises par Ecoantibio 1 et 2. En particulier, des études d'impact des mesures réglementaires et des études d'impact technico-économiques au niveau de l'élevage seront à effectuer.
- ➡ Disposer d'études de comparaison avec les mesures de lutte contre l'antibiorésistance dans d'autres pays d'élevage.
- ➡ Assurer une diffusion large aux parties prenantes du plan Ecoantibio : des études d'impact, des études de comparaison précitées ainsi que des bilans des contrôles officiels portant sur l'application des réglementations entrées en vigueur sous Ecoantibio1 et de la surveillance de l'antibiorésistance (action 14).
- ➡ Effectuer une étude sur la chaîne de valeur du prix des antibiotiques en France et dans d'autres pays.
- ➡ Valoriser les expériences acquises lors du premier plan Ecoantibio, mettre en avant les actions portées et les résultats obtenus.

## AXE 3

### DES OUTILS PARTAGÉS. Mettre à disposition des outils d'évaluation et de suivi du recours aux antibiotiques, ainsi que des outils pour leur prescription et administration responsables

---

#### **ACTION 9 : Construire, entretenir et diffuser des OUTILS D'AUTO-ÉVALUATION pour les vétérinaires et les éleveurs**

---

##### **OBJECTIFS**

- ➡ Permettre de manière volontaire aux vétérinaires d'évaluer leurs prescriptions d'antibiotiques et aux éleveurs d'évaluer les administrations des antibiotiques prescrits, identifier les marges de progrès possibles et inciter à modifier les pratiques.
- ➡ Permettre aux éleveurs d'évaluer, avec les techniciens d'élevage et les vétérinaires, l'impact technico-économique de la diminution du recours aux antibiotiques et de la mise en place d'autres moyens de prévention et de maîtrise des maladies infectieuses (mise en place de mesures de biosécurité, modification des pratiques d'élevage...).
- ➡ Établir des indicateurs de référence de la prescription et de l'administration des antibiotiques.
- ➡ Mettre en place des panels représentatifs de vétérinaires, de pharmaciens et d'éleveurs pour identifier les biais et écarts possibles par rapport au dispositif de déclaration obligatoire des antibiotiques cédés et en vue d'améliorer la remontée des données et leur exploitation.

---

#### **ACTION 10 : Construire les BASES DE DONNÉES DE DÉCLARATION des antibiotiques cédés et les dispositifs de valorisation de ces données**

---

##### **OBJECTIF**

- ➡ Finaliser le dispositif réglementaire de déclaration des antibiotiques cédés.
- ➡ Finaliser les dispositifs opérationnels de collecte des déclarations.
- ➡ Finaliser les dispositifs opérationnels d'analyse, d'exploitation et de valorisation des déclarations.

---

#### **ACTION 11 : Élaborer, mettre à jour et diffuser des GUIDES DE BONNES PRATIQUES**

---

##### **OBJECTIFS**

- ➡ Poursuivre la démarche entreprise de rédaction, mise à jour et diffusion de guides/fiches de pratiques de l'antibiothérapie à l'attention des vétérinaires, adaptées aux différentes filières et maladies prioritaires. En particulier, ces guides/fiches mentionneront l'importance de diminuer l'utilisation d'antibiotiques en prévention, définiront les cas particuliers pour lesquels l'antibioprophylaxie peut être justifiée (par espèce animale, stade de production, affection).
- ➡ Élaborer et diffuser des guides/fiches de bonnes pratiques des prélèvements.
- ➡ Élaborer des guides/fiches de bonnes pratiques de réalisation des analyses dans les établissements de soins vétérinaires.



---

**ACTION 12 : Maîtriser l'usage de la COLISTINE en médecine vétérinaire et développer les outils en permettant un usage raisonné**

---

**OBJECTIFS**

- ➡ Réduire de 50 % en 5 ans l'exposition à la colistine en filière bovine, porcine et avicole (indicateur : ALEA, année de référence : ALEA moyen 2014/2015).
- ➡ Renforcer le contrôle et la surveillance de l'usage de la colistine et de l'évolution de sa résistance, en définissant des indicateurs pertinents de suivi, en utilisant des méthodes de suivi et des indicateurs partagés avec le secteur de la médecine humaine.
- ➡ Poursuivre la recherche scientifique relative à la compréhension des mécanismes de résistance et de transmission de la résistance liés à la colistine.
- ➡ Développer des tests de diagnostics rapides et fiables, en définissant des indicateurs pertinents de suivi de cette action.

---

**ACTION 13 : Développer le réseau de vétérinaires RÉFÉRENTS RÉGIONAUX en antibiothérapie**

---

**OBJECTIF**

- ➡ Sur la base de l'évaluation du dispositif pilote de vétérinaires référents régionaux d'un réseau limité à 4 régions, étendre cet outil à toutes les régions françaises tout en réunissant les conditions pour un fonctionnement pérenne.

---

**ACTION 14 : Surveiller l'évolution de l'ANTIBIORÉSISTANCE**

---

**OBJECTIFS**

- ➡ Assurer les moyens du développement du Résapath pour une surveillance plus large de l'antibiorésistance (autres laboratoires, autres techniques).
- ➡ Renforcer la diffusion des données de résistance vers les parties prenantes.
- ➡ Poursuivre le développement, l'amélioration et la validation des marqueurs pertinents (bactériologiques ou moléculaires) de l'antibiorésistance dans les environnements terrestres ou aquatiques.
- ➡ Évaluer via ces marqueurs pertinents, l'impact des pratiques ou des changements de pratiques sur la diffusion et la persistance de la résistance via la chaîne alimentaire, le contact avec les animaux, ou via l'environnement.
- ➡ Mettre en œuvre le plan national officiel de surveillance de la résistance des bactéries zoonotiques ou indicatrices en santé animale. Ce plan est prévu par le droit européen (Décision 2013/652/UE - voir détail en annexe 2).

**OBJECTIF CHIFFRÉ DES PLANS DE SURVEILLANCE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE**

Observer une tendance à la baisse sur l'ensemble des marqueurs d'antibiorésistance et une réduction spécifique de 50 % en 5 ans de la prévalence d'*E. coli* BLSE sur les prélèvements de volailles (poulets de chair) au stade de la distribution.

---

### **ACTION 15 : Améliorer les OUTILS biologiques du DIAGNOSTIC vétérinaire**

---

#### **OBJECTIFS**

- ➊ Lister les tests rapides d'orientation du diagnostic disponibles sur leur marché (avec mention de leur spécificité, sensibilité et valeur prédictive). Soutenir le développement d'une gamme de tests plus large et de qualité.
- ➋ Soutenir le développement d'une large gamme de tests de sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Évaluer les tests disponibles pour accroître la liste des tests fixée dans la réglementation encadrant le recours aux antibiotiques d'importance critique, et au besoin encourager au développement de nouvelles techniques.
- ➌ Développer des mesures incitatives pour permettre aux vétérinaires de recourir plus largement à ces tests (tests rapides d'identification et d'orientation du diagnostic, tests validés de sensibilité).
- ➍ Soutenir auprès des instances européennes la nécessité de disposer d'un cadre réglementaire sur les dispositifs de diagnostic biologique et compléter le droit national dans ce domaine.

---

### **ACTION 16 : Maintenir l'OFFRE THÉRAPEUTIQUE EN ANTIBIOTIQUES**

---

#### **OBJECTIFS**

- ➊ Réaliser des études de terrain par filière pour mesurer les écarts entre les quantités d'antibiotiques injectables délivrées et les quantités d'antibiotiques nécessaires au traitement prescrit. Sur la base de ces études, proposer des mesures, comme par exemple sur les politiques des prix et d'adaptation des conditionnements, pour permettre de réduire les écarts constatés le cas échéant.
- ➋ Sensibiliser les industriels au développement de conditionnements adaptés.
- ➌ Étudier le cadre réglementaire favorisant la délivrance d'antibiotiques par fraction, en cohérence avec la future réglementation européenne relative aux médicaments vétérinaires. Autoriser la délivrance par fractionnement (base réglementaire nécessaire).

---

### **ACTION 17 : Évaluer l'encadrement du recours aux antibiotiques dans le cadre la prescription dite « hors examen clinique systématique » — PHEC**

---

#### **OBJECTIFS**

- ➊ Évaluer la situation actuelle sur la PHEC d'antibiotiques.
- ➋ Effectuer une étude d'impact des recommandations proposées dans le rapport CGAAER/IGAS.  
<http://agriculture.gouv.fr/la-prescription-veterinaire-de-medicaments-hors-examen-clinique>
- ➌ Sur la base d'une phase de consultation des parties prenantes, étudier l'opportunité et les adaptations souhaitables des conditions de prescription des antibiotiques dans les protocoles de soins. L'étude d'impact et la phase de consultation prendront en compte les spécificités de chaque filière.
- ➍ Le cas échéant, faire évoluer le cadre réglementaire.

## AXE 4

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

La France doit mieux faire connaître les efforts portés et les résultats obtenus. La lutte contre l'antibiorésistance étant un défi mondial et majeur de santé publique, la France attend que chacun porte des efforts comparables. **Ecoantibio ne doit pas être ressenti comme générateur de distorsion de concurrence** avec les pays moins engagés que la France. Cet axe orienté vers l'Union européenne et l'international s'inscrit dans une action transversale plus globale portée par la feuille de route interministérielle de maîtrise de l'antibiorésistance, portée par l'ensemble des ministères concernés (dont celui des Affaires étrangères et du Développement international).

Par ailleurs, il convient également de s'assurer que les règles sont bien connues et appliquées en France.

---

**ACTION 18 : CONTRÔLER le respect des règles de prescription, de délivrance et d'administration des antibiotiques - LUTTER contre les fraudes et les trafics**

---

#### OBJECTIFS

- ➊ Rappeler aux vétérinaires les règles de prescription, de délivrance et d'administration des antibiotiques.
- ➋ Rappeler aux pharmaciens les règles de délivrance des antibiotiques.
- ➌ Rappeler aux éleveurs les conditions réglementaires d'accès aux antibiotiques.
- ➍ Réaliser des contrôles pour s'assurer que ces règles sont bien appliquées.
- ➎ Renforcer la vigilance sur les usages antibiotiques pour la protection des végétaux importés.

---

**ACTION N°19 : AFFIRMER ET DÉFENDRE LES POSITIONS des autorités françaises au niveau EUROPÉEN pour les insérer en droit européen**

---

Il s'agit d'affirmer et de défendre activement auprès des instances européennes la politique française de lutte contre la résistance aux antibiotiques en santé animale et notamment les positions essentielles suivantes :

- ➊ Nécessité d'insérer dans le droit européen le principe que les animaux importés et les denrées qui en sont issues doivent respecter les mêmes restrictions que celles fixées dans l'Union européenne pour lutter contre les risques d'antibiorésistance.
- ➋ Nécessité d'insérer dans le droit européen l'interdiction de prescription des antibiotiques à des fins préventives, quelle que soit la voie d'administration et l'espèce, sauf cas particuliers.
- ➌ Soutien aux dispositions favorisant/protégeant l'innovation (y compris par la protection des données sur les AMM existantes et l'évolution des AMM anciennes), notamment par un cadre réglementaire adapté pour les antibiotiques, vaccins, outils de diagnostic, traitements alternatifs (médecine à base de plantes en particulier) et en harmonisant le recours aux autovaccins.

- ➡ Nécessité d'interdire dans le droit européen la vente par internet de médicaments vétérinaires soumis à prescription dans l'État membre de l'acheteur.
- ➡ Nécessité d'insérer dans le droit européen un dispositif encadrant les opérations de délivrance par fraction des antibiotiques vétérinaires (hors injectables).
- ➡ Nécessité d'insérer dans le droit européen une disposition permettant l'étiquetage spécifique des antibiotiques vétérinaires.

---

**ACTION N°20 : AFFIRMER ET DÉFENDRE LES POSITIONS des autorités françaises au niveau INTERNATIONAL pour les insérer dans les recommandations internationales**

---

Il s'agit d'affirmer et de défendre activement à l'international la politique française de lutte contre la résistance aux antibiotiques en santé animale et notamment les positions essentielles suivantes :

- ➡ Nécessité que chaque pays se dote d'un plan d'actions de lutte contre l'antibiorésistance reprenant les recommandations de l'OMS, de l'OIE et de la FAO.
- ➡ Nécessité d'interdiction universelle de la prescription des antibiotiques comme facteurs de croissance (interdit depuis 2006 dans l'Union européenne).

Pour atteindre ces objectifs, la France se positionnera pour apporter son expérience et son appui technique dans les programmes de coopération avec les grands pays ou régions, et apportera son expertise auprès de l'OIE, la FAO et l'OMS.

*Annexe 3 : Liste exhaustive des antibiotiques interdits d'utilisation en médecine vétérinaire (Source : Légifrance)*

| FAMILLE D'APPARTENANCE DE LA SUBSTANCE                  | NOM DE LA SUBSTANCE                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Céphalosporines de troisième ou de quatrième génération | Ceftriaxone<br>Céfixime<br>Cefpodoxime<br>Céfotiam<br>Céfotaxime<br>Ceftazidime<br>Céfépime<br>Cefpirome<br>Ceftobiprole |
| Autres céphalosporines                                  | Ceftaroline                                                                                                              |
| Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)    | Lévofloxacine<br>Loméfloxacine<br>Péfloxacine<br>Moxifloxacine<br>Enoxacine                                              |
| Pénèmes                                                 | Méropénème<br>Ertapénème<br>Doripénem<br>Imipénème + inhibiteur d'enzyme                                                 |
| Acides phosphoniques                                    | Fosfomycine                                                                                                              |
| Glycopeptides                                           | Vancomycine<br>Teicoplanine<br>Télavancine<br>Dalbavancine<br>Oritavancine                                               |
| Glycylcyclines                                          | Tigécycline                                                                                                              |
| Lipopeptides                                            | Daptomycine                                                                                                              |
| Monobactams                                             | Aztréonam                                                                                                                |
| Oxazolidones                                            | Cyclosérine<br>Linézolide<br>Tédizolide                                                                                  |
| Riminofenazines                                         | Clofazimine                                                                                                              |
| Pénicillines                                            | Pipéracilline<br>Pipéracilline + inhibiteur d'enzyme<br>Témocilline<br>Tircacilline                                      |

|          |                                    |
|----------|------------------------------------|
|          | Tircacilline + inhibiteur d'enzyme |
| Sulfones | Dapsone                            |



| HE                   | Partie utilisée   | Actions                                                                                       | Indications                                                                                                                                                                | Mode d'emploi                                                       |
|----------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Ajowan               | Fruits            | Anti-infectieuse, antivirale, antiparasitaire, antalgie                                       | Infections, parasitisme (respiratoires, digestifs, cutanés), arthrites                                                                                                     | Voie interne, externe (usage local et général)                      |
| Basilic exotique     | Sommités fleuries | Antispasmodique, tonique digestif, anti-inflammatoire, antalgique, antiviral                  | Spasmes, coliques, diarrhées, arthrite, tendinite, anxiété                                                                                                                 | Voie interne, externe (usage local et général)                      |
| Baume du Pérou       | Baume             | Antiseptique, antibactérien, antiparasitaire, cicatrisant                                     | Dermatologique (blessures, plaies, escarres, brûlures)                                                                                                                     | Externe uniquement (usage local)                                    |
| Cajeput              | Feuilles          | Anti-infectieuse, antivirale, expectorante, décongestionnant veineux                          | Affections respiratoires, troubles circulatoires, viroses cutanées                                                                                                         | Voie interne et externe                                             |
| Camomille noble      | Fleur             | Antalgique, antispasmodique, sédative, anti-inflammatoire                                     | Sédation, spasmes digestifs, prurit, dystonies neurovégétatives                                                                                                            | Voie interne et externe                                             |
| Camphrier            | Bois, écorce      | Stimulant respiratoire, cardiaque, nerveux, fébrifuge, expectorant, antalgique (voie externe) | Cardio-respiratoire (syncope, défaillance cardiaque), bronchite, arthrites, CI lors de la lactation                                                                        | Surtout externe (action locale et générale)                         |
| Cannelier de Ceylan  | Ecorce            | Antibactérienne, antifongique, antiparasitaire, tonique                                       | Infections parasitaires vectorielles (piroplasmose, leishmaniose, Lyme, rickettsiose), intestinales (strongles, <i>Giardia</i> , amibes) ; CI chez le chat et en usage pur | Voie interne (dermocaustique)                                       |
| Chénopode anthelm    | Herbe fleurie     | Anthelminthique puissant (vers ronds)                                                         | Parasites gastro-intestinaux, CI lors de la gestation                                                                                                                      | Voie interne                                                        |
| Citron               | Zeste             | Anti-infectieuse, antibactérienne, vitaminique P, tonique digestive, calmante                 | Problèmes circulatoires, maladie respiratoire, stress                                                                                                                      | Voie interne (action générale), externe (action locale et générale) |
| Cyprès               | Rameaux feuillés  | Décongestionnant veineux, anti-infectieuse, antitussive                                       | Mauvaise circulation, œdèmes des membres, toux                                                                                                                             | Voie interne, externe (action locale et générale)                   |
| Estragon             | Plante fleurie    | Antispasmodique, digestive                                                                    | Spasmes digestifs, urinaires, crampes, contractures, manque d'appétit                                                                                                      | Voie interne, externe (action locale et générale)                   |
| Eucalyptus citronné  | Feuilles          | Anti-inflammatoire puissante, antiseptique, antalgique                                        | Inflammation et douleurs articulaires, inflammations cutanées, en répulsif contre les insectes et acariens                                                                 | Voie interne, externe (action locale et générale)                   |
| Eucalyptus globuleux | Feuilles          | Expectorante, mucolytique, anti-infectieuse                                                   | Pathologies broncho-pulmonaires, mycoses et infections cutanées                                                                                                            | Voie interne, externe (action locale et générale)                   |
| Eucalyptus radié     | Feuilles          | Anticatarrhale, expectorante, anti-infectieuse, antitussive                                   | Pathologie pulmonaire avec défaillance immunitaire, toux du chenil, toux sèche, toux grasse                                                                                | Voie interne, externe (action générale)                             |
| Fenouil              | Semences          | Antispasmodique, stimulant digestif, cholérétique, expectorante, oestrogénique                | Indigestion, spasmes digestifs, bronchite, stimulation des chaleurs                                                                                                        | Voie interne, externe (action générale)                             |
| Gaulthérie couchée   | Feuilles          | Anti-inflammatoire, antispasmodique, fébrifuge, vasodilatatrice                               | Inflammation articulaire, tendineuse, crampes, contractures, vasoconstrictions périphériques                                                                               | Externe surtout (action locale)                                     |

|                      |                           |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                           |                                                                    |
|----------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Genévrier commun     | Rameaux, baies            | Diurétique, antiseptique urinaire, antispasmodique, antalgique, antiseptique, anti-inflammatoire                    | Infections urinaire, diurèse, spasmes digestifs, colites, arthrites, tendinites, plaies, eczéma                                                                                           | Voie externe                                                       |
| Géranium rosat       | Feuilles                  | Antispasmodique, anti-inflammatoire, antimicrobienne, calmante, cicatrisante, antalgique, répulsive                 | Stress, anxiété, plaies, crevasses, répulsion des insectes, infections cutanées, mycoses, DAPP, dermites séborrhéiques                                                                    | Voie interne, externe (action locale)                              |
| Gingembre            | Rhizome                   | Tonique digestive, expectorante, antalgique, aphrodisiaque                                                          | Manque d'appétit, stimulation des chaleurs, arthrites                                                                                                                                     | Voie interne, externe                                              |
| Giroflier            | Bouton floral             | Antalgique, antimicrobienne, antiparasitaire, stimulant général                                                     | Infections buccales, dentaires, digestives, tiques, puces, mises-bas, asthénie ; CI chez le chat et en usage pur                                                                          | Voie interne et externe                                            |
| Helichryse italienne | Sommités fleuries         | Anticoagulante, antalgique, anti-inflammatoire, cicatrisante                                                        | Hématome, phlébite, induration des tissus, fourbure, arthrite, tendinite, claquage                                                                                                        | Voie interne, externe                                              |
| Inule odorante       | Sommités fleuries         | Mucolytique, anti-inflammatoire, antitussive, antibactérienne, antivirale                                           | Bronchite obstructive, emphysème, coryza du chat, toux du chenil, laryngite                                                                                                               | Voie interne, externe                                              |
| Laurier noble        | Feuilles                  | Expectorante, anti-infectieuse, antalgique, anti-nécrosante, antispasmodique, anti-inflammatoire                    | Bronchite, stimulation digestive, arthrite, nécrose, gangrène, maladies infectieuses chroniques                                                                                           | Voie interne, externe                                              |
| Lavande aspic        | Sommités fleuries         | Bactéricide, fongicide, expectorante, cicatrisante, anti-inflammatoire                                              | Infections ORL, pyodermites, mycoses cutanées, envenimation par piqure                                                                                                                    | Voie interne, externe                                              |
| Lavandin             | Sommités fleuries         | Antispasmodique, calmante, anti-inflammatoire, cicatrisante                                                         | Nervosité, spasmes, crampes, dermatoses infectieuses, plaies                                                                                                                              | Voie interne, externe                                              |
| Litsée citronnée     | Fruits                    | Anti-inflammatoire, antiparasitaire externe, calmante                                                               | Inflammations articulaires, traumatiques, ectoparasitoses, insectifuge, agitation, anxiété                                                                                                | Surtout voie externe (voie interne pour les pathologies nerveuses) |
| Marjolaine           | Sommités fleuries         | Antibactérienne, sédatrice, calmante, antalgique                                                                    | Agitation, anxiété, agressivité, spasmes, infections respiratoires et digestives, névralgies, myalgies, arthralgies                                                                       | Voie orale, externe                                                |
| Menthe poivrée       | Parties aériennes         | Anti-infectieuse, tonique digestive, cardiaque, antalgique, anti-inflammatoire, stimulation des chaleurs            | Indigestion, ballonnements, vomissements, fatigue cardiaque, arthrite, dermatite inflammatoire, chaleurs inapparentes ; CI chez le chat, en gestation, chez les jeunes de moins de 3 mois | Voie orale, externe (action locale et générale)                    |
| Niaouli              | Feuilles                  | Antibactérienne, antimycosique, stimulation de l'immunité, expectorante, anticatarrhale, hormone-like, cicatrisante | Infection respiratoire, stimulation des chaleurs, plaies, escarres, mycoses cutanées, pyodermites, furoncles, coryza, herpès viroses et caliciviroses chez le chat                        | Voie orale, externe (action locale et générale)                    |
| Origan compact       | Sommités fleuries         | Anti-infectieuse puissante, stimulation immunitaire                                                                 | Infections sévères et résistantes (respiratoires, digestives, cutanées, cystites, maladies vectorielles), fatigue                                                                         | Voie interne, externe                                              |
| Palmarosa            | Herbe                     | Anti-infectieuse puissante, anti-inflammatoire, immunostimulante, cicatrisante                                      | Infections utérines, génitales, mammites, entérites, bronchites, infections cutanées (acné du chat, eczéma, pyodermites, mycose à Malassezia)                                             | Voie orale, locale (usage interne et externe)                      |
| Pin maritime         | Ecorce, aiguilles, résine | Antiseptique respiratoire, expectorante, rubéfiante (voie externe)                                                  | Pathologies respiratoires, rhumatismes, effet révélsif                                                                                                                                    | Aérosol (aiguilles), frictions (résine)                            |



|                         |                   |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |
|-------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Pin sylvestre           | Aiguilles         | Antiseptique respiratoire, expectorante, antitussive, tonique                                                                             | Pathologies respiratoires, insuffisance sexuelle (mâle), antalgie et révulsion (voie externe), asthénie                                                                                                                               | Voie orale, externe                             |
| Ravintsara              | Feuilles          | Antivirale puissante, expectorante                                                                                                        | Maladies respiratoires virales, viroses cutanées, grippe, parvovirose canine, herpès, calicivirus du chat                                                                                                                             | Voie interne (orale et locale), externe         |
| Romarin                 | Sommités fleuries | Mucolytique, expectorante, régulation ovarienne, cicatrisante, régénération hépatique                                                     | Bronchites, toux grasses, hépatites, cycles irréguliers, plaies                                                                                                                                                                       | Voie orale, externe (action locale et générale) |
| Sarriette des montagnes | Sommités fleuries | Antiseptique majeure, antalgique, anti-inflammatoire, immunostimulante                                                                    | Affections respiratoires, diarrhées infectieuses et parasitaires, affections dermatologiques bactériennes et mycosiques, verrues                                                                                                      | Voie interne, externe                           |
| Sauge officinale        | Sommités fleuries | Mucolytique, oestrogénique, antilaiteuse, antivirale, tonique, cholérétique                                                               | Stimulation des chaleurs, endométrite (CI si lactation), dépurative, cicatrisation, éruption virale                                                                                                                                   | Voie externe (action locale et générale)        |
| Sauge sclérée           | Sommités fleuries | Oestrogénique, anti-galactogène, antispasmodique                                                                                          | Stimulation des chaleurs, incontinence urinaire liée à la stérilisation, lactation de pseudogestation, CI si gestation                                                                                                                | Voie interne, externe (action générale)         |
| Tea-tree                | Feuilles          | Antibactérienne puissante, antivirale, antiparasitaire, antifongique, anti-inflammatoire                                                  | Infections en général (respiratoires, digestives, génitales, dermatologiques)                                                                                                                                                         | Voie interne et externe                         |
| Thym (vulgaire)         | Sommités fleuries | Anti-infectieuse, stimulant immunitaire, tonique (thujanol), utérotonique (thym à géraniol), antiparasitaire (thym à linalol et à thymol) | Infections bactériennes et virales respiratoires, buccales, herpès, calicivirose (thujanol, thymol), diarrhées, parasitoses gastro-intestinales (thymol, carvacrol), arthrites (thujanol), infection des plaies, parasitoses cutanées | Voie interne et externe                         |
| Thym saturéoïde         | Sommités fleuries | Anti-infectieuse, antiparasitaire, régulation immunitaire, tonique                                                                        | Maladies infectieuses (surtout chroniques), mammites, asthénie, chaleurs silencieuses, infections cutanées                                                                                                                            | Voie interne et externe                         |
| Ylang-ylang             | Fleurs            | Antistress, anti-inflammatoire, antalgique                                                                                                | Dystonies neurovégétatives, stress, tachycardie, anxiété, algies                                                                                                                                                                      | Voie interne et externe                         |

# **L'ANTIBIOTHÉRAPIE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE : PRATIQUES ACTUELLES ET PERSPECTIVES ALTERNATIVES ÉTAT DES LIEUX EN 2018**

**NOM et Prénom :** BEDU Lucie

**Résumé :**

La découverte de l'antibiothérapie a constitué une avancée majeure dans la médecine et permis une élévation de l'espérance de vie des populations. Cependant, l'utilisation massive de ces molécules a entraîné au cours des années un phénomène de sélection de souches bactériennes multi résistantes. La résistance bactérienne constitue un enjeu de santé publique majeure. En effet on estime qu'en 2050, elle constituera la première cause mondiale de mortalité par maladie. Ces prévisions ont conduit les autorités sanitaires à mettre en place des plans de surveillance et de réduction de la consommation des antibiotiques afin de lutter contre l'apparition et la diffusion de nouvelles résistances bactériennes. Les mesures concernent également l'utilisation vétérinaire de ces molécules, et en particulier le domaine de la production animale, qui représente 94% de l'utilisation dans ce domaine.

Parallèlement à ces mesures, les recherches d'alternatives à l'antibiothérapie se développent au sein de la communauté scientifique, en témoignent les publications de plus en plus nombreuses dont certains résultats se révèlent prometteurs. Ce travail propose une analyse descriptive sur l'antibiothérapie et l'apparition de résistances. La seconde partie constituera une synthèse des recherches des principales alternatives aux antibiotiques, en particulier la phagothérapie, les peptides antimicrobiens, et la phytothérapie.

**Mots clés :** ANTIBIOTIQUE / ANTIBIORÉSISTANCE / ANTIBIOTHÉRAPIE /  
ALTERNATIVE / PHYTOTHÉRAPIE / PHAGOTHÉRAPIE / PEPTIDE  
ANTIMICROBIEN / THÉRAPEUTIQUE / MÉDECINE VÉTÉRINAIRE / SANTÉ  
ANIMALE

**Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Pr ENRIQUEZ Brigitte

Assesseur : Pr BOULOUIS Henri-Jean

# **ANTIBIOTHERAPY IN VETERINARY MEDICINE : CURRENT EXERCISE AND ALTERNATIVES IN VETERINARY MEDICINE : SITUATION IN 2018**

**NOM et Prénom :** BEDU Lucie

## **Résumé :**

The discovery of the antibiotherapy was a major step in medicine and enabled a rise of life expectancy. However, massive use of antibiotics during decades led to a selection of multiresistant bacterial strains. This phenomenon is a major challenge in public health. Indeed, experts estimate that in 2050, multiresistance will be the first cause of death by disease. This projection led the sanitary authorities to set up plans to oversight and reduce anitbiotics use to prevent the emergence and the spread of new resistant bacterial strains. Measures also concern the veterinary use of these molecules, in particular in the domain of animal production, which represent 94% of the use in this sector.

Along with this measures, research of alternative solution to antibiotics are developping in the scientific community, as can be proven by many publications of which results seems to be proming.

This work propose a descriptive analysis about antibiotherapy and emergence of resistance. The second part will be a synthesis of researches on the main antibiotics alternatives, in particular phagotherapy, antimicrobials peptides and phytotherapy.

**Mots clés :** ANTIBIOTICS / ANTIBIORESISTANCE / ANTIBIOTHERAPY / ALTERNATIVE / PHYTOTHERAPY / PHAGOTHERAPY / ANTIMICROBIAL PEPTIDES / THERAPEUTICS / VETERINARY MEDICINE / ANIMAL HEALTH

## **Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Pr ENRIQUEZ Brigitte

Assesseur : Pr BOULOUIS Henri-Jean