

*World Alliance Against Antibiotic Resistance*

**WAAAR**

---

# **Contrôler la résistance aux antibiotiques**

**Un enjeu sanitaire mondial  
de développement durable**

**Un combat que chacun doit s'approprier**

---

## PRÉFACE

---

**Les antibiotiques sont un bien commun, un « patrimoine de l'humanité ».** En grande partie d'origine naturelle, puis transformés par l'homme en médicaments merveilleux, ils sont utilisés dans le monde entier, et ont permis de guérir des infections bactériennes qui décimaient les populations humaines et animales avant le 20<sup>ème</sup> siècle.

**Malheureusement, l'efficacité des antibiotiques est menacée par la résistance que les bactéries ont acquise contre eux,** résistance qui s'est fortement accrue depuis le début des années 2000 au sein d'espèces bactériennes particulièrement importantes en pathologie infectieuse.

**La résistance aux antibiotiques est le résultat de pratiques humaines :**

(i) l'utilisation massive des antibiotiques qui exercent une pression sur le monde bactérien en favorisant ainsi la sélection (la survie) des bactéries résistantes et (ii) la transmission entre individus et la dissémination au sein des populations humaines et animales ainsi que dans l'environnement des bactéries résistantes sélectionnées.

**Il en découle que sauvegarder l'efficacité des antibiotiques relève du développement durable.**

Cette sauvegarde doit être entreprise et maintenue pour le bénéfice de l'humanité et du monde animal, exposés aujourd'hui et demain aux infections bactériennes.

Inscrire la sauvegarde de l'efficacité thérapeutique des antibiotiques dans le cadre du développement durable implique **la mise en place de programmes de combat, spécifiques et pérennes, contre la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ce combat doit être à la fois collectif et individuel.** Son succès reposera sur l'appropriation des programmes par tous les acteurs et l'engagement individuel de ces derniers.

Ce document, élaboré par l'association WAAAR (World Alliance Against Antibiotic Resistance) décrit, d'abord, le monde bactérien, les antibiotiques et le phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques pour en comprendre les causes. Il liste, ensuite, **les axes d'actions à mener pour combattre les deux facteurs, cités plus haut, qui régissent la résistance :** restreindre l'utilisation des antibiotiques en prévenant la survenue des infections (vaccinations...) et en utilisant les antibiotiques de manière frugale, seulement en cas de nécessité ; diminuer la transmission et la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les écosystèmes. Enfin, **ce document décline l'appropriation de ces différentes actions pour chaque membre de la société selon sa place et ses fonctions :** responsable politique au niveau national, régional ou local, responsable administratif, personnel de santé et simple citoyen.

---

---

# TABLE DES MATIERES

---

<b>1. Bactéries, antibiotiques et résistance aux antibiotiques</b>	4
<b>2. Dynamique de la résistance acquise aux antibiotiques</b>	8
<b>3. Evolution vers la multirésistance</b>	10
<b>4. Les épidémies souterraines de bactéries résistantes et multirésistantes</b>	11
<b>5. La résistance aux antibiotiques complique toujours la prise en charge des infections bactériennes humaines</b>	13
<b>6. La multirésistance aux antibiotiques : une menace d'impasse thérapeutique et d'un retour à une « ère pré-antibiotiques »</b>	14
<b>7. La résistance aux antibiotiques est une cause importante de mortalité</b>	16
<b>8. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de développement durable qui s'inscrit dans l'approche « One Health » (« Une Seule Santé »)</b>	17
<b>9. Les grands axes d'actions pour combattre la résistance aux antibiotiques et sauvegarder l'efficacité des antibiotiques</b>	18
<b>10. La résistance aux antibiotiques : une prise de conscience mondiale de la nécessité des programmes d'action</b>	21
<b>11. Impact de le combat contre la résistance en Europe : succès, résultats contrastés et difficultés à mettre en place des actions durables</b>	22
<b>12. De l'élaboration des programmes à leur appropriation par chacun</b>	24

# I. BACTÉRIES, ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

## LES BACTÉRIES, FORMES SIMPLES DU VIVANT ET OMNIPRÉSENTES

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires simples (un seul chromosome, pas de noyau). Elles font partie des plus anciennes formes du vivant, leurs traces remontant à 3,7 milliards d'années (<https://doi.org/10.1038/nature21377>). Les bactéries sont extraordinairement diversifiées (entre 100 et 1000 milliards d'espèces : <https://doi.org/10.1073/pnas.1521291113>) et sont présentes en quantité astronomique dans tous les écosystèmes. Leur reproduction rapide (temps de génération d'une à quelques heures pour beaucoup d'espèces) ainsi que la possibilité qu'elles ont d'échanger entre elles des informations génétiques, leur permettent d'évoluer (évolution « darwinienne ») et de s'adapter rapidement.

Les écosystèmes dans lesquels les bactéries évoluent et les rapports que celles-ci entretiennent avec les autres êtres vivants (Hommes, animaux, végétaux...) diffèrent beaucoup selon les espèces bactériennes (**encadré I**).

**Le présent document porte sur les espèces bactériennes qui causent des infections chez l'Homme et les animaux et chez qui l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques constitue une grave menace sanitaire.**

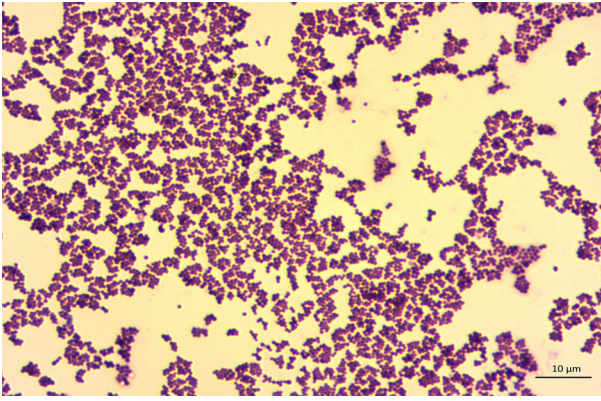
Pour en savoir plus - Encadré I

### Diversité des bactéries et des rapports qu'elles entretiennent avec les autres êtres vivants et l'environnement

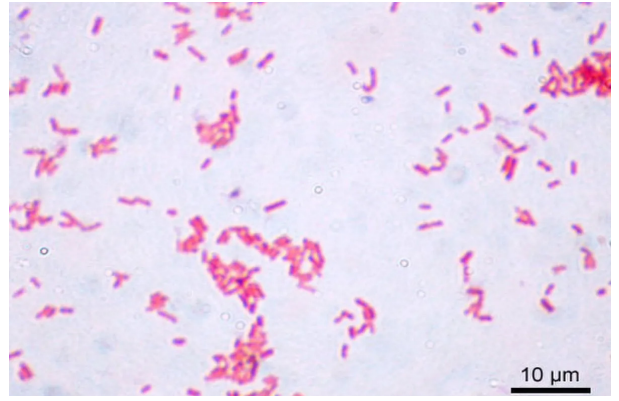
De très nombreuses espèces dites « commensales » (commensal = « être à la même table ») constituent les « flores normales » ou « microbiotes » de l'Homme et des animaux : flores (microbiotes) rhinopharyngées, cutanées, intestinales et vaginales. Les bactéries commensales vivent en symbiose avec leurs hôtes quand elles restent cantonnées à leur niche naturelle (rhinopharynx, peau, intestin, vagin). Cependant, elles peuvent, dans certaines circonstances défavorables (baisse de l'immunité, blessures accidentelles ou manœuvres invasives médico-chirurgicales, infections virales...), provoquer des infections comme, par exemples, les panaris et abcès causés par les staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*) dont la niche naturelle est le rhinopharynx, ou les infections urinaires provoquées par les colibacilles (*Escherichia coli*) dont la niche naturelle est l'intestin. Si les bactéries commensales peuvent être transmises entre individus (de flore intestinale à flore intestinale, de flore cutanée à flore cutanée...), les infections qu'elles provoquent, sont des infections « opportunistes » non-contagieuses.

Par ailleurs, d'innombrables espèces bactériennes vivent essentiellement dans l'environnement et sont dites « saprophytes » (saprophyte = « se développe sur les végétaux putrides »). Leurs biotopes sont en général éloignés de l'Homme (océans, déserts...). Cependant, certaines de ces espèces, dont le biotope est plus proche de l'Homme (humus, eaux de surface...), peuvent, dans des circonstances particulières, provoquer des infections non contagieuses telles que tétanos, botulisme et légionellose.

Enfin, par contraste avec les deux catégories précédentes, certaines espèces bactériennes dites « pathogènes stricts » sont responsables d'infections contagieuses et spécifiques d'hôtes, (a) de l'Homme : fièvre typhoïde, choléra, syphilis, méningite à méningocoques... ; (b) de l'homme et d'autres mammifères : tuberculose, brucellose... ; (c) des animaux : paratuberculose des bovins, actinobacillose du porc, gourme du cheval, lymphadénite caséuse du mouton... ; (d) des végétaux : chancre bactérien des agrumes, maladie de Pierce de la vigne.... Certaines de ces espèces pathogènes peuvent coloniser de manière transitoire les microbiotes de l'Homme sans provoquer de maladie (portage inapparent, par exemples méningocoque dans l'oropharynx, bacille de la typhoïde dans l'intestin) mais participent à la chaîne de contagion.



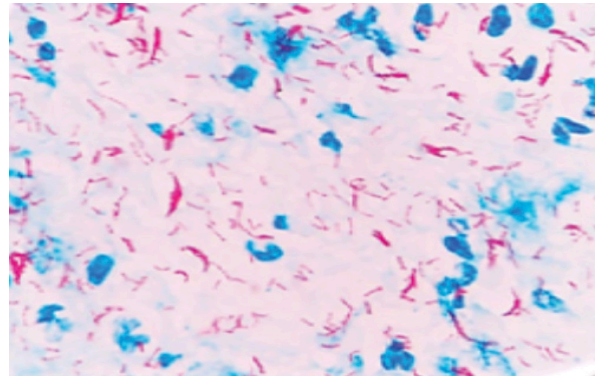
*Staphylococcus* ou staphylocoque (coloration de Gram)



*Escherichia coli* ou colibacille (coloration de Gram)



*Pseudomonas aeruginosa* ou bacille pyocyanique (coloration de Gram)



*Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de la tuberculose (coloration de Ziehl Neelsen)

## LES ANTIBIOTIQUES, UNE RÉVOLUTION EN MÉDECINE HUMAINE ET VÉTÉRAIRE

Les antibiotiques sont des substances naturelles ou synthétiques capables d'inhiber la multiplication des bactéries ou de les détruire, en agissant sur des structures essentielles pour le fonctionnement et la reproduction des bactéries. Ces structures que les antibiotiques prennent pour cibles sont soit absentes soit de conformation très différente dans les cellules de l'Homme et autres mammifères.

La découverte de la production de pénicilline par le champignon *Penicillium*, en 1928, et de l'activité antibactérienne des sulfamides (dérivés de l'industrie des colorants) au début des années 1930, a ouvert la possibilité de traiter de nombreuses infections bactériennes et constitué une révolution en médecine humaine et vétérinaire.

Les nombreux antibiotiques découverts dans les décennies suivantes, dérivant de substances produites naturellement par des champignons ou des bactéries (streptomycine, érythromycine...) ou de l'industrie chimique (quinolones...) ont élargi les possibilités thérapeutiques pour les infections bactériennes qui, avant l'ère des antibiotiques, étaient

souvent mortelles (pneumonie à pneumocoque, méningite à méningocoque, fièvre puerpérale à streptocoque A, typhoïde, tuberculose...).

Les antibiotiques ont aussi considérablement amélioré la sécurité et la qualité des soins en médecine en permettant le traitement, ou la prévention, des infections bactériennes acquises dans le cadre d'actes chirurgicaux et de réanimation mais aussi d'immunosuppression en lien avec des greffes d'organes et de moelle (infections nosocomiales et iatrogènes).

En revanche, fait essentiel, les antibiotiques sont inefficaces dans les infections virales, fongiques et parasitaires. Aussi est-il inutile de faire appel aux antibiotiques pour traiter les infections majoritairement causées par des virus (rhinopharyngites de l'enfant, angines, bronchites aiguës...), sauf quand l'origine bactérienne de ces infections est prouvée et que l'évolution ne se fait pas spontanément vers la guérison.

**Les antibiotiques sont des médicaments merveilleux pour guérir les infections bactériennes qui étaient autrefois souvent mortelles mais sont inefficaces dans le traitement des infections virales.**

## LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance aux antibiotiques est une caractéristique qui permet aux bactéries de n'être ni détruites ni affectées dans leur reproduction.

La résistance aux antibiotiques a été identifiée dès le début de l'utilisation des antibiotiques.

- On a d'abord rapidement constaté que certaines espèces bactériennes étaient toujours, par nature, intrinsèquement résistantes à certains antibiotiques (résistance naturelle). A titre d'exemples, le bacille de la tuberculose et le colibacille, espèce bactérienne responsable de la très grande majorité des infections urinaires, sont naturellement résistants à la pénicilline.

- On a ensuite constaté l'apparition progressive de résistances aux antibiotiques chez des bactéries initialement sensibles (résistance acquise).

Ce phénomène, qui a suivi de près (quelques mois à quelques années) la mise sur le marché d'un antibiotique, a été malheureusement observé pour toutes les familles d'antibiotiques. Aucune molécule au sein des différentes familles d'antibiotiques n'a jusqu'ici échappé à cette évolution.

La résistance acquise résulte de deux grands types de modifications au sein du matériel génétique de la bactérie : erreur de recopiage de l'ADN du génome (mutations) lors de la reproduction (division) bactérienne ou acquisition de matériel génétique (ADN) « étranger » par transfert de gènes de résistance entre bactéries (**encadré 2**).

*Pour en savoir plus - Encadré 2*

### **Mutations et acquisition de matériel génétique « étranger » à l'origine de la résistance acquise aux antibiotiques**

#### **Les mutations**

Les mutations responsables de la résistance acquise aux antibiotiques sont des erreurs de recopiage (réplication) de l'ADN chromosomique de la bactérie lors de sa reproduction (division) au sein de gènes qui assurent ou régulent la synthèse de molécules (souvent des enzymes) qui jouent un rôle clef dans le fonctionnement de la bactérie. Ces mutations peuvent entraîner (a) une modification d'un élément constitutif des bactéries que l'antibiotique prend pour cible et qu'il ne reconnaît plus, (b) une production plus élevée (hyperproduction) d'une enzyme qui peut alors inhiber l'activité de l'antibiotique, (c) une modification de la paroi de la bactérie diminuant la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie (impermeabilité) et (d) augmentation de l'expulsion active de l'antibiotique hors de la bactérie (pompes d'efflux).

#### **Acquisition de matériel génétique «étranger»**

Dans certaines conditions, des bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent transférer à des bactéries sensibles du matériel génétique (transposons, plasmides...) portant des gènes codant la résistance aux antibiotiques. Ces éléments génétiques, en général situés en dehors du chromosome bactérien (position « extra-chromosomique »), sont capables d'être mobilisés (structures « mobiles ») et d'être transférés d'une bactérie « donatrice » à une bactérie « réceptrice » au cours de contacts étroits (« conjugaison »). Ces gènes codent des protéines (enzymes) qui inactivent l'antibiotique, des protéines qui empêchent l'antibiotique de se fixer à sa cible (protéine « chaperon ») ou qui entraînent l'expulsion active de l'antibiotique hors de la bactérie (pompes d'efflux).

Fait important, les modifications génétiques (mutations chromosomiques ou acquisition de matériel génétique « étranger ») qui aboutissent à la résistance aux antibiotiques ne sont pas « créées » par les antibiotiques. Elles surviennent au hasard, indépendamment de la présence d'antibiotiques. Mais une fois que ces modifications se sont produites, les antibiotiques sélectionnent les bactéries modifiées devenues résistantes en

les épargnant tout en éliminant les bactéries sensibles. On parle alors « d'avantage sélectif » de la résistance et de « pression de sélection » exercée par les antibiotiques sur les bactéries devenues résistantes. La sélection de bactéries résistantes par les antibiotiques est un exemple typique de sélection darwinienne (**encadré 3**)

*Pour en savoir plus - Encadré 3*

### **Sélection des bactéries résistantes sous pression exercée par les antibiotiques**

Le processus de sélection des bactéries résistantes sous pression exercée par les antibiotiques, peut, dans certaines conditions (nombre très élevé de bactéries au site de l'infection, type d'antibiotique utilisé...), se produire au sein même du foyer infectieux. Ce type de sélection expose au risque d'échec thérapeutique.

Toutefois, le processus de sélection des bactéries résistantes se produit surtout dans les microbiotes (flores) des individus recevant des antibiotiques, en particulier dans le microbiote intestinal, en raison de deux caractéristiques qui lui sont propres : (i) le nombre considérable des bactéries qui le constituent ( $\sim 10^{11}$  bactéries/gramme de selles et au total  $\sim 10^{13}$  bactéries dans l'intestin d'un humain, soit  $\sim 1000$  fois plus que d'humains sur terre) ce qui a comme conséquence une probabilité élevée de survenue d'événements génétiques, y compris les plus rares et (ii) la mise en contact direct des bactéries du microbiote intestinal avec les antibiotiques qui, indépendamment de la voie de leur administration (voie orale, injection intramusculaire ou intraveineuse) sont éliminés en grande partie dans l'intestin et y peuvent donc exercer leur pouvoir de sélection des bactéries qui leur résistent.

Ainsi, la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les microbiotes intestinaux de l'Homme et des animaux est un effet secondaire involontaire mais inéluctable de tout traitement antibiotique. Le même processus peut se produire dans les microbiotes rhino-pharyngés et cutanés, mais plus rarement en raison de la moindre abondance des bactéries et de la moindre diffusion des antibiotiques dans ces microbiotes.

La sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les microbiotes humains et animaux constitue la première étape de l'émergence de la résistance aux antibiotiques, étape invisible mais qui peut devenir visible si les bactéries résistantes ainsi sélectionnées provoquent des infections.

***La suite de ce document ne traite que de la résistance acquise aux antibiotiques qui pose, de loin, le plus de problèmes et qu'il est possible de combattre, à l'inverse de la résistance naturelle.***

## 2. DYNAMIQUE DE LA RÉSISTANCE ACQUISE AUX ANTIBIOTIQUES

### FACTEURS REGISANT L'ÉVOLUTION VERS LA RÉSISTANCE ACQUISE AUX ANTIBIOTIQUES

**Les deux principaux facteurs qui régissent l'évolution vers la résistance acquise aux antibiotiques sont (a) la pression de sélection exercée par l'utilisation des antibiotiques chez l'homme et l'animal et (b) la transmission et la dissémination des bactéries résistantes (et de leurs gènes de résistance) ainsi sélectionnées. Ces deux facteurs sont des produits directs de l'activité humaine.**

**L'utilisation d'antibiotiques** chez l'homme et l'animal entraîne, par étapes successives, la sélection de bactéries résistantes. Il faut à ce propos préciser que s'il y a un lien évident entre les volumes d'antibiotiques utilisés chez l'Homme et l'animal et la résistance aux antibiotiques, de nombreux exemples montrent qu'à des niveaux équivalents d'utilisation des antibiotiques peuvent correspondre des niveaux de résistance bien différents d'un pays à l'autre ou d'un hôpital à l'autre. Inversement, à des niveaux de résistance très proches peuvent correspondre des niveaux d'utilisation des antibiotiques bien différents d'un pays à l'autre ou d'un hôpital à l'autre (Goossens *et al*, Lancet 2005 ; Ray *et al*, Clin Inf Dis 2005). On en conclut que d'autres facteurs influent sur les niveaux de résistance (cf. ci-après).

**La transmission et la dissémination des bactéries résistantes sélectionnées se fait d'abord directement** (« transmission croisée ») d'individu à individu (de microbiote à microbiote) au sein des populations humaines (dans les établissements de santé, les collectivités, les familles...) et animales (élevages...), et parfois, dans certaines circonstances, entre humains et animaux (animaux d'élevage et éleveurs, animaux de compagnie et familles...). La transmission/dissémination peut aussi se faire **indirectement** par l'environnement, en particulier *via* les déjections humains et animaux qui sont évacués vers les eaux usées (eaux « vannes ») et *via* les résidus du traitement de ces eaux : dissémination dans la nature en aval des stations d'épuration (i) arrosage ou déversement dans les cours d'eau pour les résidus liquides (ii) épandage pour les résidus.

solides (« boues » ou « sludge »). Des travaux de recherche ont été menés sur les procédés techniques permettant de diminuer les quantités des bactéries rejetées dans l'environnement par les eaux usées et les résidus de leur traitement par les stations d'épuration. Cependant la mise en place de ces procédés est encore limitée en raison de leur coût. La dissémination des bactéries résistantes (et donc de leurs gènes de résistance) dans l'environnement permet leur retour vers les microbiotes, en particulier intestinaux, humains et animaux *via* l'alimentation.

Il faut noter que les eaux usées peuvent aussi contenir des résidus d'antibiotiques éliminés par les individus traités et par les effluents de l'industrie pharmaceutique, résidus qui peuvent exercer un rôle dans la sélection de bactéries résistantes dans l'environnement.

### TOUTES LES RÉSISTANCES ACQUISES N'ONT PAS LE MÊME SUCCÈS ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Pour certaines espèces bactériennes dont la niche écologique est strictement environnementale (bactéries saprophytes), les infections qu'elles provoquent ne font pas, en général, l'objet de transmission interhumaine (mycobactéries non tuberculeuses, *Listeria*, *Legionella*...) mais peuvent provoquer des infections opportunistes « individuelles » qui sont des impasses épidémiologiques. Si lors du traitement antibiotique de telles infections des mutants résistants sont sélectionnés au sein des foyers infectieux, ils ne font pas l'objet de transmission interhumaine (pas de contagion) et ne sont donc pas à l'origine de chaînes de transmission épidémiques. Un bon exemple est la résistance de *Mycobacterium avium* acquise par mutation sous traitement par macrolide ou aminoside chez les patients immunodéprimés. Les souches résistantes de cette espèce ne sont trouvées que chez les patients traités (résistance « secondaire ») mais pas chez les patients non traités (pas de résistance « primaire ») ce qui montre qu'il n'y a pas de transmission croisée des souches devenues résistantes.

Ceci contraste avec ce qui se produit pour les espèces bactériennes dites « pathogènes stricts » qui provoquent des infections contagieuses. Dans la tuberculose, par exemple, les mutants de *Mycobacterium tuberculosis* résistants sélectionnés chez des malades recevant un traitement mal conçu ou mal conduit (résistance « secondaire ») peuvent être transmis à des individus qui développent une tuberculose à souche mutante résistante alors même qu'ils n'ont jamais reçus d'antibiotiques antituberculeux (résistance « primaire »).

Quant aux espèces bactériennes commensales dont les niches écologiques sont les flores (microbiotes) de l'Homme ou de l'animal (exemples : staphylocoque doré, colibacille...), elles font l'objet de transmission entre microbiotes humains ou animaux et de dissémination

dans l'environnement. Les souches résistantes aux antibiotiques de ces espèces sont à l'origine de chaînes de transmissions qui en assurent le succès épidémiologique (cf. chapitre 4).

**Sans transmission et dissémination, les bactéries résistantes sélectionnées par la pression exercée par les antibiotiques n'auraient pas de succès épidémiologique.**



Procédure de la désinfection des mains avec les solutions hydro-alcooliques, procédure particulièrement recommandée pour réduire la transmission et la dissémination directes des bactéries résistantes dans les établissements de santé (cf chapitre 9).

Source : Ministère de la Santé

### 3. ÉVOLUTION VERS LA MULTIRÉSISTANCE

Les événements génétiques (mutations et acquisition de gènes « étrangers ») mis en jeu dans la résistance acquise **peuvent se combiner et s'accumuler au cours du temps dans une même souche bactérienne** en raison de cycles successifs de « sélection de résistance sous pression antibiotique » puis de transmission/dissémination des bactéries résistantes ainsi sélectionnées vers de nouveaux hôtes. Chaque nouvel hôte peut recevoir à son tour des antibiotiques qui exerce une pression sur la souche bactérie transmise et éventuellement sélectionnent une résistance supplémentaire.

**Le résultat de ces cycles successifs est l'évolution progressive vers la résistance à plusieurs antibiotiques** de familles différentes (par exemple bêta-lactamines, aminosides, quinolones...) **que l'on appelle la multirésistance.**

Les espèces bactériennes des microbiotes (espèces commensales, par exemples staphylocoque doré, colibacille et autres espèces de la famille des entérobactéries

telles que les klebsielles) qui jouent un rôle important en infectiologie humaine ou animale sont particulièrement exposées au phénomène de multirésistance en raison des caractéristiques propres aux microbiotes, en particulier du microbiote intestinal. Pour ces espèces, la multirésistance est essentiellement due à l'acquisition de structures génétiques contenant des gènes de résistance « étrangers ». Ces structures génétiques sont d'élaboration si complexe (**encadré 4**) qu'elles ne peuvent être construites *de novo* chez chaque individu. C'est la transmission et la dissémination de souches contenant ces constructions génétiques complexes qui en ont assuré le succès épidémiologique mondial, source de sérieux problèmes thérapeutiques.

**Les événements génétiques mis en jeu dans la résistance acquise aux antibiotiques peuvent se combiner et s'accumuler au cours du temps dans une même souche bactérienne aboutissant à la résistance à plusieurs antibiotiques que l'on appelle multirésistance.**

Pour en savoir plus - Encadré 4

#### **Exemples d'élaboration de structures génétiques complexes ayant permis l'évolution vers la multirésistance de bactéries commensales et leur diffusion mondiale**

Les exemples concernent les staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*) résistant à la méticilline (SARM) et les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3ème génération (céfotaxime...) par hydrolyse de ces antibiotiques par des  $\beta$ -lactamases dites « à spectre élargi » (BLSE) telles que les CTX-M ou résistantes aux carbapénèmes par des carbapénémases telle que OXA-48.

Les structures complexes résultent des étapes suivantes :

(a) excision de gènes de résistance du chromosome d'espèces bactériennes qui en sont porteuses à l'état naturel (« progéniteurs ») : *Staphylococcus sciuri* pour le gène codant la résistance à la méticilline chez les SARM ; bactéries du genre *Kluyvera* pour la résistance par  $\beta$ -lactamase à spectre élargi de type CTX-M ; bactéries du genre *Shewanella* pour la résistance par carbapénémase OXA-48.

(b) intégration de ces gènes ainsi excisés dans des éléments génétiques mobiles (intégrons, transposons, plasmides) permettant leur transfert entre bactéries.

(c) ajout d'autres gènes de résistance « étrangers » importés (exemple : gènes codant la résistance aux aminosides) et de mutations chromosomiques entraînant la résistance à d'autres antibiotiques exemple : quinolones).

(d) ajout éventuel de mutations dites « compensatoires » c'est-à-dire permettant de stabiliser les montages génétiques décrits ci-dessus.

---

## 4. LES ÉPIDÉMIES SOUTERRAINES DE BACTÉRIES RÉSIDANTES ET MULTIRÉSISTANTES

---

Dans le cas des espèces bactériennes « pathogènes stricts » la transmission de souches résistantes entre individus malades contagieux et individus sains entraîne des chaînes épidémiques bien visibles d'infections. C'est le cas en particulier des infections tuberculeuses à souches multirésistantes, qui résultent de l'accumulation de plusieurs mutations entraînant la résistance à plusieurs antibiotiques antituberculeux essentiels (isoniazide, rifampicine...). On peut en suivre les chaînons de transmission dans les familles et les collectivités.

En revanche, la transmission/dissémination des bactéries résistantes et surtout multirésistantes appartenant à des espèces commensales, en particulier celles des microbiotes intestinaux humains (voire animaux) telles que les entérobactéries (colibacilles, klebsielles...) résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ou aux carbapénèmes, aboutissent à des « épidémies souterraines » dans les établissements de santé mais aussi dans d'autres collectivités, dans la population générale et dans l'environnement. Ces épidémies sont en grande partie invisibles (colonisations intestinales sans manifestation clinique). Cependant, ces bactéries peuvent à tout moment provoquer des infections en cas de facteurs de risque (immunodépression, manœuvres invasives médico-chirurgicales... (cf encadré 1), infections qui constituent alors « la partie émergée de l'iceberg » des épidémies souterraines.

On peut mettre en évidence (« tracer », « pister ») les chaînons de transmission/dissémination de ces épidémies souterraines par la recherche de bactéries multirésistantes dans les microbiotes

humains et animaux et dans l'environnement où ces bactéries ont été rejetées par les déjections humaines et animaux (**encadré 5**). La détection des individus colonisés porteurs de ces bactéries est une mesure importante pour identifier les cas de transmission croisée (cas « secondaires »), surveiller l'extension des épidémies et aider à leur contrôle dans les collectivités, en particulier les établissements de santé.

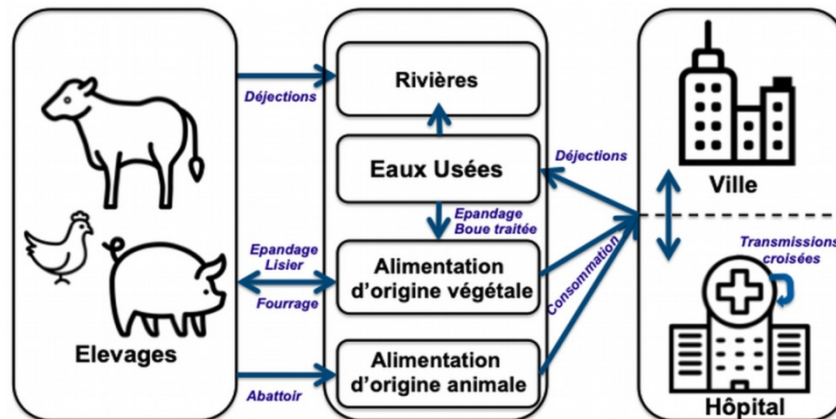
La dissémination des bactéries multirésistantes commensales est un phénomène d'amplitude mondiale (Lancet Infect Dis. 2013 September ; 13(9): 785–796. doi:10.1016/S1473-3099(13)70190-7 et aussi <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675017/>). La dissémination est facilitée par de fortes consommations d'antibiotiques combinées à de fortes densités de populations humaines et animales, et à des mauvaises conditions d'hygiène, en particulier fécale, individuelles, collectives et environnementales.

***La transmission/dissémination des bactéries multirésistantes appartenant à des espèces commensales, en particulier celles des microbiotes intestinaux humains (voire animaux), aboutissent à des épidémies en grande partie invisibles appelées « épidémies souterraines.***

## Cycle de dissémination des bactéries résistantes

Le schéma ci-dessous tiré du dossier « La résistance aux antibiotiques » (Cardot Martin, Planet Vie, Eduscol, <https://planet-vie.ens.fr>) illustre de manière simplifiée le cycle de dissémination des bactéries résistantes entre les différents écosystèmes.

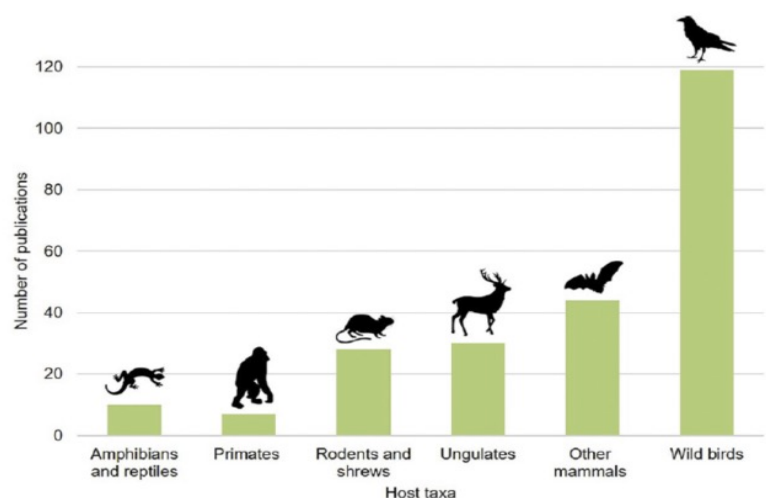
On peut suivre (« tracer ») la dissémination des bactéries résistantes et de leurs gènes de résistance en les mettant en évidence par des méthodes microbiologiques (cultures bactériennes) ou génétiques (mise en évidence de l'ADN des bactéries ou des gènes de résistance) au sein des écosystèmes de l'Homme et des animaux ainsi que dans l'environnement (prélèvements de selles humaines ou animales, d'eaux, aliments...).



La dissémination massive de bactérie résistante et multirésistante dans les microbiotes humains et dans l'environnement explique que des touristes provenant de pays où la prévalence de ces bactéries est basse et non porteurs de ces bactéries peuvent le devenir (portage intestinal) durant un voyage dans les pays où la prévalence de ces bactéries est élevée (Asie, Afrique...), comme cela a été montré dans plusieurs études. Les bactéries ainsi acquises sont alors « importées » par les voyageurs contaminés après leur retour dans leur pays d'origine et peuvent être ensuite transmises à leur entourage (« Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae : impact of colonization at individual and community level » Woerther *et al.*, J Travel Med 2017, S29-S34).

D'innombrables publications scientifiques ont montré la présence de bactéries résistantes d'origine humaine et animale, ou de leurs gènes de résistance, dans de nombreux secteurs « anthropisés » de l'environnement : eaux usées en aval des hôpitaux, des agglomérations humaines et des élevages ; stations d'épuration et leurs produits d'aval (liquides et boues); rivières, lacs et océans.

La dissémination progressive des bactéries résistantes aux antibiotiques dans l'environnement est aussi démontrée par la forte augmentation du nombre annuel de publications scientifiques montrant la présence de ces bactéries dans la faune sauvage vivant dans les, ou proches des, milieux « anthropisés » (de  $\leq 1$  dans les années 1980 à une vingtaine à la fin des années 2010, cf référence ci-dessous) Les espèces animales le plus souvent trouvées porteuses sont les plus mobiles (oiseaux) comme le montre le graphe ci-dessous tiré de l'article « Temporal and geographical research trends of antimicrobial resistance in wildlife - A bibliometric analysis » (Torres, One Health 2021, 11).



## 5. LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES COMPLIQUE TOUJOURS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES HUMAINES

La résistance aux antibiotiques complique toujours la prise en charge des infections bactériennes (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706614/>). Elle est une cause importante d'échecs thérapeutiques car le caractère sensible ou résistant aux antibiotiques des bactéries est très souvent inconnu au moment du choix thérapeutique initial. La survenue d'un tel échec oblige à modifier le traitement, en se basant par exemple sur des tests bactériologiques. La mise en œuvre d'un traitement efficace est donc alors retardé, ce qui expose à un risque d'aggravation de l'infection. De plus, les antibiotiques actifs sur les bactéries résistantes ont parfois des inconvénients par rapport aux antibiotiques actifs sur les bactéries sensibles : voie d'administration exposant à des complications (injections), effets secondaires et toxicité....

La résistance aux antibiotiques a aussi des conséquences sur les systèmes de santé : (i) allongement de la durée de séjour en établissement de soins, ce qui augmente le risque d'infections nosocomiales ; (ii) éventuelles mesures d'isolement pour éviter la dissémination des bactéries résistantes d'où impact psychologique pour le patient isolé et impacts sur l'organisation des soins et sur les coûts.

Enfin, la résistance aux antibiotiques a des conséquences sur les stratégies de soin car elle peut inciter à modifier les protocoles d'antibioprophylaxie chirurgicale ou d'antibiothérapie empirique lorsque la fréquence

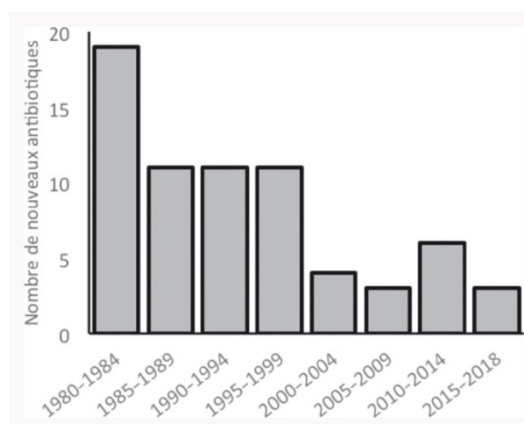
des infections à bactéries résistantes est élevée et entraîne un risque élevé d'échecs thérapeutiques initiaux. Ceci peut amener à un usage systématique et intensif d'antibiotiques (i) connus pour être encore actifs sur les bactéries résistantes, mais en général actifs aussi sur un large éventail de bactéries des microbiotes (antibiotiques « à large spectre d'activité ») et (ii) souvent plus chers et parfois plus toxiques. Un bon exemple est la résistance du pneumocoque aux pénicillines qui a modifié l'approche thérapeutique des méningites bactériennes chez l'enfant en imposant l'utilisation de traitements combinant plusieurs antibiotiques.

La résistance aux antibiotiques est, *in fine*, le point de départ d'un cycle infernal aboutissant à la multirésistance : utilisation massive d'antibiotiques encore actifs, souvent plus récents, sélection de résistances supplémentaires à ces antibiotiques (« multirésistance »), dissémination des bactéries multirésistantes ainsi sélectionnées.

***La résistance aux antibiotiques entraîne des échecs thérapeutiques, retarde l'instauration d'un traitement efficace et perturbe les stratégies de soins.***

## 6. LA MULTIRÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UNE MENACE D'IMPASSE THÉRAPEUTIQUE ET D'UN RETOUR À UNE «ÈRE PRÉ-ANTIBIOTIQUE»

La multirésistance aboutit à des situations encore plus compliquées sur le plan thérapeutique dès lors que le nombre d'antibiotiques encore actifs pour traiter l'infection est très réduit. Elle impose alors le recours aux très rares antibiotiques encore actifs *in vitro* mais qui peuvent être (i) d'efficacité limitée *in vivo* obligeant à une durée plus longue du traitement et à associer plusieurs antibiotiques, (ii) difficiles à administrer (par exemple, administrables seulement par voie veineuse) ou (iii) toxiques (**encadré 6**).



***Entrer dans une ère pré-antibiotique, c'est accepter que des infections autrefois bénignes redeviennent mortelles, faute de traitements efficaces.***

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), si nous ne prenons pas les mesures propres à réduire la résistance acquise aux antibiotiques, nous sommes menacés de nous retrouver bientôt dans une ère « pré-

antibiotique » où nombre d'infections bactériennes ne pourront plus être traitées. Ce risque a été souligné dans une tribune collective "Ready for a world without antibiotics ? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action", (Carlet et al., Antimicrob Resist Infect Control. 2012 ; 1: 11).

La menace ultime liée à la multirésistance bactérienne aux antibiotiques est celle de l'impasse thérapeutique. Cette menace est d'autant plus réelle que le nombre de nouveaux antibiotiques mis à la disposition de la thérapeutique n'a cessé de diminuer depuis les années 1980 comme le montre la figure ci-après (tirée de "Nouveaux antibiotiques" par Mathieu et Dubée in Les Essentiels en Médecine Intensive et Réanimation, chapitre 208, Elsevier Masson 2020). La mise sur le marché d'antibiotiques vraiment novateurs, efficaces, faciles d'emploi et non toxiques est devenue un événement rare.

**La multirésistance bactérienne nous expose au risque d'une impasse thérapeutique, marquant un possible retour à une ère pré-antibiotique où certaines infections ne pourront plus être soignées.**

### **Difficultés thérapeutiques entraînées par la multirésistance en médecine humaine : exemples de multirésistances menacées d'impasse thérapeutique**

Les difficultés thérapeutiques entraînées par les bactéries multirésistantes aux antibiotiques en pratique médicale touchent le monde entier en raison de leur dissémination planétaire.

Les exemples les plus frappants de difficultés thérapeutiques concernant les trois catégories bactériennes définies dans l'encadré 1 sont les suivants

#### **Parmi les espèces bactériennes « commensales »**

- staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SARM), c'est à dire résistant aux  $\beta$ -lactamines et à d'autres familles d'antibiotiques (aminosides, quinolones, macrolides...). Les difficultés thérapeutiques liées au SARM sont particulièrement évidentes pour les infections nécessitant un traitement prolongé, donc administrable par voie orale, telles que les infections ostéoarticulaires
- des entérobactéries (colibacilles, klebsielles...) résistant aux  $\beta$ -lactamines les plus récentes (céphalosporines de 3ème et 4ème génération, carbapénèmes) ainsi qu'à d'autres familles d'antibiotiques (quinolones, aminosides, sulfamides...), vis à vis desquelles il n'y a pratiquement plus d'antibiotiques à la fois très actifs, faciles d'emploi et non toxiques.
- des entérocoques résistants à la vancomycine qui sont par ailleurs naturellement résistants à beaucoup d'autres familles d'antibiotiques.

#### **Parmi les espèces bactériennes « saprophytes »**

*Pseudomonas aeruginosa*, et *Acinetobacter baumannii* résistant aux  $\beta$ -lactamines les plus récentes (céphalosporines de 3ème et 4ème génération, carbapénèmes) et à d'autres familles d'antibiotiques (quinolones, aminosides, sulfamides...), vis à vis desquels il n'y a plus que de rares d'antibiotiques à la fois très actifs, faciles d'emploi et non toxiques

#### **Parmi les espèces bactériennes « pathogènes stricts »**

- le bacille de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) qui, lorsqu'il est résistant aux antibiotiques antituberculeux habituels (rifampicine, isoniazide) et à d'autres anti-tuberculeux (quinolones, éthionamide, aminosides ...) impose l'emploi d'antibiotiques récents d'utilisation délicate et d'accès limité dans les pays de forte endémie
- les salmonelles de la fièvre typhoïde,
- les gonocoques, agents d'infections sexuellement transmissibles.

#### Références

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21006790>

<https://share.google/MyNXRghyCk9ZRLCSk>

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00203-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00203-7/abstract)

<https://share.google/e8LFWVlpohjiBmfM2n>

---

## 7. LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EST UNE CAUSE IMPORTANTE DE MORTALITÉ

---

Il a été démontré que la résistance aux antibiotiques entraînait en elle-même un risque de mortalité.

La mesure de ce risque est très délicate et les estimations du nombre de décès directement liés à la résistance bactérienne diffèrent selon la méthodologie des études.

Un travail basé sur les statistiques disponibles pour l'année 2012 a permis d'évaluer à 158,000 le nombre d'infections à bactéries multirésistantes survenues cette année-là en France dont environ 13.000 se sont soldées par un décès du patient infecté, chiffre 3 fois supérieur à celui des décès par accidents de la route (Colomb-Cotinat, Antimicrob Resist Infect Control. 2015 ;56, 11p.).

Le Centre Européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a évalué à 33.000 les décès liés à la résistance aux antibiotiques dans les pays de la communauté européenne en 2015 (Cassini et al. Lancet Infect Dis 2019;19: 56–66).

Une autre étude a estimé à 1,27 million le nombre des décès attribuables à la résistance aux antibiotiques dans le monde en 2019 (Murray et al, Lancet 2022 ; 399 : 629–55), dont 643 000 pour l'Asie et l'Océanie et 255 000 pour l'Afrique Subsaharienne.

Enfin, l'étude de modélisation la plus récente a estimé à 1,14 millions les décès attribuables à la résistance aux antibiotiques dans le monde en 2021 [Naghavi et al, (plusieurs centaines de collaborateurs) Lancet 2024 ; 404 : 1199–226].

***En dépit de larges différences (liées à des méthodologies différentes) quant aux chiffres de décès liés à la résistance bactérienne aux antibiotiques, les études montrent toutes que la résistance aux antibiotiques tue.***

## 8. LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UN ENJEU DE DÉVELOPPEMENT DURABLE QUI S'INSCRIT DANS L'APPROCHE «ONE HEALTH» («UNE SEULE SANTÉ»)

Les antibiotiques constituent un bien collectif extrêmement précieux car ils sont indispensables aux humains et aux animaux domestiques (de rente et de compagnie) pour leur sécurité sanitaire. Or, ce bien collectif est menacé à l'échelle planétaire par des pratiques humaines (i) large consommation, souvent excessive, d'antibiotiques ; (ii) transmission/dissémination des bactéries résistantes, en particulier par transmission directe « croisée » au sein des populations. Ces pratiques mènent à de sérieuses difficultés thérapeutiques, voire à des impasses thérapeutiques en cas de multirésistance, (cf. chapitre 6). Le retour à une ère pré-antibiotiques est une menace écologique, à l'instar du réchauffement de la planète, de la pollution des eaux, et de la réduction de la biodiversité. **La sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques est clairement un sujet de développement durable.**

Par ailleurs, parce qu'elle concerne trois secteurs, l'Homme, l'animal et l'environnement, et en raison des liens évidents entre ces trois secteurs, **la résistance aux antibiotiques est un sujet propice à l'approche « One Health » (« Une Seule Santé »)**

(cf. **encadré 7** pour la définition de « One Health » – « Une Seule Santé »).

Cependant, si l'approche « Une Seule Santé » permet bien une vue globale, (holistique) incluant les deux facteurs qui régissent l'évolution vers la résistance acquise aux antibiotiques (pression de sélection sur les bactéries résistantes par l'utilisation des antibiotiques et transmission/dissémination des bactéries résistantes sélectionnées) et ses composantes humaine, animale et environnementale, il faut réaliser que les actions pour sauvegarder l'efficacité des antibiotiques sont, sur le plan pratique et organisationnel, en grande partie spécifiques à chacun de ces deux facteurs et à chacune de ces composantes.

**C'est pourquoi l'approche « Une Seule Santé » ne doit ni obérer ni retarder la mise en place d'actions locales même partielles** qui font appel à la responsabilité non seulement collective mais aussi individuelle, ce qui est un grand principe du développement durable. (Rapport Brundtland « Our Common Future », 1987, [https://fr.wikisource.org/wiki/Notre\\_avenir\\_%C3%A0\\_tous\\_-\\_Rapport\\_Brundtland/](https://fr.wikisource.org/wiki/Notre_avenir_%C3%A0_tous_-_Rapport_Brundtland/)).

***Sauvegarder l'efficacité des antibiotiques est un sujet de développement durable, propice à une approche globale ( Hommes, animal et environnement) et repose sur des mesures tant collectives qu'individuelles.***

Pour en savoir plus - Encadré 7

### **One Health (« Une Seule Santé »)**

Le concept « Une Seule Santé » propose l'idée d'une santé « intégrée » c'est-à-dire qui met l'accent sur la communauté composée des humains, des animaux et de leurs divers environnements (écosystèmes) ainsi que l'interaction entre ces composants. Ce concept a été introduit par le médecin anatomopathologiste Rudolf Virchow (1821-1902) qui pensait qu'il n'y avait pas de ligne de démarcation entre médecine humaine et animale : « L'objet est différent mais l'expérience obtenue constitue la base de toute la médecine ». Ce concept s'est imposé progressivement dans les années 2000 suite au constat du rôle des animaux dans les pandémies d'infections humaines (Sida, Ebola...) et a été promu par les grandes institutions sanitaires internationales ; organisation mondiale de la santé (OMS), organisation mondiale de la santé animale (OIE) et organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO). Un accord tripartite a été signé en 2010 entre ces trois organisations pour collaborer sur ce concept.

Lecture conseillée : <https://books.openedition.org/quae/35825>

## 9. LES GRANDS AXES D'ACTION POUR SAUVEGARDER L'EFFICACITÉ DES ANTIBIOTIQUES

Les actions visant à combattre la résistance aux antibiotiques pour sauvegarder l'efficacité des antibiotiques découlent logiquement des deux principaux facteurs qui régissent l'évolution vers la résistance. (cf. chapitre 2). Ainsi, ces actions peuvent être regroupées en deux grandes axes **(i) actions visant à diminuer la pression de sélection sur les bactéries résistantes (1er facteur) en diminuant les volumes d'antibiotiques utilisés et (ii) actions visant à contrôler la transmission/dissémination des bactéries résistantes et des gènes de résistance (2ème facteur)**. Si les actions visant à diminuer l'utilisation des antibiotiques figurent dans tous les programmes, généralement en 1ère position, celles visant à contrôler la transmission/dissémination des bactéries résistantes sont souvent peu développées. Or, il faut bien réaliser que même lorsque l'utilisation des antibiotiques aura été réduit, il persistera une importante pression de sélection liée aux traitements antibiotiques justifiés. Le succès du combat contre la résistance aux antibiotiques dépendra alors pour l'essentiel du contrôle de la transmission/dissémination des bactéries résistantes.

### **ACTIONS VISANT A DIMINUER LES VOLUMES D'ANTIBIOTIQUES UTILISES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL**

**La première manière** de diminuer le volume d'antibiotiques utilisés est qu'il n'y ait pas d'infections et donc de prévenir les infections. L'OMS a stipulé en 2015 « **chaque infection évitée est une infection qui n'a pas besoin d'être traitée** ». **En effet, toutes les infections sont susceptibles d'entraîner l'utilisation d'antibiotiques. C'est le cas évidemment des infections bactériennes, cibles des antibiotiques. C'est aussi le cas des infections virales qui, logiquement, ne devraient pas faire l'objet de traitement antibiotique mais qui, en raison des difficultés d'affirmer leur origine virale en pratique clinique, peuvent inciter en cas de doute à les considérer comme possiblement bactériennes et entraîner l'utilisation d'antibiotiques.**

**La deuxième manière** est, en cas d'infection, de **limiter l'utilisation des antibiotiques.**

#### **I. Prévention des infections chez l'homme et l'animal domestique**

- **vaccinations** (Hommes, animaux de rente et de compagnie), qu'elles soient **obligatoires ou recommandées, mesures clef de prévention des maladies infectieuses bactériennes et virales (cf. ci-dessus)**



Pour en savoir plus sur les vaccinations, n'hésitez pas à aller consulter le lien : <https://vaccination-info-service.fr/>

- mesures visant à empêcher la transmission des infections contagieuses (respiratoires, digestives, sexuellement transmissibles...)
- qualité microbiologique de l'eau et des aliments
- organisation de l'habitat (densité, sanitaires...)
- organisation des élevages (densité, gestion des fumiers et lisiers...)
- hygiène générale, en particulier fécale, dans les collectivités humaines (écoles...)
- prévention des infections nosocomiales dans les établissements de santé
  - aménagement des locaux (nombre de lits par chambre, possibilités d'isolement...)
  - ratio personnel soignants/soignés
  - procédures lors des manœuvres invasives (chirurgie, cathéters...)
  - hygiène générale, lavage et désinfection des mains (surveillance de la consommation des solutions hydro-alcooliques)
  - enquêtes d'incidence, de prévalence, audits

## **2. Outils et dispositifs d'aide à la limitation de l'utilisation des antibiotiques en cas d'infections**

- **tests de diagnostic rapide des infections bactériennes (angine à streptocoque, infection urinaire) et virales (grippe, Covid-19, Virus Respiratoire Syncytial)**
- tests d'orientation sur l'origine bactérienne ou virale de l'infection [dosage de la protéine C reactive (CRP)]
- guides de bonne prescription des antibiotiques (outils informatiques)
- outils d'aide à la **non prescription** (fiches de non prescriptions destinées aux patients ou aux propriétaires d'animaux)
- dispositifs d'encouragement à la non prescription à destination du personnel de santé ; prise en compte le nombre de non prescription dans l'activité des professionnels de santé, fourniture de données comparatives de prescriptions/non prescriptions.
- recours à médecins référents en antibiothérapie
- procédures spécifiques pour la prescription des antibiotiques (ordonnances dédiées...)
- listes d'antibiotiques déconseillés ou d'antibiotiques réservés aux praticiens séniors
- conditionnements des antibiotiques adaptés à des traitements courts
- présentation des résultats des analyses bactériologiques orientant vers les antibiotiques recommandés
- outils informatiques permettant d'encadrer les prescriptions dans les établissements de santé : demande de confirmation de la prescription après réévaluation systématique à 48-72 heures, arrêt automatique des antibiotiques au-delà de certaines durées de traitement (par exemple 5 ou 7 jours) sauf re-prescription active justifiée
- prohibition de l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance en élevage dans les pays où cette pratique persiste (hors UE et espace économique européen, EEE) et encadrement de la métaphylaxie en élevage
- limitation des résidus d'antibiotiques dans l'environnement (effluents hospitaliers, effluents de l'industrie pharmaceutique...)

## **3. Surveillance de la consommation des antibiotiques dans les différents secteurs (ville, établissements de santé, élevage...) basée sur des indicateurs pertinents**

### **ACTIONS VISANT À MAITRISER LA TRANSMISSION/ DISSÉMINATION DES BACTÉRIES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES**

#### **I. Dans la population générale**

- organisation de l'habitat et de l'urbanisme concernant les systèmes sanitaires
- hygiène générale, en particulier fécale et lavage et désinfection des mains, dans les

## 2. Dans les établissements de santé (en plus des mesures ci-dessus)

- architecture et dispositions des locaux
- aménagement et organisation des chambres : nombres de lits par chambre, et surfaces ....)
- possibilité d'isoler des secteurs en cas d'épidémie
- ratio soignants/soignés
- formation, effectif et statut des équipes d'hygiène hospitalière
- stratégies de dépistage du portage de bactéries résistantes chez les patients
- ressources en diagnostic bactériologique (laboratoires...)
- outil informatique permettant d'identifier les patients porteurs de bactéries résistantes et de suivre leur parcours et identifier les patients avec lesquels les porteurs ont été en contact
- enquêtes d'incidence, de prévalence et audits

## 3. Dans les élevages

- organisation de l'hébergement des animaux (stabulation...), densité (surface par animal)
- gestion des fumiers et lisiers, nettoyage et désinfection (locaux, matériel...)
- hygiène lors des manipulations des animaux et des aliments
- application des recommandations promulguées par les organismes professionnels

## 4. Dans l'environnement

- traitement des déjections et des eaux usées
- modalité et encadrement de l'utilisation des résidus du traitement des eaux usées (aval des stations d'épuration)

**5. Surveillance de la résistance aux antibiotiques et de l'application des mesures visant à maîtriser la transmission/dissémination des bactéries résistantes dans les différents secteurs** (ville, établissements de santé, élevage, environnement...) basée sur des indicateurs pertinents

**Par ailleurs, à ces deux axes d'actions il convient d'ajouter des mesures de gouvernance visant à assurer la cohérence et la pérennité des actions**, telles que celles listées dans un essai d'évaluation des programmes nationaux de 114 pays (Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020-21: a systematic governance analysis of 114 countries, Patel, Lancet Infect Dis 2023, 6:706-718).

De cet essai, on peut citer :

- **la conception du programme** : vision stratégique, appropriation du programme par les acteurs, coordination, financement et transparence.
- **la mise en place effective du programme** dans la population générale, les établissements de santé, les élevages et l'environnement
- **la régulation en matière de médicaments**
- **la recherche et le développement** de nouveaux produits thérapeutiques et diagnostiques
- **l'évaluation** des actions et de la prise de conscience des populations.

## 10. LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UNE PRISE DE CONSCIENCE MONDIALE DE LA NÉCESSITÉ DE PROGRAMMES D'ACTION

**Les plus hautes autorités politiques et sanitaires internationales se sont saisies progressivement du sujet de la résistance aux antibiotiques**

- Depuis 2008, l'**ECDC** organise, chaque année en novembre, une journée de sensibilisation des professionnels de santé et du grand public aux risques associés à « la surconsommation et à l'usage inapproprié » des antibiotiques (« Antibiotic awareness day »).

- En 2015, l'organisation mondiale de la santé (**OMS**) a lancé un « Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux agents antimicrobiens » qui insiste sur la notion « d'engagement de l'ensemble de la société »

- En 2016, l'Assemblée générale des Nations Unies (**ONU**), qui ne se saisit que très rarement de sujets de santé, a proposé une approche coordonnée pour s'attaquer aux causes de la résistance aux agents antimicrobiens au sens large (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires) (« Déclaration politique issue de la réunion de haut niveau de l'Assemblée générale sur la résistance aux agents antimicrobiens », 22 septembre 2016).

**Les plus hautes autorités sanitaires internationales se sont saisies progressivement ces 20 dernières années du sujet de la résistance aux antibiotiques.**

- En 2017, l'Union Européenne (**UE**), qui a intégré depuis son 1er plan quinquennal de 2011 le risque sanitaire de l'antibiorésistance à sa politique communautaire, a lancé un 2ème plan englobant les composantes humaines et animales selon le concept « One Health » ou « Une Seule Santé » (document de la Commission Européenne « Action de l'UE pour combattre la résistance aux antimicrobiens » juin 2017).

Un document de l'**ECDC** de 2019 recense les plans d'action contre la résistance aux antibiotiques des pays de l'UE et hors UE (Royaume Uni, Suisse, USA, Canada, Australie) et fournit tous les liens internet correspondants. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/antimicrobial-resistance-strategies>).

Ces liens permettent d'accéder aux détails de ces programmes.

À titre d'exemples, au Royaume Uni, le document «

Tackling antimicrobial resistance 2019–2024, The UK's five-year national action plan » publié en juin 2019, propose une approche holistique des actions à mener, associant aux classiques actions visant à réduire l'utilisation des antibiotiques, un éventail d'autres actions. Ce programme insiste en particulier sur la prévention de la transmission croisée des bactéries résistantes dans les établissements de santé et les collectivités, le risque d'acquisition de bactéries résistantes lié aux voyages et les aspects environnementaux (dissémination de la résistance par les eaux usées...).

Autre exemple, en France, à la demande de la Ministre des Affaires sociales et de la Santé Marisol Touraine, un rapport, présenté en 2015 par Jean Carlet à partir du travail collégial de nombreux experts, a listé une série de recommandations pour combattre la résistance aux antibiotiques visant à réduire la pression de sélection par les antibiotiques et à maîtriser la transmission/dissémination des bactéries résistantes (cf. « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques » rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, juin 2015, Ministère des affaires sociales, de la santé et du droit des femmes). Depuis, le document « Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en santé humaine », publié en Janvier 2022 par le ministère de la santé, précise les axes d'action pour limiter la résistance chez l'Homme et liste des indicateurs pour évaluer l'impact de la stratégie, par exemple : couverture vaccinale

des patients hospitalisés, utilisation des solutions hydro-alcooliques, taux de résistance aux antibiotiques dans les hôpitaux, consommation des antibiotiques...

([https://solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_20222025\\_prevention\\_des\\_infections\\_et\\_de\\_l\\_antibioresistance.pdf](https://solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_20222025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf))

## II. IMPACT DU COMBAT CONTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN EUROPE : SUCCÈS, RÉSULTATS CONTRASTÉS ET DIFFICULTÉS À METTRE EN PLACE DES ACTIONS DURABLES

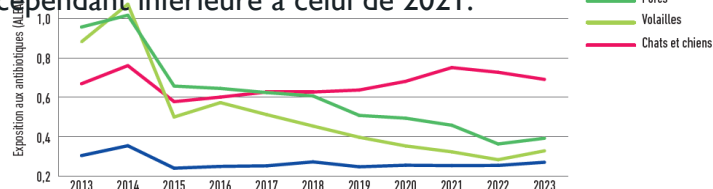
### CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES

Des résultats encourageants ont été obtenus en médecine humaine par le réseau européen de surveillance de la consommation d'antibiotiques (réseau ESAC-NET). On constate entre 2013 et 2022 une diminution globale de 1,2 % de la consommation dans la communauté (c.a.d. en dehors de l'hôpital) dans 29 pays de l'EU/EEE et une diminution significative de 1 à 6% dans 12 de ces pays (Allemagne Autriche Belgique, Danemark, Finlande, France, Italie, Pays Bas, Norvège, Slovaquie, Suède) mais une stagnation ou une augmentation dans les autres pays (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-consumption.pdf>). La même source de données situait en 2022 la France au 4ème rang des pays les plus consommateurs d'antibiotiques dans la communauté (après la Grèce, la Roumanie, la Bulgarie), les pays où la consommation était la plus faible étant les Pays-Bas, l'Autriche, la Suède, l'Allemagne et la Finlande.

En France, la vaste campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique » lancée en 2001 par l'Assurance maladie pour inciter à ne pas utiliser d'antibiotique dans les infections de l'enfant connues pour être essentiellement d'origine virale (rhinopharynx...), a permis grâce à l'implication des médecins généralistes, des pédiatres et des pharmaciens d'officines « d'éviter » un total de 27 millions de traitements antibiotiques durant les périodes octobre-mars de 2001 à 2007. Durant la période 2012-2022, les prescriptions d'antibiotiques ont diminué en ville de 2,2% par an en moyenne. (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/la-reprise-de-la-consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-se-confirme-en-2022>).

Par ailleurs, des succès très encourageants ont aussi été obtenus en France chez les animaux d'élevage grâce à des actions menées par les vétérinaires [ cf. ci-dessous le graphe tiré du rapport 2024 (prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche "Une Seule Santé")]. L'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 40,8 % entre 2013 et 2023, (mesuré par l'indicateur ALEA qui en prend en compte le poids des animaux traités). Toutefois, on note que le niveau d'exposition a augmenté de 6,5 %

la dernière année de cette période (2023), mais reste cependant inférieure à celui de 2021.



Source : Anses - ANMV

Exposition aux antibiotiques par espèce animale en France. Santé animale, données 2013-2023

Schéma tiré de : <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/documents/Synth%C3%A8se%202024%20antibior%C3%A9sistance.pdf>

La source de donnée ci-dessus montre que la France est parmi la douzaine de pays de l'EU/EEE où les ventes d'antibiotiques pour animaux est la plus basse (avec les pays scandinaves).

### LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Le système européen EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) de surveillance des bactériémies humaines (infections s'accompagnant de la présence de bactéries dans le sang) diagnostiquées à l'hôpital a montré que la proportion de souches multirésistantes chez les colibacilles (résistance aux céphalosporines de 3ème génération, C3G) a globalement augmenté en Europe entre 2001 (<5%) et 2018 (16%), puis s'est stabilisé (15% en 2022). Ces proportions sont très hétérogènes selon les pays, s'étalant en 2022 de 6% en Norvège à 40% en Bulgarie (8% en France).

Chez les klebsielles (entérobactéries proches du colibacille et aussi composante du microbiote intestinal), la proportion de souches multirésistantes a globalement augmenté en Europe (i) de <20% de souches résistantes aux C3G en 2005 à 34 % en 2022, et (ii) de <5% de souches résistantes aux carbapénèmes en 2005 à 13% en 2022. Ces proportions sont très hétérogènes selon les pays. Ainsi en 2022, la proportion des souches de klebsielles résistantes aux C3G s'étalent de 3% en Islande à 78% en Bulgarie (25% en France) et celle des souches résistantes aux carbapénèmes de 0% en Finlande à 72% en Grèce (1% en France).

On constate une diminution globale dans les pays de l'EU/EEE entre 2015 et 2022 de 19 à 16% de la proportion de souches de staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SARM) parmi les souches de staphylocoques dorés (*S. aureus*) (<https://www.ecdc.europa.eu/ears-net>). La diminution des SARM a été particulièrement nette en France et au Royaume Uni où des programmes nationaux spécifiques ont été mis en place très tôt (début des années 1990).

La diminution de SARM a été moins nette dans certains pays (Italie, Portugal) alors que dans d'autres pays il n'y a pas eu de diminution (Espagne, Grèce) voire même une augmentation (Hongrie). Finalement, en 2022, les proportions de SARM chez *S. aureus* s'évaluent, selon les pays, entre 1 et 51% (1% en Norvège, 10% en France, 51% à Chypre). Une autre analyse de la même base de données montre que le nombre de bactériémies à *S. aureus* a augmenté en Europe de 57% entre 2005 et 2018, mais qu'au sein de ces bactériémies celles à SARM ont diminué de 31% alors que celles à *S. aureus* sensibles à la méticilline (SASM) ont augmenté de 84% (Gagliotti et al Eurosurveillance novembre 2021).

Enfin, la proportion de souches multirésistantes (résistance à la vancomycine) chez les entérocoques

**La diminution des volumes d'antibiotiques utilisés en France a été beaucoup plus nette chez l'animal, en particulier de rente, que chez l'Homme.**

(*Enterococcus faecium*), espèce commensale du microbiote intestinal, a aussi augmenté en Europe entre 2005 (<5%) et 2022 (20%). Ces proportions étaient, en 2022 comprises entre 0,3 % en Suède et 68% en Lituanie (0,7% en France).

Les différences d'évolution de la résistance vues ci-dessus, selon les espèces bactériennes sont probablement liées en grande partie à leurs niches écologiques. Ainsi, le contrôle de la dissémination des SARM, qui a été un succès dans plusieurs pays suite à des programmes spécifiques, a été facilité par les caractéristiques du réservoir de l'espèce *S. aureus*, à savoir sa faible densité bactérienne et sa localisation essentiellement rhinopharyngée. Par contraste, les caractéristiques du réservoir des entérobactéries (colibacilles, klebsielles) et des entérocoques, à savoir une forte densité bactérienne et une localisation digestive et fécale, plus propices à la dissémination de ces bactéries. Cependant, des expériences menées dans des hôpitaux français ont montré qu'un contrôle au moins partiel des bactéries multirésistantes de portage digestif était possible grâce à des mesures drastiques (Fournier et al, Eurosurveillance 2018) (<https://www.eurosurveillance.org/>

[content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.17-00078](https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.8.17-00078)).

Toutefois, il faut souligner les difficultés qu'il y a à contrôler les épidémies de bactéries multirésistantes en milieu hospitalier (Carlet et al, Trends in Antibiotic Consumption and Resistance in France Over 20 Years: Large and Continuous Efforts but Contrasting Results, Open Forum Infectious diseases, 2020, 7).

Les grandes différences de taux de résistance selon les pays d'Europe vues ci-dessus, sont frappantes. Elles sont probablement liées en partie à des différences en matière d'utilisation des antibiotiques (cf. plus haut) et de mesures d'hygiène à l'hôpital (utilisation de solutions hydro-alcooliques, chambres à un lit, équipes d'hygiène...) (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-point-prevalence-survey-2016-2017.pdf>)

En santé animale, les données du Réseau Résapath de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (bovins, volailles, porcs, chiens et chats) montrent une nette tendance à la baisse entre 2013 et 2023 de la résistance des colibacilles aux C3G et aux fluoroquinolones (cf référence plus haut concernant la consommation des antibiotiques chez l'animal).

---

## **I2. DE L'ÉLABORATION DES PROGRAMMES À LEUR APPROPRIATION PAR CHACUN**

---

Comme pour les autres domaines du développement durable, les succès du combat contre la résistance aux antibiotiques dépendent du périmètre des actions, de l'implication des acteurs, des ressources du pays, de l'état du système de santé, de la formation des personnels de santé et « facteur déterminant », du degré d'appropriation de ce combat par la population.

Les antibiotiques constituent un bien commun (« patrimoine de l'humanité »). Sauvegarder leur efficacité exige non seulement des programmes institutionnels cohérents et pertinents mais aussi, comme pour d'autres domaines du développement durable (réchauffement climatique...) l'engagement individuel.

Chaque membre de la société, quelle que soit sa place et sa fonction - responsable politique, administratif, personnel de santé, citoyen - doit s'approprier le combat contre la résistance aux antibiotiques.

**Les axes d'actions listés plus haut (cf. chapitre 9) sont déclinés ci-après par type de membre de la société**

## **Responsable politique au niveau national ou au niveau de structures politiques décentralisées autonomes**

### **S'assurer que les stratégies suivantes sont en place (ou sinon les initier)**

- un programme national de combat contre la résistance aux antibiotiques, intégrant l'évaluation des résultats obtenus, couvrant l'ensemble des actions visant à diminuer la consommation des antibiotiques et contrôler la transmission/dissémination des bactéries résistantes
- une gouvernance, au plus haut niveau, de ce programme basée sur une vision transversale, incluant la pérennité de financements et faisant travailler ensemble de manière décloisonnée non seulement les responsables en charge de la santé et de l'agriculture mais aussi ceux en charge de l'environnement, de l'enseignement et de la recherche dans une approche « One Health », « Une Seule Santé »
- des campagnes nationales (i) de sensibilisation du grand public (y compris établissements d'enseignements) à la nécessaire sobriété en matière d'utilisation des antibiotiques, au respect des règles d'hygiène (des mains et hygiène fécale) et la promotion des vaccinations non obligatoires (grippe...), et (ii) d'information du personnel de santé sur la prescription des antibiotiques et la transmission/dissémination des bactéries résistantes
- intégration dans les formations des hauts fonctionnaires du sujet de la résistance aux antibiotiques chez l'Homme, les animaux et dans l'environnement, au même titre que les autres sujets du développement durable
- intégration dans les programmes de formation initiale et continue des étudiants en santé, notamment des médecins généralistes et des vétérinaires, d'un enseignement sur les enjeux de la résistance aux antibiotiques (bonne utilisation des antibiotiques, vaccinations, hygiène...) et les spécificités de la prescription d'antibiotiques
- intégration dans les programmes scolaires du sujet du combat contre la résistance aux antibiotiques (vaccinations, hygiène...)
- structuration et financement de la recherche en matière de résistance aux antibiotiques (aspects fondamentaux et opérationnels)
- dispositifs incitatifs, encourageant les industriels et les start-ups à développer de nouveaux antibiotiques, des alternatives aux antibiotiques et des tests de diagnostic rapide des infections
- mise à niveau des normes en matière d'effluent, d'assainissement et de traitement des eaux usées afin de limiter la pollution de l'environnement par les bactéries résistantes aux d'antibiotiques (et leurs gènes de résistance) et les résidus d'antibiotiques
- prise en compte du sujet de la résistance aux antibiotiques dans l'évaluation de l'impact de tout projet législatif ou réglementaire au même titre que les autres aspects du développement durable

### **Responsable politique au niveau régional ou local**

- initier ou soutenir des campagnes régionales et locales de prévention des infections et les règles d'hygiène dans la population générale, les établissements d'enseignement, les établissements de santé et assimilés et les autres collectivités
- s'assurer que chaque établissement d'enseignement met à la disposition des élèves, étudiants et enseignants des équipements sanitaires incluant du matériel adéquat pour l'hygiène des mains (lavabos, savon, essuie-mains à usage unique, solutions hydro-alcooliques) et des documents pédagogiques expliquant quand et comment se laver les mains
- s'assurer de la bonne gestion des installations de traitement des eaux usées et du devenir des effluents et des résidus des stations d'épuration

## **Responsable d'administrations publiques en matière de santé, d'agriculture, d'environnement, d'enseignement et de recherche**

- relayer les campagnes, (ou initier des campagnes) nationales, régionales et locales (i) de sensibilisation du grand public (y compris établissements d'enseignement) à la nécessaire sobriété en matière d'utilisation des antibiotiques et au respect des règles d'hygiène (hygiène des mains et hygiène fécale) et la promotion des vaccinations non obligatoires (grippe...) et (ii) campagnes ciblant le personnel de santé sur la prescription des antibiotiques
- élaborer et développer, en partenariat avec les médecins (en particulier généralistes) et les vétérinaires :
  - des outils et des documents informatifs sur les antibiotiques, sur leur bonne utilisation et sur les risques de résistance, destinés aux patients et propriétaires d'animaux, consultables sous forme numérique
  - des outils permettant de justifier la non prescription d'antibiotiques vis-à-vis des patients et des propriétaires d'animaux
- rapprocher les acteurs en charge de la gestion de l'eau et des effluents des acteurs en santé humaine et vétérinaire pour intégrer dans le traitement des eaux les aspects liés aux bactéries résistantes et les résidus d'antibiotiques
- développer et pérenniser les systèmes de surveillance (i) de l'utilisation des antibiotiques (chez l'Homme et l'animal), (ii) de la résistance aux antibiotiques en santé humaine et animale et (iii) de la pollution de l'environnement par les bactéries résistantes aux antibiotiques (et leurs gènes de résistance) et les résidus d'antibiotiques
- développer des indicateurs permettant de mesurer l'évolution, le coût et l'impact de la résistance aux antibiotiques chez l'Homme et l'animal et dans l'environnement
- organiser, encourager le financement des programmes de recherche sur (i) les déterminants de la transmission/dissémination des bactéries résistantes au sein de collectivités, des familles et des élevages, (ii) les déterminants de la prescription et non prescription d'antibiotiques vue tant du côté des prescripteurs que de celui des patients et (iii) l'impact des agents antimicrobiens sur l'environnement

## **Personnel de santé (médecin, vétérinaire, infirmier et autre personnel de santé)**

- promouvoir les vaccinations non obligatoires recommandées par les instances sanitaires humaines et animales
- utiliser les outils permettant de justifier la non prescription d'antibiotiques vis-à-vis des patients et des propriétaires d'animaux ainsi que les documents informatifs sur les antibiotiques, leur bonne utilisation et les risques de la résistance aux antibiotiques
- appliquer les recommandations en vigueur visant à limiter les prescriptions d'antibiotiques et la durée des traitements (traitements courts)
- utiliser des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) visant à asseoir le diagnostic d'infection bactérienne ou d'infection virale
- relayer auprès des patients et de leur famille les campagnes de sensibilisation aux règles d'hygiène, notamment l'hygiène des mains et hygiène fécale et profiter de chaque occasion pertinente pour expliquer ces règles
- expliquer aux patients et à leur famille (i) les risques de contamination par les bactéries résistantes lors de voyages dans les pays où ces bactéries sont endémiques et (ii) les règles d'hygiène, notamment d'hygiène alimentaire, pour diminuer ces risques
- appliquer les recommandations en vigueur en matière de prévention des infections associées aux soins (i) tenue vestimentaire, (ii) lavage des mains et désinfection (locaux, matériel) avec des solutions hydro-alcooliques avant et après l'examen des patients, avant un geste aseptique, après exposition à un liquide biologique et (iii) gestion des déchets infectieux
- expliquer aux propriétaires d'animaux de rente les règles d'hygiène en particulier l'organisation de l'hébergement des animaux (stabulation...), densité (surface par animal), gestion des fumiers et lisiers et nettoyage et désinfection des locaux et des matériels
- s'appuyer sur les recommandations promulguées par les organismes professionnels pour aider les propriétaires d'animaux à renforcer l'hygiène dans les élevages
- participer aux travaux et enquêtes sur la prescription des antibiotiques, sur les pratiques de vaccination et sur les précautions lors des soins

## **Citoyen**

- se faire expliquer par son médecin ou vétérinaire les bénéfices des vaccinations, le calendrier vaccinal et les mesures de prévention de la transmission des infections contagieuses
- se faire expliquer par son médecin ou vétérinaire sa décision de prescrire ou de ne pas prescrire des antibiotiques
- se faire expliquer par son médecin ou vétérinaire, en cas de prescription d'antibiotiques, les modalités du traitement (durée...) et ses conséquences
- protéger son environnement familial (éducation des enfants) et professionnel en respectant les règles d'hygiène (i) lavage des mains, désinfection avec des solutions hydro-alcooliques après passage aux toilettes, éternuement... et (ii) port d'un masque..., en cas d'infection respiratoire
- éviter les déjections humaines directement dans la nature
- remettre à la pharmacie les antibiotiques non utilisés, ne pas les jeter

## **Association et Organisation non gouvernementales intervenant dans le domaine de la santé humaine et animale et de l'agriculture**

Prendre systématiquement en compte dans leurs programmes et interventions les aspects du combat contre la résistance aux antibiotiques

- promotions des vaccinations et des mesures d'hygiène
- bonne utilisation des antibiotiques (sobriété)
- prévention de la transmission croisée
- prévention de la contamination de l'environnement par les déjections humaines et animales.

**Ce document a été élaboré par les membres du  
Conseil d'administration de l'Association 'World  
Alliance against Antibiotic Resistance (WAAAR) !**

### **Vincent Jarlier,**

Professeur émérite, ancien chef du service de Bactériologie-Hygiène, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

### **Marie-Hélène Nicolas-Chanoine,**

Professeur honoraire, ancien chef du service de Microbiologie, hôpital Beaujon, Clichy

### **Docteur Jean Carlet,**

ancien chef du service de Réanimation, hôpital Saint Joseph, Paris ; Past-Président de WAAAR

### **Professeur Xavier Bertrand,**

chef du service d'Hygiène hospitalière, CHU de Besançon

### **Professeur Robert Cohen,**

Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

### **Professeur Jean-Pierre Gangneux,**

chef du service de Parasitologie-Mycologie, CNR des Aspergilloses chroniques, CHU de Rennes